

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder
FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vorthherapie)

Vom 22. November 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss.....	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen.....	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
5.1	Stellungnahme der Taiho Pharma Netherlands B.V.	30
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	58
5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	66

5.4	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS	70
D.	Anlagen	88
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	88
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Futibatinib am 1. Juni 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Futibatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Futibatinib (Lytgobi) gemäß Fachinformation

Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Monotherapie:

Pemigatinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nicht-medikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Futibatinib die Wirkstoffe Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
 - Pemigatinib: Beschluss vom 7. Oktober 2021
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie sind neben Futibatinib auch Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab zugelassen.

Ivosidenib ist hierbei für die Behandlung von Tumoren mit einer IDH1-R132-Mutation und Pembrolizumab für die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR angezeigt.

Pemigatinib hingegen ist explizit für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement zugelassen. Aus den Leitlinien geht für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, eine Empfehlung für eine Therapie mit Pemigatinib hervor.

In der Nutzenbewertung wurde für das als Orphan Drug zugelassene Pemigatinib mit Beschluss vom 7. Oktober 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

In den Leitlinien sowie in den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird Pemigatinib als bisherige alleinige Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie bezeichnet.

Aus den vorgenannten Gründen wird Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Futibatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens für die Intervention die Phase-II-Studie FOENIX-CCA2 sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studie FIGHT-202 heran.

Beschreibung der Studie FOENIX-CCA2

Die Studie FOENIX-CCA2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib untersucht. In die Phase II der Studie wurden 103 Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben und eine Krankheitsprogression aufweisen, eingeschlossen. Die Studie wurde zwischen

Juli 2014 und Mai 2021 in 48 Zentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stammen überwiegend aus Nordamerika und Europa.

Beschreibung der Studie FIGHT-202

Die Studie FIGHT-202 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben und eine Krankheitsprogression aufweisen.

Zwischen Januar 2017 und März 2019 wurden in 146 Studienzentren überwiegend in Europa und USA, 146 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkompator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

MAIC-Analysen ohne Brückenkompator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie FOENIX-CCA2 herangezogen. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkompator einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.

Daher ist ein Zusatznutzen von Futibatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lytgobi mit dem Wirkstoff Futibatinib. Lytgobi wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Pemigatinib bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie FOENIX-CCA2 vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für einen indirekten Vergleich mit Pemigatinib einen naiven Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkompator einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Diese indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Ein Zusatznutzen von Futibatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Addendum des IQWiG (Addendum vom 28. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

Diese Patientenzahlen stellen auch im Vergleich zu den Beschlusszahlen von Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021) mit 35 bis 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine bessere Schätzung dar, da im vorliegenden Verfahren insbesondere studienbasierte Anteilswerte zum Erhalt einer Erstlinienchemotherapie zugrunde gelegt wurden, wohingegen im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation von Pemigatinib in diesem Schritt pauschal 100 % angenommen wurden.

In der Gesamtbetrachtung ist die neu vorgelegte Herleitung im Vergleich zu derjenigen aus dem Dossier methodisch geeigneter, um die Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzuleiten. Gemäß der Bewertung des IQWiG (Addendum vom 28. Oktober 2024) lassen sich allerdings für einige Herleitungsschritte geeignetere Anteilswerte bzw. Anteilsspannen ermitteln. Im Addendum vom 28. Oktober 2024 wird vom IQWiG teils eine Neuberechnung mit diesen geeigneteren Anteilswerten durchgeführt. Die somit berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Diese Anzahl liegt dabei in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Spanne für den Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung (59 – 80,5 %) ist mit Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet behaftet, da die Untergrenze allgemein auf „Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“ basiert und bei der Obergrenze unklar ist, ob es sich um den Zeitpunkt der Erstdiagnose handelt. Im Umkehrschluss ist die Spanne für den Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung ebenfalls mit Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit behaftet.
- Hinsichtlich der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach Operation bleibt fraglich, ob jedes Rezidiv dem für das Anwendungsgebiet relevanten lokal

fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums des Cholangiokarzinoms zugeordnet werden kann.

- Bezüglich des Anteils von Betroffenen mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement beim intrahepatischem Cholangiokarzinom kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteilswert auch höher liegen kann (vgl. Pemigatinib, Beschluss vom 7. Oktober 2021).
- Generell beziehen sich die Angaben auf Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung auf bestimmte Erkrankungsstadien oder Therapiesituationen. Daher bleibt die Übertragbarkeit auf die im vorliegenden Anwendungsgebiet spezifisch zu betrachtende Patientenpopulation fraglich.
- Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten durch die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten für den Erhalt einer Zweitlinienchemotherapie, die grundsätzlich für eine Behandlung mit Futibatinib infrage kommen sowie eine potenziell niedrigere Obergrenze der Anteilsspanne zu Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom und FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement.

Es ergeben sich etwa 27 bis 229 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lytgobi (Wirkstoff: Futibatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Futibatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Futibatinib	täglich	365	1,0	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemigatinib	1x täglich an den Tagen 1 - 14 eines 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	14	243,6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Futibatinib	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	365,0	1825 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemigatinib	13,5 mg	13,5 mg	1 x 13,5 mg	243,6	243,6 x 13,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Futibatinib	35 FTA	2 971,72 €	2,00 €	169,12 €	2 800,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemigatinib	14 TAB	7 467,32 €	2,00 €	423,17 €	7 042,15 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. November 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Futibatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Mai 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Futibatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. August 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. Oktober 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Oktober 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Ermittlung von Patientenzahlen
AG § 35a	15. Oktober 2024 5. November 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vorthherapie)

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. November 2024 (BAnz AT 11.12.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Futibatinib wie folgt ergänzt:

Futibatinib

Beschluss vom: 22. November 2024

In Kraft getreten am: 22. November 2024

BAnz AT 23.12.2024 B7

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Juli 2023):

Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Monotherapie:

- Pemigatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-66), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

circa 27 bis 229 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lytgobi (Wirkstoff: Futibatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Futibatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Futibatinib	146 031,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pemigatinib	122 533,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.12.2024 B7

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Futibatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Oktober 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1 Vorthherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Futibatinib
- **Handelsname:** Lytgobi
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholangiokarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Taiho Pharma Netherlands

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2024
- **Beschlussfassung:** Ende November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1064)

Modul 1

(PDF 403,96 kB)

Modul 2

(PDF 457,17 kB)

Modul 3

(PDF 1,23 MB)

Modul 4

(PDF 3,64 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.019,93 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Futibatinib (Lytgobi)

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

02.09.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach minic Lytobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Monotherapie:

- Pemigatinib

Stand der Information: September 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 555,91 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsnahmeverfahren

(PDF 244,80 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2024
 - Mündliche Anhörung: 07.10.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.09.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Futibatinib - 2024-06-01-D-1064*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.10.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach minc

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Oktober 2024 um 13:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Futibatinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Taiho Pharma Netherlands B.V.	23.09.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.09.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2024
AIO, DGHO, DGVS	24.09.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Taiho Pharma Netherlands B.V.						
Hr. Dr. Harlin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hipp	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Stindt	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Prof. Dr. Hipp	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Sauerbruch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Paulides	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Arnold	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Taiho Pharma Netherlands B.V.

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	<i>Futibatinib/Lytgobi®</i>
Stellungnahme von	<i>Taiho Pharma Netherlands B.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Cholangiokarzinome (CCA) stellen eine heterogene Gruppe einzelner seltener, biliärer, epithelialer Tumore dar (1, 2). Entsprechend der Lokalisation des Tumors unterscheidet man extrahepatische (eCCA), die ca. 80 % aller CCA ausmachen, und intrahepatische (iCCA) Formen mit ca. 20 % aller CCA. CCA weisen auf anatomischer, histopathologischer und molekularer Ebene eine große Heterogenität auf (3, 4). Die molekularen Aberrationen FGFR2-Fusion oder -Rearrangement treten hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit einem iCCA auf (7,8 - 15,9 % der Fälle) und nur selten bei Patienten mit eCCA (1,0 - 5,5 % der Fälle) (5–8). Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose des CCA oft erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt (1). Die meisten CCA-Patientinnen und -Patienten (> 65 %) haben einen inoperablen Tumor oder weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf (Stadium IV) (9). Zudem wird bei 10 - 45 % der als resektabel eingeschätzten Tumoren nach einer explorativen Laparotomie erkannt, dass diese inoperabel sind (10). Die langfristige Prognose des CCA ist insgesamt sehr schlecht mit einem 5-Jahres-Überleben von 10 - 17 %; dieses kann 25 - 40 % erreichen, wenn der Tumor durch chirurgische Resektion entfernt werden kann (11, 12). Zudem ist die Lebensqualität oft stark eingeschränkt (13). Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Futibatinib umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist (14).	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sowohl in der EU als auch in den USA wurde Futibatinib ausschließlich auf Grundlage der Ergebnisse des Phase 2-Teils der Studie FOENIX-CCA2 zugelassen (15, 16). Die Patientinnen und Patienten erreichten zum Datenschnitt vom 01.10.2020 unter Futibatinib ein medianes Überleben von 21,7 Monaten (95 %-KI [14,5; NE]). Die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29.05.2021 bestätigten die Ergebnisse mit einem medianen Überleben von 20,0 Monaten (95 %-KI [16,4; 24,6]). Trotz der Schwere der Erkrankung blieb der mittels EQ-5D VAS bewertete Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten über einen Großteil der Studiendauer konstant. Ebenso wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und der Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“, aufrechterhalten. Das Sicherheitsprofil von Futibatinib war durch überwiegend geringgradige unerwünschte Ereignisse (UE) gekennzeichnet, die auf den Wirkmechanismus (Hyperphosphatämie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, gastrointestinale Symptome, Veränderungen an den Nägeln, Veränderungen an der Retina) und eine Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Krebs (Müdigkeit, trockener Mund und trockene Haut) zurückzuführen sind. Die Therapieabbruchrate aufgrund von UE war gering (14, 17, 18).	
In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Version 5.0 – August 2024, Registernummer 032-053OL wird unter anderem Futibatinib als Behandlungsstandard in der Zweitlinie für Patientinnen und Patienten nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie und mit adäquatem Allgemeinzustand angegeben	

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3). Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3) (19).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. I13, Z. 9-15	Anmerkung: Die Autor:innen merken an: „MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [...]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [...]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib geeignet.“ Eine grundsätzliche Bewertung eines Analyseansatzes schließt gerade nicht aus, dass im Einzelfall die Ergebnisse einer solchen Analyse berücksichtigt werden können und sollten. Der G-BA hat mit Datum vom 28.08.2023 Pemigatinib als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt (20). Futibatinib wurde am 04.07.2023 für dieses Anwendungsgebiet zugelassen (21), Pemigatinib am 26.03.2021 (22). Der erste Datenschnitt der zulassungsbegründenden Futibatinib-Studie FOENIX-CCA2 datiert vom 01.10.2020 (23). Diese zeitliche Abfolge erklärt, warum keine RCT zum direkten Vergleich von Futibatinib mit Pemigatinib vorliegt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	In Anbetracht der sehr geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit dieser seltenen Erkrankung und der Marktverfügbarkeit der beiden Therapieoptionen Futibatinib und Pemigatinib ist eine direkt vergleichende RCT nicht realisierbar. Vor diesem Hintergrund liefert die nach dem Stand der Wissenschaft durchgeführte MAIC-Analyse die bestmögliche Evidenz für vergleichende Aussagen zu Futibatinib und Pemigatinib. Die Herleitung von pseudo-individuellen Patientendaten aus digitalisierten Kaplan-Meier Kurven nach der Methode von Guyot et al. [2012] (24) entspricht dem aktuellen internationalen Standard (25). Ebenso wurden die relevanten Confounder wie vom IQWiG gefordert (26) systematisch mittels wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fach-Experten identifiziert ((23), S. 61). Tab. 1: Ausgangsmerkmale der Populationen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib vor und nach Adjustierung <table><tr><th>Merkmal</th><th>Futibatinib unadjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)</th><th>Futibatinib adjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)</th><th>Pemigatinib (FIGHT-202)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Merkmal	Futibatinib unadjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Futibatinib adjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Pemigatinib (FIGHT-202)					Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.
Merkmal	Futibatinib unadjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Futibatinib adjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Pemigatinib (FIGHT-202)							

N / ESS	N: 103 PFS/OS 102 ORR 43 DoR	ESS: 91,3 PFS/OS 36,0 DoR	N: 108 PFS/OS/ORR 38 DoR
Alter (Mittelwert bzw. Median)	55,7	56,0	56,0
Männlich (%)	43,7	39,3	39,3
% ECOG 0 (> 0)	46,6 (53,4)	42,0 (58,0*)	42,0 (58,0*)
% Albumin < 35 g/L (≥ 35 g/L)	19,4 (80,6)	19,6 (80,4)	19,6 (80,4)
% Erstlinie (> Erstlinie)	46,6 (53,4)	60,7 (39,3)	60,7 (39,3)
% Operation Ja (Nein)	39,8 (60,2)	35,5 (64,5)	35,5 (64,5)
% TP 53 Alteration (keine Alteration oder unbekannt)	12,6 (87,4)	8,4 (91,6)	8,4 (91,6)
% Kaukasier (andere)	49,5 (50,5)	73,8 (26,2)	73,8 (26,2)
*5 Patienten (5 %) mit ECOG PS 2 in der Pemigatinib-Gruppe, kein Patient mit ECOG PS 2 in der Futibatinib-Gruppe Abkürzungen: DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Estimated Sample Size (effektiver Stichprobenumfang); N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben. Modul 4 (23), Tab. 4-94			
Die effektiven Stichprobenumfänge (ESS) in der adjustierten Futibatinib-Gruppe sind nur geringfügig kleiner als die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der originären, unadjustierten Futibatinib-Gruppe: 91,3 vs. 103 bezogen auf PFS/OS bzw. 36,0 vs. 43 bezogen auf DoR. Diese Befunde sind ein Indiz für die große Ähnlichkeit			

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	der Studienpopulation von FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil und der relevanten Kohorte A der Pemigatinib-Studie FIGHT-202 (25) (Tab. 1). Konsistent dazu stimmen die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Werte weitgehend überein (Tab. 2). Tab. 2: Demografische und krankheitsspezifische Baseline-Werte für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th><th>FOENIX-CCA2 Phase 2-Teil</th><th>FIGHT-202 Kohorte A</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td><td>103</td><td>108</td></tr> <tr> <td>Alter (Jahre)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>55,7 (12,23)</td><td>55,2 (12,00)</td></tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td><td>58,0 (22; 79)</td><td>55,5 (26; 77)</td></tr> <tr> <td>Altersgruppen, n (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>< 65 Jahre</td><td>80 (77,7)</td><td>83 (76,9)</td></tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td><td>23 (22,3)</td><td>25 (23,1)</td></tr> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Männlich</td><td>45 (43,7)</td><td>42 (38,9)</td></tr> <tr> <td>Weiblich</td><td>58 (56,3)</td><td>66 (61,1)</td></tr> <tr> <td>Ethnie, n (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Kaukasier</td><td>51 (49,5)</td><td>79 (73,1)</td></tr> <tr> <td>Schwarze oder Afro-Amerikaner</td><td>8 (7,8)</td><td>7 (6,5)</td></tr> </tbody> </table>	Studie	FOENIX-CCA2 Phase 2-Teil	FIGHT-202 Kohorte A	N	103	108	Alter (Jahre)			Mittelwert (SD)	55,7 (12,23)	55,2 (12,00)	Median (Min; Max)	58,0 (22; 79)	55,5 (26; 77)	Altersgruppen, n (%)			< 65 Jahre	80 (77,7)	83 (76,9)	≥ 65 Jahre	23 (22,3)	25 (23,1)	Geschlecht, n (%)			Männlich	45 (43,7)	42 (38,9)	Weiblich	58 (56,3)	66 (61,1)	Ethnie, n (%)			Kaukasier	51 (49,5)	79 (73,1)	Schwarze oder Afro-Amerikaner	8 (7,8)	7 (6,5)	
Studie	FOENIX-CCA2 Phase 2-Teil	FIGHT-202 Kohorte A																																										
N	103	108																																										
Alter (Jahre)																																												
Mittelwert (SD)	55,7 (12,23)	55,2 (12,00)																																										
Median (Min; Max)	58,0 (22; 79)	55,5 (26; 77)																																										
Altersgruppen, n (%)																																												
< 65 Jahre	80 (77,7)	83 (76,9)																																										
≥ 65 Jahre	23 (22,3)	25 (23,1)																																										
Geschlecht, n (%)																																												
Männlich	45 (43,7)	42 (38,9)																																										
Weiblich	58 (56,3)	66 (61,1)																																										
Ethnie, n (%)																																												
Kaukasier	51 (49,5)	79 (73,1)																																										
Schwarze oder Afro-Amerikaner	8 (7,8)	7 (6,5)																																										

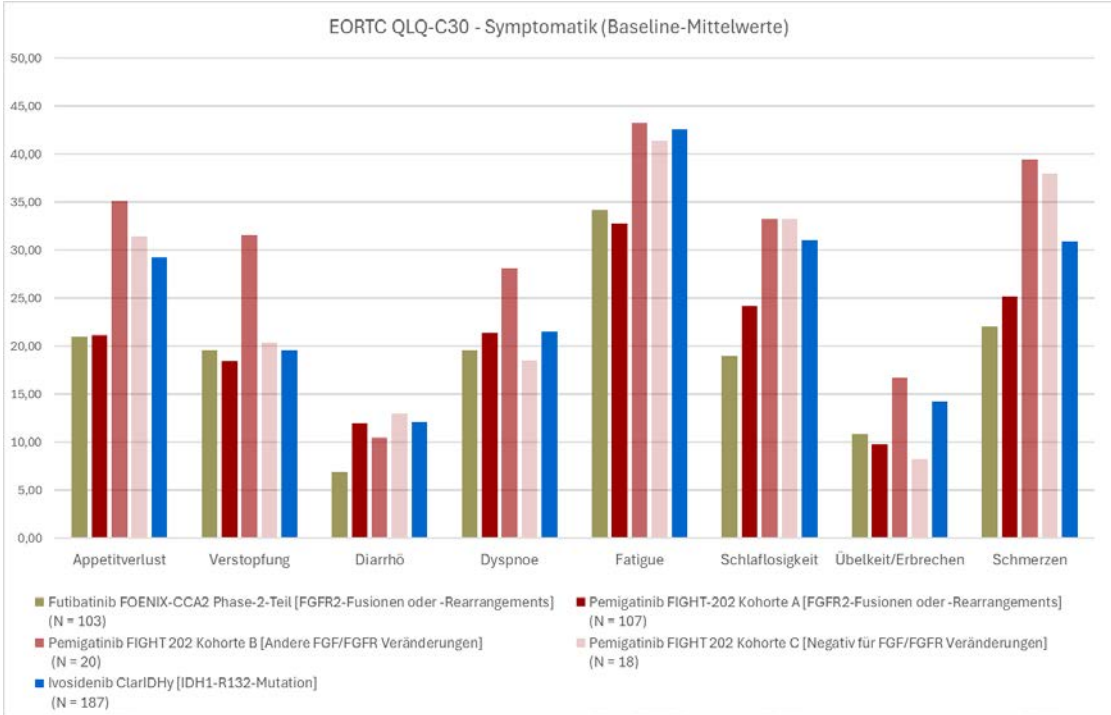
Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Asiaten/Orientalen	30 (29,1)	12 (11,3)	
	Andere oder Unbekannt	14 (13,6)	10 (9,3)	
	Region, n (%)			
	Nordamerika	47 (45,6)	64 (59,3)	
	Europa	28 (27,2)	32 (29,6)	
	Rest der Welt	28 (27,2)	12 (11,1)	
	ECOG Performance Status, n (%)			
	0	48 (46,6)	46 (42,6)	
	1	55 (53,4)	57 (52,8)	
	2	0	5 (4,6)	
	Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)			
	Mittelwert (SD)	17,46 (13,12)	19,32 (19,46)	
	Median (Min; Max)	12,7 (2,0; 61,4)	16,0 (2,4; 133,2)	
	Lokalisation des Primärtumors			
	Intrahepatisch	103 (100,0)	107 (99,1)	
	Andere	0	1 (0,9)	
	Anzahl Patienten mit mind. 1 vorherigen systemischen Krebstherapie, n (%)	103 (100)	107 (99,1)	
	Anzahl Therapieregime			
	1	48 (46,6)	65 (60,2)	

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="286 531 1377 742"> <tr> <td>2</td><td>31 (30,1)</td><td>29 (26,9)</td></tr> <tr> <td>≥ 3</td><td>24 (23,3)</td><td>13 (12,0)</td></tr> <tr> <td colspan="3"> Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Futibatinib Modul 4, Tab. 4-44, S. 101 ff. (23), Pemigatinib Modul 4, Tab. 4-38 und 4-40, S. 110 ff. (27) </td></tr> </table> Die direkte Vergleichbarkeit dieser beiden Studienpopulationen wird durch sehr ähnliche EORTC QLQ-C30-Baseline-Werte unterstrichen. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Baseline-Werte für Patientinnen und Patienten mit CCA aus den Studien FOENIX-CCA2 (Futibatinib) (23), FIGHT-202 (Pemigatinib, Kohorten A, B und C separat dargestellt) (27) und ClarIDHy (Ivosidenib, Mittelwerte der gepoolten Verum- und Placebogruppe) (28). Es ist augenfällig, dass die Baseline-Mittelwerte von Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements (jeweils die beiden linken Säulen) der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 sich durchweg wenig voneinander unterscheiden. Die Unterschiede zu den Werten von Patientinnen und Patienten mit anderen FGF/FGFR-Veränderungen, negativ für FGF/FGFR-Veränderungen oder einer IDH1-R132-Mutation fallen dagegen deutlicher aus. Dies gilt für die Symptomatik (Abb. 1) und in noch höherem Maße für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Abb. 2).	2	31 (30,1)	29 (26,9)	≥ 3	24 (23,3)	13 (12,0)	Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Futibatinib Modul 4, Tab. 4-44, S. 101 ff. (23), Pemigatinib Modul 4, Tab. 4-38 und 4-40, S. 110 ff. (27)			
2	31 (30,1)	29 (26,9)									
≥ 3	24 (23,3)	13 (12,0)									
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Futibatinib Modul 4, Tab. 4-44, S. 101 ff. (23), Pemigatinib Modul 4, Tab. 4-38 und 4-40, S. 110 ff. (27)											

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abb. 1: EORTC QLQ-C30, Symptomatik (Baseline-Mittelwerte) (eigene Darstellung) (23, 27, 28)	

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	EORTC QLQ-C30 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline-Mittelwerte) <table><tr><th>Domain</th><th>Futibatinib FOENIX-CCA2 Phase-2-Teil [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=103)</th><th>Pemigatinib FIGHT-202 Kohorte A [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=107)</th><th>Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte B [Andere FGF/FGFR Veränderungen] (N=20)</th><th>Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte C [Negativ für FGF/FGFR Veränderungen] (N=18)</th><th>Ivosidenib ClarIDHy [IDH1-R132-Mutation] (N=187)</th></tr><tr><td>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</td><td>70.00</td><td>68.00</td><td>50.00</td><td>60.00</td><td>62.00</td></tr><tr><td>Kognitive Funktion</td><td>89.00</td><td>87.00</td><td>75.00</td><td>76.00</td><td>82.00</td></tr><tr><td>Emotionale Funktion</td><td>80.00</td><td>78.00</td><td>70.00</td><td>74.00</td><td>78.00</td></tr><tr><td>Körperliche Funktion</td><td>81.00</td><td>80.00</td><td>75.00</td><td>76.00</td><td>75.00</td></tr><tr><td>Rollenfunktion</td><td>78.00</td><td>75.00</td><td>73.00</td><td>71.00</td><td>66.00</td></tr><tr><td>Soziale Funktion</td><td>75.00</td><td>77.00</td><td>65.00</td><td>71.00</td><td>70.00</td></tr></table> Abb. 2: EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline-Mittelwerte) (eigene Darstellung) (23, 27, 28) Vorgeschlagene Änderung:	Domain	Futibatinib FOENIX-CCA2 Phase-2-Teil [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=103)	Pemigatinib FIGHT-202 Kohorte A [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=107)	Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte B [Andere FGF/FGFR Veränderungen] (N=20)	Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte C [Negativ für FGF/FGFR Veränderungen] (N=18)	Ivosidenib ClarIDHy [IDH1-R132-Mutation] (N=187)	Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	70.00	68.00	50.00	60.00	62.00	Kognitive Funktion	89.00	87.00	75.00	76.00	82.00	Emotionale Funktion	80.00	78.00	70.00	74.00	78.00	Körperliche Funktion	81.00	80.00	75.00	76.00	75.00	Rollenfunktion	78.00	75.00	73.00	71.00	66.00	Soziale Funktion	75.00	77.00	65.00	71.00	70.00	
Domain	Futibatinib FOENIX-CCA2 Phase-2-Teil [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=103)	Pemigatinib FIGHT-202 Kohorte A [FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements] (N=107)	Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte B [Andere FGF/FGFR Veränderungen] (N=20)	Pemigatinib FIGHT 202 Kohorte C [Negativ für FGF/FGFR Veränderungen] (N=18)	Ivosidenib ClarIDHy [IDH1-R132-Mutation] (N=187)																																							
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	70.00	68.00	50.00	60.00	62.00																																							
Kognitive Funktion	89.00	87.00	75.00	76.00	82.00																																							
Emotionale Funktion	80.00	78.00	70.00	74.00	78.00																																							
Körperliche Funktion	81.00	80.00	75.00	76.00	75.00																																							
Rollenfunktion	78.00	75.00	73.00	71.00	66.00																																							
Soziale Funktion	75.00	77.00	65.00	71.00	70.00																																							

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die große Ähnlichkeit der Studienpopulationen von FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil und FIGHT-202, Kohorte A wird anerkannt. Die MAIC-Analysen werden als bestverfügbare Evidenz gewürdigt.	
IQWiG, S. I13, Z. 15-17	Anmerkung: Die Autor:innen merken an: „Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht.“ Die MAIC-Analysen wurden für weitere Wirksamkeitsendpunkte, deren Operationalisierungen für Futibatinib und Pemigatinib vergleichbar waren, durchgeführt (DoR, PFS, ORR). Diese Ergebnisse sind in dem Dokument „Clinical and Economic Evaluation Evidence in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma (CCA): Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison“ (29) in Modul 5 zu finden. Da diese aus Sicht des G-BA nicht patientenrelevant sind, wurde auf eine Darstellung in Modul 4 verzichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte konnten dafür keine MAIC-Analysen durchgeführt werden. Vorgeschlagene Änderung: Die MAIC-Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden dargestellt: Futibatinib zeigte sowohl in der nicht-adjustierten (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten (RMST in Monaten: 18,65) Analyse einen numerisch stärkeren Effekt auf	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkompator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Gesamtüberleben als Pemigatinib (RMST in Monaten: 17,77) (Tabelle 4-100, Modul 4, (23)), wobei die Differenzen statistisch nicht signifikant waren (nicht-adjustierte RMST-Differenz in Monaten: 0,63 (95 %-KI [-1,79; 3,06]), p-Wert 0,609; adjustiert: 0,71 (95 %-KI [-0,99; 2,34]), p-Wert 0,405 (Tabelle 4-7) (23).	aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.
IQWiG	Anmerkung: Die Dossierbewertung des IQWiG enthält – sachlogisch wegen der Bewertung des Evidenzkörpers – keine Aussagen zu den Studienergebnissen in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Die oben aufgezeigte, hohe Ähnlichkeit der Studienpopulationen rechtfertigt jedoch eine deskriptive, vergleichende Darstellung der PRO-Ergebnisse und ihre orientierende Diskussion. Vorgeschlagene Änderung: Folgende Tabellen 3 und 4 (s.u.) und ihre Diskussion sollten wiedergegeben werden: In beiden Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 wurde die Morbidität anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -items sowie die gesundheitsbezogene	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala erhoben. Eine Behandlung mit Futibatinib oder Pemigatinib erfolgt in 21-Tage-Zyklen. In den pivotalen Studien waren die Erhebungszeitpunkte allerdings zeitlich versetzt. Daher werden die Ergebnisse der Studie FIGHT-202 zu Zyklus 6 den Ergebnissen der Studie FOENIX-CCA2 zu den Zyklen 4 und 7 gegenübergestellt. Die Auswertung in Kohorte A der Studie FIGHT-202 erfolgte in der Efficacy Evaluable Population (30), die Auswertung im Phase 2-Teil der Studie FOENIX-CCA2 in der PRO-Studienpopulation. Letztere umfasste alle Patientinnen und Patienten, die eine Futibatinib-Therapie erhalten hatten und für die Baseline-Werte und mindestens eine EQ-5D-3L oder EORTC QLQ-C30 Auswertung vorlagen. Tab. 3 zeigt die Baseline-Mittelwerte für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -items sowie die Veränderungen zu Baseline zu den oben benannten Zyklen. Tab. 3: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -items sowie die Veränderungen zu Baseline (23, 30) <table><tr><th></th><th colspan="2">Baseline - Absoluter Score</th><th colspan="3">Veränderungen zu Baseline</th></tr><tr><th>Skala/Item</th><th>FOENIX-CCA2</th><th>FIGHT-202</th><th>FOENIX-CCA2 Zyklus 4</th><th>FIGHT-202 Zyklus 6</th><th>FOENIX-CCA2 Zyklus 7</th></tr><tr><td colspan="6">Appetitverlust</td></tr><tr><td>N (%)</td><td>92 (100)</td><td>102 (95,3)</td><td>80 (87,0)</td><td>74 (69,2)</td><td>66 (71,7)</td></tr></table>		Baseline - Absoluter Score		Veränderungen zu Baseline			Skala/Item	FOENIX-CCA2	FIGHT-202	FOENIX-CCA2 Zyklus 4	FIGHT-202 Zyklus 6	FOENIX-CCA2 Zyklus 7	Appetitverlust						N (%)	92 (100)	102 (95,3)	80 (87,0)	74 (69,2)	66 (71,7)	Brückenkompator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen ohne Brückenkompator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.
	Baseline - Absoluter Score		Veränderungen zu Baseline																							
Skala/Item	FOENIX-CCA2	FIGHT-202	FOENIX-CCA2 Zyklus 4	FIGHT-202 Zyklus 6	FOENIX-CCA2 Zyklus 7																					
Appetitverlust																										
N (%)	92 (100)	102 (95,3)	80 (87,0)	74 (69,2)	66 (71,7)																					

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
	MW (SD)	21,0 (26,9)	21,2 (26,9)	0,8 (31,8)	9,0 (33,2)	0,0 (35,1)	
	Verstopfung						
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	75 (70,1)	66 (71,7)	
	MW (SD)	19,6 (26,7)	18,4 (27,9)	10,0 (34,9)	7,6 (26,0)	9,1 (31,8)	
	Diarrhö						
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	75 (70,1)	66 (71,7)	
	MW (SD)	6,9 (16,0)	12,0 (20,8)	5,4 (28,8)	4,0 (27,4)	2,5 (25,0)	
	Dyspnoe						
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	75 (70,1)	66 (71,7)	
	MW (SD)	19,6 (27,6)	21,4 (25,9)	-5,4 (24,6)	-4,9 (21,7)	-7,1 (23,0)	
	Fatigue						
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	75 (70,1)	66 (71,7)	
	MW (SD)	34,2 (23,6)	32,8 (24,5)	-2,4 (20,5)	6,7 (23,9)	-2,9 (22,6)	
	Schlaflosigkeit						
	N (%)	91 (98,9)	102 (95,3)	78 (84,8)	74 (69,2)	65 (70,7)	
	MW (SD)	19,0 (25,9)	24,2 (27,4)	-0,4 (27,1)	5,0 (31,1)	2,6 (25,9)	
	Übelkeit und Erbrechen						
	N (%)	92 (100)	102 (95,3)	80 (87,0)	74 (69,2)	66 (71,7)	
	MW (SD)	10,9 (18,4)	9,8 (15,6)	-1,2 (22,5)	1,6 (16,4)	-1,5 (19,3)	
	Schmerz						

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																																										
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	74 (69,2)	66 (71,7)																																					
	MW (SD)	22,1 (22,3)	25,2 (24,0)	2,1 (21,6)	8,6 (27,2)	2,8 (22,4)																																					
	Abkürzungen: %: Prozent; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung																																										
	Grün unterlegt sind alle FOENIX-CCA2-Ergebnisse zu den Zyklen 4 und 7, die gegenüber den FIGHT-202-Ergebnissen zum Zyklus 6 numerisch einen Vorteil von Futibatinib zeigen, rot unterlegt sind für Futibatinib nachteilige Ergebnisse. Augenscheinlich überwiegen die Vorteile von Futibatinib, was auf einen im Vergleich zu Pemigatinib stärkeren positiven Effekt von Futibatinib auf die Morbidität schließen lassen könnte. Noch positiver fällt die Bilanz zugunsten von Futibatinib in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus (Tab. 4). Tab. 4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (23, 30) <table><tr><td></td><td colspan="2">Baseline - Absoluter Score</td><td colspan="3">Veränderungen zu Baseline</td></tr><tr><td>Skala</td><td>FOENIX-CCA2</td><td>FIGHT-202</td><td>FOENIX-CCA2 Zyklus 4</td><td>FIGHT-202 Zyklus 6</td><td>FOENIX-CCA2 Zyklus 7</td></tr><tr><td colspan="6">Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität</td></tr><tr><td>N (%)</td><td>92 (100)</td><td>102 (95,3)</td><td>79 (85,9)</td><td>73 (68,2)</td><td>65 (70,7)</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>70,1 (19,4)</td><td>67,3 (19,2)</td><td>0,4 (20,6)</td><td>-6,4 (19,2)</td><td>-0,5 (21,6)</td></tr><tr><td colspan="6">Kognitive Funktion</td></tr></table>							Baseline - Absoluter Score		Veränderungen zu Baseline			Skala	FOENIX-CCA2	FIGHT-202	FOENIX-CCA2 Zyklus 4	FIGHT-202 Zyklus 6	FOENIX-CCA2 Zyklus 7	Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität						N (%)	92 (100)	102 (95,3)	79 (85,9)	73 (68,2)	65 (70,7)	MW (SD)	70,1 (19,4)	67,3 (19,2)	0,4 (20,6)	-6,4 (19,2)	-0,5 (21,6)	Kognitive Funktion						
	Baseline - Absoluter Score		Veränderungen zu Baseline																																								
Skala	FOENIX-CCA2	FIGHT-202	FOENIX-CCA2 Zyklus 4	FIGHT-202 Zyklus 6	FOENIX-CCA2 Zyklus 7																																						
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität																																											
N (%)	92 (100)	102 (95,3)	79 (85,9)	73 (68,2)	65 (70,7)																																						
MW (SD)	70,1 (19,4)	67,3 (19,2)	0,4 (20,6)	-6,4 (19,2)	-0,5 (21,6)																																						
Kognitive Funktion																																											

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	N (%)	91 (98,9)	102 (95,3)	79 (85,9)	73 (68,2)	65 (70,7)	
	MW (SD)	89,2 (16,9)	86,9 (16,7)	-5,7 (15,1)	-5,5 (19,1)	-3,3 (12,2)	
	Emotionale Funktion						
	N (%)	91 (98,9)	103 (96,3)	79 (85,9)	75 (70,1)	65 (70,7)	
	MW (SD)	80,3 (21,4)	78,1 (21,9)	4,7 (17,6)	-0,1 (16,6)	3,7 (16,2)	
	Körperliche Funktion						
	N (%)	92 (100)	103 (96,3)	80 (87,0)	75 (70,1)	66 (71,7)	
	MW (SD)	81,2 (19,1)	80,0 (18,6)	0,8 (15,0)	-4,0 (16,1)	-0,4 (14,1)	
	Rollenfunktion						
	N (%)	91 (98,9)	103 (96,3)	80 (87,0)	74 (69,2)	66 (71,7)	
	MW (SD)	78,4 (24,5)	75,1 (25,8)	-2,3 (24,0)	-9,0 (25,6)	-0,8 (24,2)	
	Soziale Funktion						
	N (%)	91 (98,9)	103 (96,3)	79 (85,9)	75 (70,1)	65 (70,7)	
	MW (SD)	74,5 (27,7)	77,2 (26,3)	0,6 (23,9)	-8,4 (26,1)	0,8 (19,9)	
	Abkürzungen: %: Prozent; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung						
	Dieser Befund legt den Schluss nahe, dass Futibatinib Vorteile gegenüber Pemigatinib auch in Bezug auf die Erhaltung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bietet.						

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. I13/ I14, Z. 24ff/ 1-2	Anmerkung: Die Autor:innen merken an: „Gemäß aktueller Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [17] soll allen Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation als palliative Systemtherapie in der Erstlinie eine Kombinationstherapie aus Cisplatin, Gemcitabin und Durvalumab angeboten werden. Für beide Studien geht aus den vorliegenden Angaben zur Vorbehandlung nicht hervor, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Durvalumab als Vortherapie verabreicht wurde. Die Vortherapie umfasste im Wesentlichen die Wirkstoffe, die vor der Zulassung der Kombinationstherapie aus Cisplatin, Gemcitabin und Durvalumab den Therapiestandard in der Erstlinientherapie darstellten, nämlich die Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin ohne Durvalumab. Damit unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten, die in die Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 eingeschlossen wurden, von dem Patientenkollektiv, das im aktuellen deutschen Versorgungskontext für eine Behandlung mit Futibatinib oder Pemigatinib infrage kommt, welches überwiegend bereits mit Durvalumab vorbehandelt sein sollte.“ Eine Expertenbefragung hat keinerlei Hinweis darauf erbracht, dass eine Erstlinienbehandlung mit Durvalumab den medizinischen Stellenwert von Futibatinib für die zweite Therapielinie und damit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen könnte. Daher erscheint die zitierte Anmerkung irrelevant.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Anmerkungen zur Vorbehandlung mit Durvalumab werden gestrichen.	
IQWiG, S. II.14 Z. 18ff SII. 18 Z. 19- 20	Anmerkung: Die Autor:innen merken an, dass die Übertragbarkeit in Schritt A2a und A2b auf die Inzidenz in der Ausgangsbasis mit Unsicherheit versehen sei und schlagen vor, sich in diesem Schritt auf den Anteilswert von 65 % von Pemigatinib zu beziehen. In der Nutzenbewertung von Pemigatinib wird dazu geschrieben: „Der pU ermittelt den Anteilswert der Patientengruppe mit einem inoperablen Tumor (65 %) auf Basis eines Reviews, das einen Anteilswert von > 65 % ohne Quellenbezug lediglich erwähnt. Dies birgt Unsicherheit. Des Weiteren ist unklar, wie der pU die von ihm zusätzlich berichteten Anteilswerte (des Schrittes A 2a) des RKI [8] zu Leberkarzinomen (C22.-) der Stadien III und IV (57 % für Männer und 64 % für Frauen) bei Erstdiagnose in den letztendlich zugrunde gelegten Anteilswert von 65 % einfließen lässt.“ (S. 11, Z. 7 ff) (31). Der Anteilswert von 65 % ist aufgrund des fehlenden Quellenbezugs und einer fehlenden Angabe einer Spanne nicht übernommen worden. Zudem liegt der Durchschnitt der Spanne im Futibatinib Dossier mit 69,8 % in einer vergleichbaren Größenordnung.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine	
IQWiG, S. II.16, Z. 7-18	Anmerkung: Die Autor:innen stellen fest: „Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben A 3a und B 3a Im Rahmen der Anteilswertgewinnung derjenigen Patientinnen und Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist oder eine metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose vorliegt und die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie BSC erhalten haben, umfasst die Studie von Izquierdo-Sanchez et al. [12] in der Basis einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten, die nach ihrer Erstdiagnose eine Operation erhalten haben (50,3 %). Werden ausschließlich die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit aktiver palliativer Behandlung (n = 477) und die mit BSC (n = 339) für die Anteilswertgewinnung bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung berücksichtigt, so ergibt sich auf Grundlage der Studie [12] ein höherer Anteil mit BSC in der Erstlinie und damit ein niedrigerer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.“ Dem Vorschlag des IQWiG folgend, ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit aktiver palliativer Behandlung [Anm.: entspricht Erstlinienchemotherapie] und die mit BSC für die Anteilswertgewinnung für Patientinnen und Patienten mit nicht	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	resezierbarer oder metastasierter Erkrankung zu berücksichtigen, ergibt sich aus Abbildung 3 der Quelle (32): Tab. 5: Anteil Patientinnen und -Patienten mit Erstlinienchemotherapie und BCS (Schritte A 3a und B 3a) <table border="1" data-bbox="286 683 1126 863"> <tr> <th></th><th>n</th><th>%</th></tr> <tr> <td>Erstlinienchemotherapie</td><td>477</td><td>58,46</td></tr> <tr> <td>BSC</td><td>339</td><td>41,54</td></tr> <tr> <td>Summe</td><td>816</td><td>100,00</td></tr> </table> Damit wären jeweils bei A 3a und B 3a nur 58,46 % der Patienten und Patientinnen für eine Erstlinienchemotherapie geeignet. Zu diesem Schritt wurde zudem bei der Pemigatinib Nutzenbewertung festgestellt (S. 11, Z. 33ff bis S. 12, Z. 2) (31): <i>„Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie</i> Aus der Annahme des pU, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, ergibt sich eine Überschätzung: Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie infrage.“ Vorgeschlagene Änderung: Keine		n	%	Erstlinienchemotherapie	477	58,46	BSC	339	41,54	Summe	816	100,00	
	n	%												
Erstlinienchemotherapie	477	58,46												
BSC	339	41,54												
Summe	816	100,00												

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. II.16, Z. 19-30	Anmerkung: Die Autor:innen schreiben: „A 3b und B 3b Der Patientenanteil derer, die nach einer Operation ein Rezidiv erleiden und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben ist mit Unsicherheiten versehen. In der Studie von Hahn et al. [13] wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eingeschlossen, sodass beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv nach einer Operation unberücksichtigt bleiben, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Analog zum vorherigen Abschnitt ist darauf hinzuweisen, dass in der Anteilswertgewinnung Patientinnen und Patienten enthalten sind, die nach initialer Operation und rezidivierender Erkrankung eine weitere Operation erhalten haben (n = 7). Unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ergibt sich ein höherer Anteil derer, die nach rezidivierende Erkrankung BSC erhalten und im Umkehrschluss ein niedrigerer Anteilswert derjenigen, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.“ Zu diesem Schritt wurde bei der Pemigatinib Nutzenbewertung festgestellt (S.11, Z. 33ff bis S. 12, Z. 2) (31): „Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie Aus der Annahme des pU, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, ergibt sich eine Überschätzung: Es kann davon ausgegangen werden, dass	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie infrage kommt, siehe dazu auch die Therapieempfehlung mit Best supportive Care der Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [5].“ Vor diesem Hintergrund sollte trotz der Unsicherheit, die sich aus der Abschätzung der zugrundeliegenden Publikation ergeben, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BSC (33) berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Keine	
IQWiG, S. II.20, Z. 12ff (in Tabelle 1)	Anmerkung: Die Autor:innen schreiben: „Im Abgleich mit einem früheren Verfahren zu Pemigatinib, erscheinen die Angaben aus dem Beschluss zu Pemigatinib (35 bis 300 Patientinnen und Patienten [29]) eine geeignetere Anzahl darzustellen. Die dort beschriebenen Unsicherheiten sind allerdings zu berücksichtigen.“ Aus Sicht von Taiho ist der Anteilswert der Patientengruppe in Schritt A 3a und B 3a, die BSC erhalten haben, abzuziehen. Selbst wenn man den vom IQWiG für Schritt A 2a vorgeschlagenen Wert von 0,65, für Schritt A 2c die Angaben aus dem Review von Blechaz et al. (S. II.18., Z. 23-24) (31) und in Schritt 5 die Obergrenze von 22 % (S. II.18, Z. 30-31) (31) zugrunde legt, ergibt sich	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Taiho Pharma Netherlands B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	eine GKV-Zielgruppengröße, die mit 210 unter 300 Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement liegt (34): Tab. 7: Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement <table><tr><td></td><td>iCCA</td><td>eCCA</td><td>Summe</td></tr><tr><td>Untergrenze</td><td>25</td><td>2</td><td>27</td></tr><tr><td>Obergrenze</td><td>199</td><td>40</td><td>239</td></tr></table> Tab. 8: GKV-Zielpopulation <table><tr><td></td><td>iCCA</td><td>eCCA</td><td>Summe</td></tr><tr><td>Untergrenze</td><td>22</td><td>2</td><td>24</td></tr><tr><td>Obergrenze</td><td>174</td><td>35</td><td>210*</td></tr></table> *Rundungsartefakt Aus Sicht von Taiho ist die Obergrenze von 300 Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement (35) in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten belegt und überschätzt. Vorgeschlagene Änderung: Keine		iCCA	eCCA	Summe	Untergrenze	25	2	27	Obergrenze	199	40	239		iCCA	eCCA	Summe	Untergrenze	22	2	24	Obergrenze	174	35	210*	
	iCCA	eCCA	Summe																							
Untergrenze	25	2	27																							
Obergrenze	199	40	239																							
	iCCA	eCCA	Summe																							
Untergrenze	22	2	24																							
Obergrenze	174	35	210*																							

Literaturverzeichnis

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17(9):557–88. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
2. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397(10272):428–44. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
3. Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2017; 67(3):632–44. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.026.
4. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(2):95–111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
5. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018; (2):1–12. doi: 10.1200/PO.17.00080.
6. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24):3838–47. doi: 10.1002/cncr.30254.
7. Murugesan K, Necchi A, Burn TC, Gjoerup O, Greenstein R, Krook M et al. Pan-tumor landscape of fibroblast growth factor receptor 1-4 genomic alterations. *ESMO Open* 2022; 7(6):100641. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100641.
8. Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, Shields AF, Hwang JJ, Poorman K et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4):652–62. doi: 10.21037/jgo.2018.08.18.
9. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12):2328–38. doi: 10.1093/annonc/mdu162.
10. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20(5):663–73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
11. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Rieke J et al. Onkopedia Leitlinie: Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase; 2024 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome>.
12. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz Dit Busset M, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 72(2):364–77. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.020.
13. Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(20). doi: 10.3390/cancers13205074.
14. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024281/lytgobi-4-mg-filmtabletten?query=lytgobi>.
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Lytgobi: International non-proprietary name: futibatinib, Procedure No. EMEA/H/C/005627/0000; 2023 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Gandhi SU, Casak SJ, Mushti SL, Cheng J, Subramaniam S, Zhao H et al. FDA Approval Summary: Futibatinib for Unresectable Advanced or Metastatic, Chemotherapy Refractory Intrahepatic

- Cholangiocarcinoma with FGFR2 Fusions or Other Rearrangements. Clin Cancer Res 2023. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1042.
17. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report Part 2 Addendum Section 14: Data cut 29.05.2021; 2021.
 18. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2 -Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. N Engl J Med 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
 19. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-053OL; 2024 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2023-B-193-z Futibatinib; 2023 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7701/2024-06-01_Informationen-zVT_Futibatinib_D-1064.pdf.
 21. European Commission (EC). Commission implementing decision of 4.7.2023: granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Lytgobi - futibatinib", a medicinal product for human use; 2023 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230704159464/dec_159464_en.pdf.
 22. European Commission (EC). Commission implementing decision of 26.3.2021 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Pemazyre - pemigatinib", an orphan medicinal product for human use; 2021 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150925/dec_150925_en.pdf.
 23. Taiho Pharma Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Futibatinib (Lytgobi), Modul 4 A; 2024 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7698/2024_06_01_Modul4_Futibatinib.pdf.
 24. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol 2012; 12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9.
 25. HTA GC. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons: Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment; 2024 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/document/download/1f6b8a70-5ce0-404e-9066-120dc9a8df75_en?filename=hta_practical-guideline_direct-and-indirect-comparisons_en.pdf.
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-43 - Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Rapid Report, A19-43, Version 1.1, 13.05.2020; 2020 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.

27. Incyte Biosciences Germany GmbH. 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib; 2021 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf.
28. Servier Deutschland GmbH. 2023_07_13_Modul4B_Ivosidenib; 2023 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf.
29. Curo, a Division of Envision Pharma Group. Clinical and Economic Evaluation Evidence in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma (CCA): Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison; 2022.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670; 2021 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4633/2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). G21-12 - Pemigatinib - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0; 2021 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf.
32. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen H-J et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol 2022; 76(5):1109–21. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.010.
33. Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A, Tanyildizi Y, Dos Santos DP, Düber C et al. Distant Metastases in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Does Location Matter? A Retrospective Analysis of 370 Patients. J Oncol 2020; 2020:7195373. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569461/pdf/JO2020-7195373.pdf>.
34. Taiho Oncology Europa GmbH. Eigene Berechnungen Patientenzahlen; 2024.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz; 2021 [Stand: 18.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. September 2024
Stellungnahme zu	Futibatinib (Cholangiokarzinom), Nr. 1843, A24-66, Version 1.0, Stand: 26.08.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Krebsleiden der Leber machen bei Frauen 1,3 %, und bei Männern 2,6 %, aller Krebserkrankungen in Deutschland aus (1). In Deutschland wurden im Jahr 2021 etwa 9200 neue Fälle an bösartigen Tumoren der Leber diagnostiziert. Der Anteil von intrahepatischen Cholangiokarzinomen war 31 % (1). Der konstitutive Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor(FGFR)-Signalweg kann die Proliferation und das Überleben maligner Zellen unterstützen. Futibatinib ist ein Tyrosinkinasehemmer, der FGFR 1, 2, 3 und 4 durch kovalente Bindung irreversibel hemmt (2). FGFR2-Mutationen treten in bis zu 13–20 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom auf und sind dort Treiber der Onkogenese (3, 4). Futibatinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Futibatinib <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist</td><td>Pemigatinib</td></tr><tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2</td></tr></table> Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib	a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2		Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie Zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Monotherapie: Pemigatinib
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib							
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2								
	<u>Eingereichte Daten</u> Es existieren keine geeigneten randomisierten, kontrollierten Studien („randomized controlled trials“, RCT) zum Vergleich von Futibatinib mit der ZVT in der vorliegenden Indikation. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reicht Daten aus zwei einarmigen Studien ein: FOENIX-CCA2 ist die zulassungsrelevante multinationale, multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase II mit	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Futibatinib bei Patientinnen und Patienten mit FGFR2-mutiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (3). FIGHT-202 ist die zulassungsrelevante multinationale, multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase II mit Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit FGFR2-mutiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (5, 6). Dabei legt der pU einen naiven Vergleich und „Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)“-Analysen ohne Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib vor. Diese Analysen sind ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib. Bei der niedrigen Inzidenz von FGFR2-mutierten Cholangiokarzinomen kann es schwierig sein, RCT zu realisieren; allerdings ist dies für die Feststellung des Zusatznutzens unabdingbar. Eine randomisierte Studie zur Zweitlinientherapie von Krebs der Gallenwege (Folinsäure + 5-Fluoruracil + Oxaliplatin (FOLFOX) vs. aktive Symptomkontrolle) zeigte eine mäßige Verlängerung des Gesamtüberlebens („overall survival“, OS) im FOLFOX-Arm (7). Aus klinischer Sicht wäre dies ebenfalls eine geeignete Kontrolltherapie gewesen; FOLFOX wird in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Internistische Onkologie (ESMO) (8) und der aktuellen AWMF S3-Leitlinie (9) mit niedrigem Evidenzgrad als Zweitlinienoption aufgeführt. FOLFOX ist arzneimittelrechtlich für diese Indikation in Deutschland jedoch nicht zugelassen (10).	der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Formal bleibt dann trotz des Fehlens kontrollierter Studien somit nur Pemigatinib als ZVT. Es wird im Folgenden Bezug auf die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 genommen (3, 11). In die Studie wurden 103 Patientinnen und Patienten (56 % weiblich) mit einem medianen Alter von 58 Jahren und einem „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG)-Score von 0–1 (guter Allgemeinzustand) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten hatten bereits 1–3 Therapielinien erhalten, jedoch hatten nur fünf Patientinnen und Patienten Checkpoint-Inhibitoren erhalten, ohne Durvalumab (11), welches für die Erstlinie empfohlen wird (9). Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates („objective response rate“, ORR). Die mediane Therapiedauer betrug 9,1 Monate und die mediane Nachbeobachtung 17,1 Monate. Von den 103 Patientinnen und Patienten hatten 43 (42 %) ein objektives Ansprechen, jedoch zeigte sich nur in einem Fall (1/103) ein komplettes Ansprechen. Die mediane Ansprechdauer war 9,7 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) war 9,0 Monate. Das mediane OS war 21,7 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (85 %), Alopezie (33 %), Xerostomie (30 %), Diarrhö (28 %), Xerodermie	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(27 %) und Fatigue (25 %). Bei 30 % der Patientinnen und Patienten war die Hyperphosphatämie schwer. In zwei Fällen musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Es wurden keine geeigneten Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib eingereicht. Ein Zusatznutzen von Futibatinib ist somit nicht belegt. RCT mit Futibatinib wären zur Bewertung des Zusatznutzens notwendig. Allerdings belegen die eingereichten Daten die Wirksamkeit von Futibatinib in dieser Indikation. Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt wäre, dass Futibatinib nach einer Refraktärität des Tumors auf Pemigatinib noch wirksam sein könnte, also für diese Patientinnen und Patienten eine geeignete Folgetherapie darstellen könnte. Wegen der hohen Toxizität bedarf es jedoch einer engmaschigen Überwachung der Patientinnen und Patienten, insbesondere bezüglich des Serumphosphatspiegels.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Futibatinib wie folgt bewertet: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, ist für Futibatinib ein Zusatznutzen nicht belegt.	

Literatur

1. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2019/2020 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 11. September 2024). 14. Ausgabe, Berlin, Stand; 2023.
2. Taiho Pharma Netherlands B. V. Fachinformation "Lytgobi 4 mg Filmtabletten"; 2024.
3. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
4. Bekaii-Saab TS, Valle JW, van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020; 16(30):2385–99. doi: 10.2217/fon-2020-0429.
5. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro GM, Melisi D, Al Rajabi RM et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 2024; 9(6):103488. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103488.
6. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5):671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
7. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5):690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2):127–40. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2024-09.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). Langversion, Version 5.0, Stand: August; 2024.
10. medac. Fachinformation "5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung". Stand: November; 2024.
11. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma (Appendix). *N Engl J Med* 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.

5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Futibatinib (Lytgobi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2024 eine Nutzenbewertung zu Futibatinib (Lytgobi) von Taiho Pharma Netherlands veröffentlicht. Lytgobi ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Der G-BA legt Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

Datum	23. September 2024
Stellungnahme zu	Futibatinib
Stellungnahme von	AIO, DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Futibatinib (Lytgobi®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Futibatinib ist zugelassen für die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit Nachweis einer Fusion oder eines Rearrangements des Gens für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2), nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Futibatinib <table><tr><th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>Keine</td><td>Pemigatinib</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind: In der Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, biliären Karzinomen gibt es weiterhin einen großen, ungedeckten medizinischen Bedarf.	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	Pemigatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Keine	Pemigatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-												

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Bisheriger Standard bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion oder –Rearrangements nach Versagen einer Immunchemotherapie war die Gabe des FGFR-Inhibitors Pemigatinib. • Futibatinib ist ein weiterer FGFR-Inhibitor. Futibatinib hat keinen Orphan-Drug-Status. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist FOENIX-CCA2, eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von Futibatinib bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2 Genfusion oder -translokation. • Die Behandlung mit Futibatinib führte zu einer Remissionsrate von 41,7%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,0 Monaten und (beim Datenschnitt von 2021) zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 20 Monaten. • Analysen zum Einfluss von Futibatinib auf die Lebensqualität beschränken sich auf intra-individuelle Unterschiede gegenüber der Baseline. • Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen waren häufig; schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) insgesamt aber eher selten (<7%, abgesehen von Hyperphosphatämie). • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Futibatinib den MCBS-Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Für die Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2 Genfusion oder -translokation stehen mit Pemigatinib und Futibatinib jetzt zwei gezielt wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Im indirekten Vergleich ist die Wirksamkeit ähnlich.	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Die Cholangiokarzinome werden in den deutschsprachigen Leitlinien auch als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. In Deutschland werden jährlich ungefähr 8.000 biliäre Karzinome diagnostiziert; dies entspricht ungefähr 1,7% aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,6% und der bei Frauen bei 1,9% liegt. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 73, bei Frauen 76 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation. Genfusionen oder -Rearrangements, an denen FGFR2 beteiligt ist, werden in bis zu 16 % der intrahepatischen Karzinome in der Literatur beschrieben [3].	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die Therapieintention beim inoperablen oder metastasierten Cholangiokarzinom ist nicht kurativ. Therapie der ersten Wahl ist eine systemische Immunchemotherapie [1, 2], ggf. ergänzt durch lokale (lokal-ablative) und symptomatische Therapiemaßnahmen. Eine histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Pat. Da inzwischen auch bei den Cholangiokarzinomen gezielt wirksame Arzneimittel ab der Zweitlinie zur Verfügung stehen, wird eine frühzeitige, gezielte molekulopathologische Testung empfohlen. Dazu gehört: • <i>FGFR2</i>-Genfusionen und –translokationen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen • <i>IDH1</i>-Mutationen • <i>NTRK</i>-Fusionen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen • Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H/dMMR)	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weitere Analysen als Basis des Einsatzes gezielt wirksamer Arzneimittel außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use) sind • <i>BRAF V600</i>-Mutationen • <i>HER2</i>-Überexpression und -Amplifikationen Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]. Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV [2]	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Algorithmus für die Therapie im Stadium IV Legende: ¹ AZ – Allgemeinzustand ² BSC – Best Supportive Care ³ für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU ⁴ Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen – Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe Kapitel 6.1.2.1.4.5 ⁵ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28]; [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final] ⁶ wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie	

Ca. 15% der intrahepatischen Cholangiokarzinome weisen Alterationen der Gene für den Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR) auf [3, 4], die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK,

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Genetische Alterationen und umfassen aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen. Zugelassen ist Pemigatinib auf der Basis der Studie FIGHT-202 [5]. Pemigatinib blockiert selektiv die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) - Isoformen 1-3. Futibatinib ist ein hochselektiver FGFR1-4 Inhibitor. Er hemmt die FGF-FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung irreversibel. Daten zur Wirksamkeit von Futibatinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms <table> <tr> <th>Studie</th><th>Patientengruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th></tr> <tr> <td>FOENIX-CCA2 Goyal et al. [6]</td><td>Zweitlinie, FGFRmut</td><td>-</td><td>Futibatinib</td><td>103</td><td>41,7⁶</td><td>9,0</td><td>20,0</td></tr> <tr> <td>Indirekter Vergleich: FOENIX-CCA2 FIGHT-202</td><td>Zweitlinie, FGFRmut</td><td>Pemigatinib</td><td>Futibatinib</td><td>108</td><td>35,5 vs 41,7</td><td>6,9 vs 9,0</td><td>17,5 vs 20,0</td></tr> </table> ¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie						Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	FOENIX-CCA2 Goyal et al. [6]	Zweitlinie, FGFRmut	-	Futibatinib	103	41,7 ⁶	9,0	20,0	Indirekter Vergleich: FOENIX-CCA2 FIGHT-202	Zweitlinie, FGFRmut	Pemigatinib	Futibatinib	108	35,5 vs 41,7	6,9 vs 9,0	17,5 vs 20,0		
Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																								
FOENIX-CCA2 Goyal et al. [6]	Zweitlinie, FGFRmut	-	Futibatinib	103	41,7 ⁶	9,0	20,0																								
Indirekter Vergleich: FOENIX-CCA2 FIGHT-202	Zweitlinie, FGFRmut	Pemigatinib	Futibatinib	108	35,5 vs 41,7	6,9 vs 9,0	17,5 vs 20,0																								

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Futibatinib von der EMA im Juli 2023 zugelassen. Die FDA hatte Futibatinib im September 2022 zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Futibatinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Der G-BA hat Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist FOENIX-CCA2, eine offene, einarmige Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom mit verschiedenen <i>FGFR2</i>-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten waren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 29. Mai 2021. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Im Dossier vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse von Futibatinib mit Pemigatinib auf der Basis der Zulassungsstudie FIGHT202 [5].	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis eines Zusatznutzens für Futibatinib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie FOENIX-CCA2 heran. Außerdem legt er sowohl einen naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib einzelner Arme auf

		Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator werden nicht als eine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung angesehen. Die Durchführung von MAIC-Analysen nur für einen Endpunkt (hier Gesamtüberleben) wird zudem als nicht sachgerecht erachtet.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 20 Monaten, siehe Tabelle 2.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, sie lag bei 9,0 Monaten. Im indirekten Vergleich liegt der Median etwas höher als unter Pemigatinib. Die objektive Remissionsrate lag bei 41,7%, siehe Tabelle 2.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in FOENIX-CCA2 mittels der validierten Fragebögen EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Letzterer wurde nur bei Pat. in den USA, GB, Italien, Deutschland und Korea eingesetzt. In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline bei den Symptomen Appetitverlust und Dyspnoe sowie eine Verschlechterung bei Obstipation, Diarrhoe und Schmerzen.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Futibatinib bei 57% der Pat. auf; bei der weit überwiegenden Mehrheit war dies eine Hyperphosphatämie. Die Rate an symptomatischen Grad 3 (höchster CTCAE-Grad)-Nebenwirkungen betrug maximal 6% (jeweils Fatigue und Stomatitis). Eine übersichtliche Zusammenstellung bietet die Primärpublikation [6], siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms</i>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Table 2. Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 10% of the Patients.*

Event	All Patients (N=103)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)				
Any adverse event	102 (99)	8 (8)	35 (34)	58 (56)	
Hyperphosphatemia	88 (85)	10 (10)	47 (46)	31 (30)	
Alopecia	34 (33)	26 (25)	8 (8)	0	
Dry mouth	31 (30)	28 (27)	3 (3)	0	
Diarrhea	29 (28)	21 (20)	8 (8)	0	
Dry skin	28 (27)	22 (21)	6 (6)	0	
Fatigue	26 (25)	15 (15)	5 (5)	6 (6)	
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	22 (21)	3 (3)	14 (14)	5 (5)	
Stomatitis	21 (20)	10 (10)	5 (5)	6 (6)	
Dysgeusia	19 (18)	12 (12)	7 (7)	0	
Increased aspartate aminotransferase level	19 (18)	11 (11)	1 (1)	7 (7)	
Dry eye	18 (17)	14 (14)	3 (3)	1 (1)	
Constipation	17 (17)	12 (12)	5 (5)	0	
Nail disorder	16 (16)	9 (9)	7 (7)	0	
Onycholysis	16 (16)	8 (8)	8 (8)	0	
Increased alanine aminotransferase level	15 (15)	5 (5)	5 (5)	4 (4)	
Nail discoloration	14 (14)	12 (12)	2 (2)	0	
Onychomadesis	14 (14)	6 (6)	7 (7)	1 (1)	
Decreased appetite	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0	
Myalgia	12 (12)	9 (9)	3 (3)	0	
Nausea	12 (12)	7 (7)	3 (3)	2 (2)	
Arthralgia	10 (10)	9 (9)	1 (1)	0	
Muscle spasms	10 (10)	8 (8)	1 (1)	1 (1)	

* No grade 5 treatment-related adverse events were reported.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 2%. Die Raten von Therapieunterbrechungen lag bei 50%, die Rate an Dosisreduktionen bei 54%.

	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA beschränkt sich im Wesentlichen auf den fehlenden direkten Vergleich mit Pemigatinib. Der Bericht wurde ohne Beteiligung ausgewiesener Experten und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Futibatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7]. ESMO-MCBS v1.1 für Futibatinib 3	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Futibatinib wie folgt bewertet: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	6. Kombinationstherapie Die Therapie mit Futibatinib wird regelhaft als Mono- und nicht als Kombinationstherapie eingesetzt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können [...] Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach

		mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	7. Diskussion Das metastasierte Cholangiokarzinom gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren und ist - insbesondere nach Versagen einer Standard-Chemoimmuntherapie - mit einer sehr kurzen Überlebenszeit assoziiert. Futibatinib reiht sich in das Armamentarium der rasch zunehmenden Zahl von Arzneimitteln für diese Erkrankung ein. Ein besonderer Stellenwert kommt dem Einsatz von Arzneimittel zu, die einen zielgerichteten, molekulopathologischen Ansatz verfolgen. FGFR-Inhibitoren, für Pat. mit FGFR-Genfusionen und – rearrangements, sind eine molekulopathologisch definierte Gruppe, bei denen diese Substanzgruppe aktiv ist. Der selektive, irreversible FGFR-Inhibitor Futibatinib hemmt alle 4 Isoformen von FGFR Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren: <u>Prognose der Erkrankung:</u> Die 5-Jahres Überlebensrate bei Cholangiokarzinom beträgt lediglich etwa 10%; die mediane Überlebenszeit liegt auch in den unten angeführten rezenten großen Phase-III-Studien, welche den aktuellen 1-st-line-Standard der Kombination einer Chemo-Immuntherapie definiert haben, bei unter 13 Monaten (TOPAZ-1 und Keynote-966) [8, 9] Aus der detaillierten Analyse dieser Phase III-Studien, die alle eine molekulare Testung vorgenommen haben, sowie aus den molekular-pathologisch-epidemiologischen Daten wird der hohe ungedeckte Bedarf nach zielgerichteten Therapien für die zum Teil kleinen molekularen	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

	Subgruppen klar. Aufgrund der Seltenheit der FGFR-Genfusionen und –translokationen (Rearrangements) sind randomisierte Studien kaum durchführbar, somit müssen die vorliegenden Daten aus einarmigen Studien - wie der FOENIC CCA2-Studie für Futibatinib oder der Fight-202-Studie für Pemigatinib) erhoben werden. Diese Einschätzung erfolgt auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer suffizienten Behandlung und schneller Verfügbarkeit der Substanzen und vor allem auch in Anbetracht des Fehlens einer suffizienten Alternative: Die ABC-06 Studie, welche den Standard einer 2nd-line Chemotherapie (FOLFOX) etabliert hat, zeigt in Bezug auf das Gesamtüberleben eine (statistisch signifikante) Verlängerung von 5.3 Monate (beste Supportivtherapie) auf gerade einmal 6,2 Monate. Dies offenbart den hohen ungedeckten Bedarf bei der Verfügbarkeit einer suffizienten Behandlung, der nun teilweise, in kleinen molekulopathologisch definierten Subgruppen mit molekularen Alterationen, zumindest zu Teil gedeckt werden kann. FGFR-2 Fusionen/Rearrangements sind neue Targets für eine zielgerichtete molekulare Therapie. Nur durch eine präzise prätherapeutische Analytik können sie detektiert werden. Aufgrund insuffizienter Testung werden solche genetischen Aberrationen jedoch häufig nicht identifiziert. <u>Vergleich mit Pemigatinib</u> Futibatinib ist nach Pemigatinib der zweite zugelassene, gezielte Inhibitor in dieser Indikation, weitere Substanzen werden in klinischen Studien getestet. Die Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit <i>in vitro</i>, siehe Abbildung 1. Abbildung 1: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms [6]	
--	---	--

FGFR2 Mutation	Kinase Domain Region	Factor Change in IC ₅₀ vs. Wild-Type FGFR2			
		Futibatinib	Pemigatinib	Infigratinib	Erdaftinib
Wild-type	—	1	1	1	1
N550D	Regulatory triad	2	102	81	10
N550K	Regulatory triad	8	164	68	13
V563L	—	3	5	14	1
V565I	Gatekeeper	4	42	>236	1
V565L	Gatekeeper	44	335	>236	23
E566A	Regulatory triad	3	8	12	1
E566G	Regulatory triad	2	6	10	1
K642I	Regulatory triad	2	20	15	22
K642R	Regulatory triad	2	7	16	1
K660M	Activation loop	5	23	63	19

Der IC50-Wert gibt die Konzentration eines Inhibitors an, die nötig ist, um die Zielalteration, in diesem Fall eine FGFR2- Fusion (allgemein: Targets) in vitro zu 50% blockieren. Alleine anhand der unterschiedlichen Werte lässt sich der postulierte Nutzen der Substanz im Vergleich (zu bspw. Pemigatinib) bei der Resistenz- Gatekeeper- Alteration V565L oder I erkennen. Basierend auf diesen Werten diskutiert man aktuell, ob man im Falle eines intrahepatischen Gallengangskarzinom mit FGFR-Genfusion bzw. -Rearrangement zunächst eine Substanz mit geringerer Potenz an den Anfang der Therapie setzt (2nd line) und in der Sequenz nach Entwicklung einer der aufgeführten on-target-Resistenz dann Futibatinib appliziert, oder ob man mit der postuliert potenteren Substanz (Futibatinib) startet, ähnlich wie bei EGFR- oder ALK- Alterationen in der Indikation NSCLC. Die Vorgehensweise ist nicht geklärt.

Bei der zweckmäßige Vergleichstherapie (Pemigatinib) handelt es sich um einen selektiven reversiblen FGFRi, während Futibatinib eine selektiv kovalent irreversibler FGFR-Inhibitor ist, der auch eine robuste Inhibition der FGFR2-Kinasedomäne darstellt, wenn ein ATP-kompetitiver reversibler FGFRi-Inhibitor (wie die in Abb. 1 aufgeführten Substanzen Pemigatinib oder Infigratinib),

	rein pharmakologisch keine Wirkpotenz mehr ausüben können. Futibatinib ist zudem weniger anfällig für On-Target-Resistenzmutationen. <u>Weitere FGFR-Inhibitoren</u> Der Hersteller der Substanz Infigratinib (Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd) hatte bereits 2022 den Antrag auf Zulassung bei der EMA zurückgezogen. Die Substanz Erdafitinib erhielt im Juli 2024 eine positive CHMP-Stellungnahme für Erwachsene mit metastasiertem Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration. Erdafitinib ist ein Pan-Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Inhibitor, der für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit empfänglichen FGFR3/2-Veränderungen (FGFR3 Mutation oder FGFR2/3 Fusion) gem. FDA zugelassen ist [10]. In der Pan-Tumor-Studie RAGNAR zeigte die Substanz auch durchaus Wirksamkeit bei Cholangiokarzinomen, ist aber nicht in der Indikation zugelassen und somit auch nicht zum Vergleich heranzuziehen [11]. <u>Dosierung</u> Therapieunterbrechungen und Reduktionen der Dosierung waren bei Futibatinib häufig. Eine engmaschige Überwachung der Pat. und ggf. Anpassung der Dosis ist erforderlich. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Langzeitverlauf im Vergleich zur Primäranalyse festgestellt [11]. Produktinformation Lytoglobi®; www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lytgobiepar-medicine-overview_de.pdf (Letzter Zugriff: Mai 2024) <u>Positionierung im Therapie-Algorithmus</u> Die Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von Futibatinib oder von Pemigatinib in der Zweitlinientherapie. Voraussetzung ist die frühzeitige suffiziente Testung auf das Vorliegen von FGFR2-Genfusionen bzw. Rearrangements.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [032-053OLI S3 Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome 2023-08.pdf \(awmf.org\)](#)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html>
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T et al.: **Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma.** J Hepatol 78:614-626, 2023. DOI: [10.1016/j.jhep.2022.11.030](#)
4. Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. Lancet 383:2168-2179, 2014. DOI:[10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](#)
5. 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. Lancet Oncol 21:671-684, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](#)
6. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med 388:228-239, 2023. DOI:[10.1056/NEJMoa2206834](#)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Oh DY, He AR, Qin S et al., Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer, NEJM Evid 2022;1(8) DOI:[10.1056/EVIDoa2200015](#)

Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1853-1865. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](#)
9. Loriot Y, Matsubara N, Park SH et al.: Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 389:1961-1971, 2023. DOI:
10. Pant S, Schuler M, Iyer G et al.: Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 24:925-935, 2023. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00275-9](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Futibatinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2024
von 13:15 Uhr bis 13:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Pharma Netherlands B.V.:**

Herr Dr. Harlin

Herr Prof. Dr. Hipp

Herr Stindt

Frau Dr. HippAngemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Herr PD Dr. Paulides

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie nach der Mittagspause zu einer weiteren Anhörung. Futibatinib wird angewandt beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Basis des heutigen Anhörungsverfahrens für dieses neu eingeführte Arzneimittel sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. August dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Taiho Pharma, eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Taiho Pharma Netherlands müssten anwesend sein: Herr Harlin, Herr Hipp, Herr Stindt und Frau Hipp, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Sauerbruch und Herr PD Dr. Paulides sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Harlin (Taiho): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Harlin, Sie haben das Wort.

Herr Harlin (Taiho): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Olof Harlin ist mein Name. Ich bin Medizinischer Direktor Nordeuropa bei Taiho und arbeite seit etwas mehr als zwei Jahren im Unternehmen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Teammitglieder vorstellen, mit denen ich in einem Raum sitze: Petra Hipp und Wolfgang Hipp sind beide vom Beratungsunternehmen saproma. Sie haben im Auftrag unserer Firma das Nutzendossier zu Futibatinib geschrieben. Weiter ist Justin Stint von Justin Stint Consulting anwesend. Er unterstützt unsere Firma in den HTA-Verfahren in mehreren europäischen Ländern.

Wir danken dem IQWiG für seine Dossierbewertung. Sie hat uns insbesondere gezeigt, wie wichtig es ist, auf die Notwendigkeit weiterer innovativer Therapieoptionen in schwer therapiebaren und seltenen Erkrankungen mit circa 200 Patienten in Deutschland hinzuweisen. Mit Futibatinib steht den Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Gallengangskarzinom erstmals ein hochselektiver, zielgerichteter FGFR-1-4-Hemmer mit irreversiblen Hemmungsmechanismus zur Verfügung. Damit kann ein breiteres Spektrum an genetischen Veränderungen effektiver als bisher behandelt werden. Sehr gerne werden wir in dieser Anhörung begründen, weshalb wir im Einklang mit den deutschen Leitlinien Futibatinib als wichtige neue Therapieoption sehen.

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten im Jahr 2020 die gesicherte Diagnose eines inoperablen Gallengangskarzinoms. Sie haben Glück, wenn die Diagnose in einem frühen Stadium gestellt wurde; denn in der Regel wird diese wegen der unspezifischen Symptomatik sehr spät gestellt.

Wie sahen die Behandlungsoptionen aus? In der Erstlinie gab es eine gemcitabin- und platinbasierte Chemotherapie mit einer Überlebenserwartung von 11 Monaten. Nach Versagen wird in der Regel in der Zweitlinie Off-Label erneut mit einer platinbasierten Therapie in Form von FOLFOX behandelt, wobei nur 5 Prozent der Patientinnen und Patienten ein Ansprechen zeigen. Sie dürften mit einer Überlebenserwartung von nur 6 Monaten rechnen.

Im Jahr 2021 hätte Ihnen die erste zielgerichtete Therapie mit einer wesentlich höheren Ansprechrate von 36 Prozent und einer Überlebenserwartung von 17,5 Monaten zur Verfügung gestanden. Trotz der Einführung einer zielgerichteten Therapie für FGFR-Veränderungen gibt es aufgrund der noch immer schlechten Prognosen nach wie vor einen hohen Bedarf an neuen Therapien.

Mit Futibatinib steht seit Juni 2024 eine weitere mindestens gleichwertige Therapieoption zur Verfügung. Futibatinib hat bereits Eingang in die im August 2024 veröffentlichte S3-Leitlinie gefunden. Dort wird Futibatinib als gleichrangig zu Pemigatinib empfohlen. Der Mehrwert mag in einem etwas unterschiedlichen Wirkmechanismus begründet sein, wobei seine klinische Relevanz im Versorgungsalltag noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib wurden in mehreren klinischen Studien in dieser seltenen und schwer zu behandelnden Krebserkrankung nachgewiesen. So zeigten in der pivotalen Studie etwa 42 der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Gallengangskarzinom ein Therapieansprechen. Mehr als 80 Prozent zeigten einen klinischen Benefit. Das Gesamtüberleben lag bei bisher nicht erreichten 20 Monaten.

Trotz der Schwere der Erkrankung blieb die mittels EORTC QLQ-C30 bewertete Symptomatik der Patientinnen und Patienten über einen Großteil der Studiendauer konstant. Ebenso wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen bewertet und anhand der Skala globaler Gesundheitsstatus bzw. Lebensqualität aufrechterhalten. Die unerwünschten Ereignisse waren überwiegend mild und transient und mittels Dosisreduktionen handhabbar.

Wir hoffen, Ihnen damit aufgezeigt zu haben, dass mit der Einführung einer zweiten zielgerichteten Therapie im Anwendungsgebiet die Versorgung heute und in Zukunft verbessert werden kann. Zusammenfassend stellt Futibatinib für schwerst erkrankte Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Gallengangskarzinom eine Erweiterung des bisherigen Therapiespektrums dar, die nachweislich wirksam und sicher ist.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns sehr auf die Fragen und die Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Harlin. – Meine erste Frage geht an Herrn Professor Arnold als Vertreter der DGHO, die, wie bereits erwähnt, die gemeinsame Stellungnahme mit der AIO und der DGVS abgegeben hat. In Ihrer Stellungnahme führen Sie deutlich aus, dass Futibatinib neben Pemigatinib eine weitere Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiertem oder refraktärem Gallengangskarzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion oder -translokation sei. Wie schätzen Sie konkret – beides ist in der Leitlinie empfohlen – den Stellenwert von Futibatinib im Vergleich zu Pemigatinib ein, auch im Hinblick auf eine mögliche Therapiesequenz? Gibt es möglicherweise bestimmte Patienteneigenschaften, die bei der Therapieauswahl von Futibatinib im Vordergrund stehen könnten, oder kann man dazu noch keine Aussagen treffen?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Herr Professor Hecken, vielen Dank für die Frage. In der Tat sind Sie in der Thematik so tief drin, dass Sie gerade die wissenschaftliche Frage aller Fragen aufgeworfen haben. Das heißt, wir sind froh, dass wir zwei Medikamente haben, die zur Verfügung stehen können. Beide unterscheiden sich ein wenig in ihrer Affinität zu genetischen

oder molekularbiologischen Veränderungen, wobei wir beim klinischen Nutzen noch nicht uneindeutig sagen können, was für den einen oder anderen Patienten besser ist, abgesehen von sehr wenigen, sehr kasuistischen Fällen, die wir in den großen Zentren vereinzelt haben, wo spezielle Mutationen, die wir als Resistenzmutationen bezeichnen, bei dem einen Medikament aufgetreten sind und Patientinnen und Patienten sich dann für Futibatinib qualifiziert haben. Aber das sind, wie gesagt, Einzelfälle. Das ist außerhalb dessen, was wir gerade als Labeleinsatz diskutieren. Die wissenschaftliche Frage, welche molekularpathologischen Eigenschaften für den einen oder anderen besser sind, können wir nicht abschließend beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich springe weiter zur AkdÄ. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass wir mit den Analysen ohne Brückenkomparator keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens für Futibatinib haben. Sie sagen, dass aus klinischer Sicht ein Vergleich gegenüber FOLFOX-Regimen möglich sei. Die Leitlinienempfehlungen im Anwendungsgebiet seien vorhanden, aber keine Zulassung. Sie sagen, es gäbe keine geeigneten Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens, die hier eingereicht worden seien. Sie führen des Weiteren aus, dass Futibatinib nach Refraktärität des Tumors auf Pemigatinib möglicherweise noch wirksam sei. Das ist ein ganz spannender Punkt, zu dem Sie uns vielleicht etwas sagen könnten. Sie weisen auf die hohe Toxizität hin, die Notwendigkeit engmaschiger Überwachung, insbesondere Serumphosphatspiegel etc. pp. Vielleicht können Sie einige Punkte noch einmal vertiefen, Herr Professor Sauerbruch. Dann hätten wir alles auf dem Tisch und würden die Fragen der Bänke und der Patientenvertretung stellen. Bitte schön, Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Lieber Herr Professor Hecken, vielen Dank, dass Sie mir das Wort geben. Im Grunde ist das Fazit der AkdÄ, dass der Zusatznutzen nach der Logik des IQWiG, die Sie kennen, nicht nachgewiesen ist. Am Anfang wird immer die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. In diesem Fall wäre das Pemigatinib. Das ist nicht gezeigt. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich bemüht, die Pemigatinib-Studie mit der Studie für Futibatinib zu vergleichen. Nach dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens zeigt sich, dass sie keinen Unterschied, aber eine Gleichwertigkeit finden, wenn man das statistisch betrachtet.

An diesem Beispiel sehen Sie das ganze Problem der individualisierten oder der Präzisionsmedizin. Bei der geringen Anzahl von Patienten – es handelt sich hier um Patienten mit intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom, die diese molekular-genetische Veränderung am Fibroblast-Growth-Faktor-Rezeptor haben – wird es sehr schwer sein, überhaupt kontrollierte Studien mit zwei analogen Substanzen durchzuführen, sodass nach der klassischen Logik, die wir haben, der Zusatznutzen nicht nachgewiesen ist.

Was man nicht weiß, ist, ob Patienten, die zum Beispiel auf die zielgerichtete Therapie mit FGFR-Inhibitor, zum Beispiel Pemigatinib, vielleicht auf Futibatinib wirken. Nach den molekular-genetischen Untersuchungen und den wenigen Patienten, die wir dazu im Moment haben, ist unklar, was dazu führt, dass man sagt, diese Substanz sollte zumindest vorhanden sein, wenn ein Patient mit dieser molekular-pathologischen Veränderung bei intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen zum Beispiel auf Pemigatinib refraktär wird. Streng gesehen ist der Zusatznutzen nicht nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Ich habe jetzt Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Frau Müller? – Sie haben Tonprobleme, Frau Müller. Sie hört uns nicht. Dann muss sie sich vielleicht noch einmal einwählen. – Wer hat Fragen, Anmerkungen, Hinweise? – Als erstes habe ich Frau Janke vom IQWiG, dann Herrn Sievers vom GKV-Spitzenverband. Danach rufen wir noch einmal Frau Müller auf. Frau Janke, bitte.

Frau Janke: Vielen Dank. Ich möchte gerne eine Frage an den Hersteller richten. Es ist gerade angekommen, dass die Durchführbarkeit von RCTs im vorliegenden Anwendungsgebiet als sehr

kritisch gesehen wird. Wenn ich das der Publikation zur Studie aber richtig entnommen habe, dann war es dem Hersteller durchaus möglich, die 100 Patienten, die in den Phase-II-Teil der Zulassungsstudie eingeschlossen wurden, innerhalb von etwa anderthalb Jahren zu rekrutieren. Aus den Unterlagen zum Zulassungsverfahren geht auch hervor, dass eine RCT zum Vergleich von zwei Dosierungen von Futibatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet läuft. Vor dem Hintergrund ist meine Frage, ob es tatsächlich nicht möglich wäre, hier noch vergleichende Daten zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Wer kann das vom pU kommentieren? – Herr Harlin, bitte.

Herr Harlin (Taiho): Vielen Dank für die Frage. Ja, es stimmt, dass nicht in diesen Indikationen, aber in diesem Krankheitsbereich randomisierte Studien angelaufen sind. Es ist so, dass mehrere Unternehmen gleichzeitig randomisierte, kontrollierte Studien in der Erstlinie gestartet haben. Man hat gesehen, dass es in diesem Zusammenhang wirklich sehr schwierig ist, Patienten einzuschließen. Somit wurden in diesem Bereich mindestens zwei Studien eingestellt, unter anderem von uns.

Wir hatten eine Phase, in der wir die vorliegende Studie FOENIX-CCA2 relativ gut rekrutieren konnten. Das hat damit zu tun, dass die Präparate nicht zur Verfügung standen, also nicht zugelassen waren. Nach einer Zulassung unterscheidet sich die Situation vehement, was das Rekrutierungspotenzial betrifft, vor allem in Ländern wie Deutschland, aber auch in den USA, wo man weiß, dass sehr viele Patienten in Studien eingeschlossen werden.

Wir haben uns als Unternehmen dann entschieden, einen anderen Weg zu gehen. Wir haben unsere randomisierte Studie eingestellt und führen jetzt eine Phase-II-Studie im gleichen Indikationsbereich mit Patienten durch, die schon vorbehandelt sind, um die Signale zu bestätigen, die wir in der vorliegenden Studie FOENIX-CCA2 nachgewiesen haben. Erst im Vergleich mit einer randomisierten Phase-III-Studie sind wesentlich weniger Patienten notwendig, um solche Signale nachzuweisen. Deshalb erachten wir das in den Zeitlinien, die uns die regulatorischen Behörden vorlegen, als durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Harlin. – Frau Janke, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Janke: Ja, vor dem Hintergrund des Ablaufs des Zulassungsverfahrens kann ich nicht so gut nachvollziehen, warum man nicht vor der Zulassung oder während des Zulassungsverfahrens wenigstens noch eine kleine RCT aufgesetzt hat. Das wäre vor dem Hintergrund wünschenswert gewesen, dass der Stellenwert der verschiedenen Therapien im direkten Vergleich für die Versorgung unklar bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Sievers vom GKV-SV, danach Frau Müller, die sich über Herrn Broicher gemeldet hat. Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Vielen Dank und hallo in die Runde. Meine Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir wollten gerne nachfragen, das ist für mich nicht eindeutig, aus den gerade getätigten Aussagen hervorgegangen: Ist für die Erstlinie noch eine Indikationserweiterung geplant und ist da eine Studie laufend, und falls ja, welche Studie ist das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Harlin, machen Sie das?

Herr Harlin (Taiho): Nein, das ist nicht geplant. Das war ursprünglich geplant, aber jetzt nicht, sondern die Bestätigung, eine volle Zulassung wird eher versucht in dem Anwendungsgebiet, das hier in der Runde diskutiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Harlin. – Herr Sievers?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt Frau Müller oder Herr Broicher.

Frau Dr. Müller: Jetzt hören Sie mich, ja?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Sehr gut, tut mir schrecklich leid, Komplettausfall der Technik in der KBV hier bei mir. – Jetzt stelle ich die Frage noch einmal, die ich vorhin fragen wollte. Sie geht an die AkdÄ. Sie hatten das schon thematisiert und in ihrer Stellungnahme gesagt, dass Futibatinib nach Refraktärität auf Pemigatinib wegen der anderen molekularbiologischen Ansprechpunkte möglicherweise noch wirksam wäre, es wären aber nur Einzelfälle gewesen. Ich habe dem entnommen, Sie würden wahrscheinlich nicht so weit gehen, dass Sie empfehlen würden, in der Secondline zuerst Pemigatinib und dann Futibatinib nach Pemigatinib einzusetzen, oder doch? Geht das in die Richtung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Ich glaube, das ist im Moment völlig offen. Das weiß man einfach nicht. Vielleicht kann Herr Arnold noch etwas dazu sagen. Aus meiner Sicht ist es völlig offen. Aber man muss dem Patienten die Möglichkeit geben, wenn er nicht auf Pemigatinib resistent geworden ist, dass man dann Futibatinib erprobt. Das ist aber eine Sache, für die wir keine Studien im strengen Sinne haben. Es ist auch sehr fraglich, ob man diese Studie auflegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sauerbruch. – Herr Arnold hat schon die Hand gehoben. Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich habe kaum etwas zu ergänzen. Ich bin beim Stellen der Frage schon aufgezuckt, weil ich das eine interessante Frage finde. Herr Sauerbruch hat es im vollen Umfang beantwortet. Ich habe es in meiner Einleitung gesagt, in großen Zentren haben wir alle diese Patienten kasuistisch gesehen. Aber wir sind leider beim Evidenzlevel der Kasuistik. Aber wir haben sie auch mit Erfolg, was mich in die Vermutungslage versetzt, zu sagen, es wird tatsächlich Patientengruppen geben, die mit dieser entsprechenden genetischen oder molekulopathologischen Disposition wahrscheinlich zu Beginn der Therapie eher von dem einen als von dem anderen Medikament profitieren werden. Aber wir sind, wie es Herr Sauerbruch ausgeführt hat, nicht in der Lage, das heute schon in den klinischen Einsatz zu übertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das heißt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass es bisher keine Kriterien gibt, wenn Sie sich in der Secondline nach Versagen eines Checkpoint-Inhibitors inzwischen wahrscheinlich üblicherweise für einen TKI entscheiden, welchen Sie dann wählen. Wie sieht das in der Praxis aus? Wie fällt die Entscheidung? Man muss sich irgendwie entscheiden.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich glaube, es gibt für wenige Patienten sehr klare Kriterien. Hingegen gibt es in den akademisch arbeitenden Zentren, die sich die Mühe machen, die verschiedenen genetischen Aberrationen oder Alterationen anzusehen, durchaus eine gewisse Präferenz bei der einen oder anderen Konstellation für das eine oder andere Medikament. Das heißt, für das klassische Kinaseinhibitionsprofil von Futibatinib würde ein sensibles akademisches Zentrum eher einen Blick in diese Richtung werfen und diese Patienten eher damit behandeln. Allerdings ist das, wie gesagt, eher mehr gefühlte und angewandte Evidenz, als dass wir das wirklich gut belegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Müller, weitere Fragen oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die ausführlichen Ausführungen. Dann habe ich das verstanden. Auf unserer etwas einfacheren Ebene würden wir sagen, sie sind aus Ihrer Sicht gleichwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Ja, gleichwertig? Wir befinden uns hier in diesem schwierigen Feld der Präzisions- oder individualisierten Medizin. Ob sie gleichwertig bezogen auf den einzelnen Patienten sind, das wissen wir nicht. Die Tools, um das präzise zu bestimmen, haben wir im Moment noch nicht. Selbst wenn Sie den Tumor nehmen und molekularpathologische Untersuchungen entnehmen, hat sich sogar gezeigt, wenn Sie bei manchen sagen, der eine ist resistent auf einen FGFR-Inhibitor in vitro, dann kann er möglicherweise trotzdem noch reagieren. Die Tools sind einfach noch nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, das bin ich, Herr Hecken. Herr Broicher hat mir seinen Platz überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich muss nur wissen, wer sich hinter welchem Platz verbirgt.

Frau Dr. Müller: Ich hätte den Namen dazu schreiben sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das brauchen Sie nicht. Ich weiß es jetzt.

Frau Dr. Müller: Eine letzte Frage: Wir haben eben kurz nebenbei erwähnt, dass Checkpoint-Inhibitoren inzwischen in der Firstline der Standard sind. Zum Zeitpunkt der Studie war das noch nicht der Fall. In der Studie wurden nur wenige Patienten, gut 5 Prozent, vorher mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt. Ich meine, das ist ein anderer Angriffspunkt. Wir haben hier einen TKI, Firstline-Checkpoint-Inhibitor. Würden Sie da irgendetwas erwarten, dass sich möglicherweise das in der Praxis auswirkt, wenn man eine andere Vortherapie hat? Die Frage geht eigentlich an alle, an die DGHO und an die AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Arnold hat die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich würde es nicht erwarten, Frau Müller. Der gänzlich andere Wirkmechanismus der Immuntherapie oder immunmodulatorischen Therapie mit einer sehr klar zielgerichteten Therapie lässt es für mich sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Arnold. – Herr Sauerbruch oder Herr Paulides, sehen Sie das genauso?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (AkdÄ): Ja, ich meine, wir sind hier in einem offenen Feld. Ich bin jetzt nicht der Onkologe, Herr Arnold weiß viel besser Bescheid als ich. Aber wenn Sie sich vorstellen, ich kann diese molekularpathologischen Veränderungen beim intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom am FGFR-Rezeptor nachweisen, dann stellt sich die Frage, ob das nicht vielleicht die Primärtherapie sein oder werden sollte. Das sind alles völlig offene Fragen. Ob Sie da quasi mit einem Checkpoint-Inhibitor hineingehen, vor allem, wenn Sie jetzt PD-L1-Expression nicht haben – Sie haben es sehr selten, das haben Sie selbst ausgeführt –, dann ist das doch sehr fraglich. Es ist eine wirkliche Innovation, dass man diese Medikamente hat. Man muss sich, glaube ich, diesen molekularpathologischen Veränderungen zuwenden.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Vielleicht darf ich kurz ergänzen? Die Frage, wie ich Frau Müller verstanden habe, zielt in die Richtung: Wird sich durch den Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors mit einer Kombinationschemotherapie als Vortherapie an der mutmaßlichen Wirksamkeit, dann, wenn wir in der Zweitlinie eine zielgerichtete Therapie einsetzen, etwas ändern? Darauf war meine vorsichtige Annahme: In Analogie zu anderen Situationen in der Onkologie, in der wir diese Konstellation durchaus haben, dass wir Chemoimmuntherapie in der Erstlinie haben, dann zielgerichtet in der Zweitlinie sind. Deshalb würde ich Nein sagen. Für die Erstlinien-

Erwägungen gebe ich Professor Sauerbruch in Gänze Recht. Aber ich glaube, die Frage von Frau Müller war eher die Frage der Vortherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, die Frage ist beantwortet, glaube ich.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Professor Arnold, Sie haben mich richtig verstanden. Das war der Hintergrund meiner Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue, ob es weitere Fragen gibt. – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Machen Sie das wieder, Herr Harlin?

Herr Harlin (Taiho): Ja, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Harlin (Taiho): Vielen Dank. Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns herzlich für die angeregte Diskussion, für Ihre Fragen und Anmerkungen. Wir hoffen, dass Sie nun nachvollziehen können, wie wir Futibatinib sehen. Es gibt definitiv keine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Pemigatinib. Die Ihnen vorgelegten klinischen Daten haben dazu geführt, dass die aktuelle S3-Leitlinie Futibatinib als gleichwertig zu Pemigatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet empfiehlt. Tatsächlich deuten Rückmeldungen aus dem deutschen Versorgungsalltag darauf hin, dass der unterschiedliche Wirkmechanismus möglicherweise bei einigen Patienten zu einem Vorteil führen kann, jedoch müsste es weiter geklärt werden.

Wir bedanken uns noch einmal herzlich für die Diskussion und wünschen Ihnen allen weiterhin eine sehr gute Woche. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank auch an Sie und Ihr Team und an unsere Kliniker, die uns sehr wertvolle Hinweise gegeben haben. Wir werden das intern selbstverständlich sehr intensiv diskutieren. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag und eine schöne Woche. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:46 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-193-z Futibatinib

Stand: September 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Futibatinib

[fortgeschrittenes Cholangiokarzinom, vorbehandelt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht zutreffend
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Pembrolizumab: Beschluss am 19. Januar 2023 - Pemigatinib: Beschluss am 7. Oktober 2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Futibatinib L01EN04 Lytgobi	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.
Pemigatinib L01EN02 Pemazyre	Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten
Ivosidenib L01XX62 Tibsovo	Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Nicht-kolorektale Karzinome KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: [...] – nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-193-z (Futibatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCA	cholangiocarcinoma
EASL	European Association for the Study of the Liver
FOLFIRI	irinotecan/5-FU
FOLFOX	oxaliplatin/fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GemCis	gemcitabine+cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatic cholangiocarcinoma
ILCA	International Liver Cancer Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Personen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Cholangiokarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 16.09.2021 durchgeführt, die folgende am 20.07.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1102 Referenzen

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews eingeschlossen.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews eingeschlossen.

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [1].

EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines were formulated with the objective of guiding physicians towards an evidence-based approach to the diagnostic, prognostic, and therapeutic management of iCCA. Clinical recommendations, from diagnostic suspicion to diagnosis, staging and treatment, are formulated in a pragmatic manner that considers the clinical outcomes with the greatest impact as well as patient needs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte wurden dargelegt aber es wurde nicht ausgeführt, wie damit im Erstellungsprozess umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz. Es wurde nicht dargelegt, ob die ausgewählte Literatur auch systematisch hinsichtlich ihrer Qualität bewertet wurde.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the evaluation of evidence, a systematic literature review was carried out using PubMed, Scopus, Embase and/or the Cochrane library
- Suchzeitraum nicht angegeben

LoE

Level	Criteria	Simple model for high, intermediate and low evidence
1	Systematic reviews (SR) (with homogeneity) of randomised controlled trials (RCT)	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk
2	Randomised controlled trials (RCT) or observational studies with dramatic effects; systematic reviews (SR) of lower quality studies (i.e. non-randomised, retrospective)	
3	Systematic reviews (SR) of lower quality studies (i.e. non-randomised, retrospective)	Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate
4	Case-series, case-control, or historically controlled studies (systematic review is generally better than an individual study)	
5	Expert opinion (mechanism-based reasoning)	Any estimate of effect is uncertain

GoR

Grade	Wording	Criteria
Strong	Shall, should, is recommended. Shall not, should not, is not recommended	Evidence, consistency of studies, risk-benefit ratio, patient preferences, ethical obligations, feasibility
Weak or open	Can, may, is suggested. May not, is not suggested.	

- Recommendations were submitted for voting to the Delphi group where the classification of consensus strength was as follows: Strong consensus if >95% agreement, consensus if >75-95% agreement, majority agreement if >50-75% agreement, no consensus if <50% agreement.

Methodische Anmerkungen

Es handelt sich um eine Leitlinie mit systematischer Recherche und systematischer Evidenzauswahl. Der Suchzeitraum wurde nicht angegeben und es wurden keine ausreichenden Angaben zu Art und Umfang der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien vorgenommen.

Empfehlungen

Targeted therapy and immunotherapy

Recent years have witnessed advances in our understanding of the molecular biology of iCCA, and related target therapies. The most common genes found to be mutated or amplified in iCCA are ARID1A, BAP1, EPHA2, FGFR2, IDH1, IDH2, KRAS, MCL1, PTEN, PTPN3, TP53, resulting in the overactivation of the related intracellular pathways. Specifically, abnormalities of FGFR2 and IDH1/2 genes have recently become more clinical relevant, following FDA and EMA approval of pemigatinib, a selective FGFR2 inhibitor, for locally advanced/metastatic CCA with FGFR2 rearrangement or fusion, and of FDA approval of infigratinib, a kinase inhibitor active on FGFR2 and futibatinib, a next-generation, covalently binding FGFR1-4 inhibitor. Furthermore, ivosidenib, the IDH1 inhibitor, was recently approved by the FDA for chemotherapy-refractory CCA. Finally, in 2017, the FDA granted swift approval for the use of pembrolizumab in patients with metastatic solid tumours with mismatch repair deficiency (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H), and more recently of dabrafenib+trametinib for patients carrying the BRAFV600E mutation who progressed on prior systemic therapy; this also applies to iCCA.

In general, the panel encourages patients with potentially actionable genetic alterations to enter clinical trials.

Is checkpoint blockade an option for patients with dMMR/ MSI-H, unresectable, advanced iCCA following progression on first-line chemotherapy?

Recommendations

Immune checkpoint blockade in patients with iCCA and dMMR/MSI-H who have progressed on first-line chemotherapy, should be considered a therapeutic option (**LoE 4, strong recommendation, strong consensus**).

Very limited information is available on the role of immune checkpoint blockade in patients with dMMR/MSI-H, unresectable, advanced iCCA following progression on first-line therapy. The primary study is a prospective, multicentre study that examined the efficacy of PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with advanced cancers with dMMR across 12 different solid tumours, including CCA.²³¹ The study enrolled 86 patients who had progressive disease on at least one line of prior therapy. Objective radiographic response was observed in 53% of patients and 21% of patients had complete response. Among the four patients with CCA (description of anatomical site missing) and dMMR/MSI-H, the disease control rate was 100% with one patient having complete response and three patients with stable disease. Thereafter, a variety of basket trials demonstrated durable responses to immune blockade across solid tumours harbouring dMMR/MSI-H. The largest basket trial is the KEYNOTE-158 trial of pembrolizumab in MSIH (351 patients in total)²³² which included 22 patients with biliary tract cancers (subtypes have not been described), among whom the ORR was 41% including three complete responses. The ORR for the overall cohort was 30.8%, indicating that the response of CCA to pembrolizumab is similar to the overall cohort; unfortunately, clinical benefit specifically related to iCCA subtypes was not reported.

The FDA granted accelerated approval of pembrolizumab (May 2017) for MSI-H or dMMR solid tumours and dostarlimab (April 2021) for dMMR solid tumours that have progressed following prior treatment. More recently, in April 2022, the EMA approved pembrolizumab for five different tumour types including biliary tract cancers.

In summary, although the data regarding the role of immune checkpoint blockade in dMMR/MSI-H iCCA that has progressed on prior therapy are limited, the expert panel decided to assign a strong recommendation given the relevant clinical implications. The recommendation is reserved for patients who were treated only with chemotherapeutics in first line, as durvalumab is not available everywhere.

For iCCA patients with FGFR2 fusions or other rearrangements after progression on standard first-line chemotherapy, does treatment with a FGFR inhibitor improve PFS compared to standard chemotherapy?

Recommendations

FGFR inhibitors should be recommended for patients with iCCA and *FGFR2* fusions or other rearrangements after progression on standard first-line chemotherapy (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Three eligible studies addressing the key question were identified. All were large, multicentre phase II trials of pan- FGFR inhibitors in patients with advanced stages of CCA harbouring FGFR2 gene fusions or rearrangements, after progression on at least one line of prior standard chemotherapy. ^{233–235} Two studies examined ATP-competitive FGFR inhibitors, pemigatinib and infigratinib,^{233,235} while one examined a covalent, non-ATP-competitive inhibitor, futibatinib.²³⁴ In the study of pemigatinib, small cohorts of patients

with other types of FGFR2 gene alterations or wild-type FGFR2 were also included.²³³ In these three trials, the primary endpoint was ORR. The reported ORRs for each study were: pemigatinib, 35.5%; infigratinib, 23.1%;²³⁵ and futibatinib, 41.7%.²³⁴ Across the three studies, the median PFS for patients harbouring FGFR2 fusions or rearrangements ranged from 6.9 to 9.0 months, with median OS ranging from 12.2 to 21.7 months.^{233–235} In the phase II study of pemigatinib, which also included small cohorts of patients with other FGFR2 alterations or without FGFR2 alterations, the median PFS was 2.1 and 1.7 months and OS was 6.7 and 4.0 months, respectively, and none of these patients experienced an objective response on chemotherapy.^{233–235} In all three studies, subanalyses showed that the ORRs were highest and median PFS and OS were longest in patients with only one or two prior lines of therapy compared to the subgroups with more extensive prior therapy.^{233–235}

Limitations of the existing data include lack of comparative data examining FGFR inhibition vs. chemotherapy in patients with advanced CCA harbouring FGFR2 fusions or rearrangements. Development of such studies is challenged by the overall low incidence of CCA and the rarity of FGFR2 fusions or rearrangements, which have been reported to occur in only approximately 5%-10% of iCCAs.^{195,236,237} Another limitation is that the natural history of FGFR2 fusion- or rearrangement positive CCA is not well defined.

In summary, treatment with FGFR inhibition achieves favourable median PFS and OS along with higher ORRs in patients with advanced CCA harbouring FGFR2 gene fusions or rearrangements when examined in the context of historical studies of second-line chemotherapy in patients with CCA not selected by tumour genotype. Currently no comparative data are available to enable us to evaluate whether FGFR inhibition is superior to chemotherapy for advanced CCA after progression on standard chemotherapy in this population.

Based upon the consistency of evidence that FGFR inhibitors lead to favourable clinical outcomes, in the context of consistent data demonstrating limited efficacy of second-line chemotherapy, multiple national and international guidelines have included FGFR inhibition as a treatment option for advanced CCAs harbouring FGFR2 fusion or rearrangement after progression on standard chemotherapy.^{90,102,103}

Is monotherapy with the targeted agent standard of care for second-line therapy in patients with iCCA and targetable mutations?

Recommendations

Patients with iCCA with good performance status who progressed on first-line therapy should be treated with: FOLFOX chemotherapy or ivosidenib for those with *IDH1* mutations, FGFR inhibitors for those with *FGFR2* fusions or rearrangements, and immune checkpoint blockade for those with dMMR/MSI-H who have not received durvalumab in first-line (LoE 2, strong recommendation, consensus).

A phase III randomised controlled trial (ABC-06) demonstrated that FOLFOX chemotherapy improved OS significantly compared with active symptom control in patients with biliary tract cancer who progressed on first-line GemCis and had good performance status.²³⁸ In addition, irinotecan/5-FU (FOLFIRI) is often used worldwide as a second-line option in patients with contraindications to FOLFOX or as a third-line regimen. In a randomised phase II trial, modified FOLFOX and the modified FOLFIRI showed comparable OS and PFS in patients with biliary tract cancer who progressed after prior GemCis with fewer haematologic adverse events in the modified FOLFIRI group.²³⁹ A randomised phase IIb study (NIFTY study) reported that liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin

significantly improved survival compared to 5-FU and leucovorin in Asian patients who progressed on first-line GemCis and had good performance status; the median OS was 7.7 months in patients with iCCA treated with liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin (n = 35) vs. 5.3 months in those treated with 5-FU and leucovorin (n = 39).²⁴⁰ Mutations of the IDH genes are present in 10-28% of iCCAs.^{94,241,242} IDH1 mutations are more frequently found than IDH2 mutations.^{94,242} A randomised phase III trial (CLar- IDHy) of ivosidenib, an oral inhibitor of mutated IDH1, proved the significant benefit of PFS over placebo in patients with IDH1-mutant CCA and good performance status.²⁴³ The OS was also improved; however, it was not statistically significant before adjusting for the crossover design.^{243,244}

Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene alterations are present in about 15% of iCCAs.^{98,245} A few phase II studies of FGFR inhibitors (pemigatinib, infigratinib, futibatinib and derazantinib) showed promising results with high ORRs and disease control rates in patients with CCA, with FGFR2 fusions or rearrangements, who progressed on first-line chemotherapy. ^{233,235,246} The most common adverse event was hyperphosphatemia (55-76%).

In summary, the available evidence indicates that patients who progressed on first-line GemCis and have good performance status can be treated with: FOLFOX chemotherapy or ivosidenib for those with IDH1 mutations, FGFR inhibitors for those with FGFR2 fusions or rearrangements. Immune checkpoint blockade could be considered for patients for patients with MSI-H/dMMR who have not received durvalumab in first line.

AWMF, 2023 [2,3]

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))*

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-
Leitlinie, Langversion 3.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen August 2021 und Oktober 2021 statt

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.5.4.2 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.43	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

4.44	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.	
	Starker Konsens (100%, mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten 100%)	

4.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[690]	
	Starker Konsens (97%, mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten 97%)	

Die Zulassung von Pemigatinib beruht auf der einarmigen Phase II Studie FIGHT-202 [692]. Als primärer Endpunkt zeigten 38 von 107 Patienten (36 %) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie, davon 35 Patienten mit einer partiellen und 3 Patienten mit einer kompletten Remission. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 7,5 Monate (95% CI: 5,7; 14,5) [692]. In den USA wurde in der Zwischenzeit für einen weiteren FGFR-Inhibitor, Infigratinib, eine Zulassung in dieser Indikation, ebenfalls basierend auf einer einarmigen Phase II Studie [691], erteilt. Diese weitere Studie unterstreicht die Bedeutung des FGFR2-Signalweges für eine Subgruppe von Cholangiokarzinomen mit FGFR2- Fusion oder -Rearrangement (s. auch Hintergrundtext zu Empfehlung 4.46). Aufgrund der guten Ansprechraten wurde hier bei einem Level of Evidence 3 eine starke Empfehlung ausgesprochen.

4.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	
	Konsens	

Die Daten zu Tumoren mit FGFR2-Fusionsgenen zeigen, dass molekulargenetische Marker eine zunehmend größere Rolle für die Therapieauswahl spielen. Die molekulare Charakterisierung von Cholangiokarzinomen deutet darauf hin, dass diese Tumorentität sich in besonderem Maße für eine molekular gerichtete Therapie eignet [698] und dass diese Patienten bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 1) nach einem Versagen von verfügbaren Therapien in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden sollten. Beispiele für molekulare Veränderungen, die therapeutisch genutzt werden können, sind neben FGFR2 insbesondere die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität, NTRK-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2, die BRAF V600E Mutation oder Mutationen im IDH1-Gen.

- Die Bestimmung auf Mikrosatelliteninstabilität soll Tumoren mit funktionsgestörten DNA-Reparatursystemen (sog. MSI high Tumoren) identifizieren, die von einer Immuntherapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren profitieren [699][700][701]. Diese machen in frühen Krankheitsstadien bis zu 1 % und bei fortgeschrittenen Tumoren bis zu 2 % aller biliärer Karzinome aus [700][702]. Zum Einsatz immunonkologischer Substanzen auch bei Patienten ohne MSI high-Status laufen derzeit Studien.
- Genetische Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) werden gehäuft bei Cholangiokarzinomen beschrieben [703], insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden zwischen 13 % und 17 % bei intrahepatischen CCA beschrieben [704][705]. Neben den oben genannten Substanzen Pemigatinib und Infigratinib wurden weitere vielversprechende erste klinische Daten z.B. auch für Derazantinib [706], Futibatinib [697] oder Erdafitinib [707] vorgestellt. Medikamente aus dieser Substanzgruppe werden derzeit in zahlreichen Studien und unterschiedlichen Situationen, z.T. auch in der Erstlinie, untersucht. Neben Fusionsgenen sind auch aktivierende Mutationen oder Inframe-Deletionen als relevant für Therapieansätze beschrieben worden [695][696].
- Fusionsgene mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC, sog. NTRK-Genfusionen [708] sind seltene Veränderungen bei CCA, die in Einzelfällen beschrieben worden sind [709][710]. Die hohe Relevanz dieser Veränderungen liegt allerdings in der hohen Ansprechrate solcher Tumoren [711], die zur Tumorunabhängigen Zulassung von Larotrectinib geführt hat.

- Amplifikationen von HER2 (ERBB2) finden sich bei 5 – 15 % aller Gallenwegstumoren, am häufigsten bei Karzinomen der Gallenblase [712]. Erste vielversprechende Fallberichte zur Therapierelevanz dieser Veränderungen liegen vor [713][714][715]. In der Phase 2-Studie "MyPathway" wurden Patienten mit einem metastasierten biliären Karzinom und einer Her2-Amplifikation und/oder Her2- Überexpression im ECOG Performance Status 0-2 mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab behandelt. Es konnte bei 9 von 39 Patienten ein partial response (23 % [95% CI: 11-39 %] festgestellt werden [694].
- Für Patienten mit der BRAF-Mutation V600E wurde ein Ansprechen auf den BRAF-Inhibitor Vemurafenib zunächst in Einzelfällen beschrieben [716]. Inzwischen gibt es weitere Daten für ein gutes Ansprechen mit einer Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib in einem frühen Bericht aus der „NCI-MATCH“ Studie [717], weiteren Fallberichten [718][719][720] und der Phase II Studie ROAR. In dieser Studie wurden 43 Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation behandelt. Insgesamt wurde bei 20 Patienten (47 %) ein Therapieansprechen beobachtet, 15 Patienten zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf (35 %) und bei 6 Patienten wurde ein Progress (14 %) als "best response" dokumentiert. Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 56 %, nach 24 Monaten 36 % und das mediane Gesamtüberleben in dieser Kohorte war 14 Monate [693].
- Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1) Gen zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [721]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,8 Monaten mit Ivosidenib vs. 9,7 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm mehr als die Hälfte der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (crossover Studiendesign). Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d.h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %. In den USA hat die FDA eine Zulassung für eine Therapie von metastasiertem und vorbehandeltem CCA im August 2021 erteilt.

4.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[722]	
Starker Konsens (96%, mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten 97%)		

4.48	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens (96%, mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten 97%)	

Für den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei radiologisch progredienter Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie liegen Daten aus der ABC-06-Studie vor [722] In der

randomisierten Phase-III-Studie ABC-06 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Regime gegen eine alleinige symptomorientierte Therapie verglichen und eine moderate Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 5,3 Monate auf 6,2 Monate mit Chemotherapie erreicht (HR: 0,69 (95% CI: 0,50; 0,97; p = 0,032) [722]. Die 1-Jahres Überlebensrate für FOLFOX war mit 25,9 % etwas mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 11,4 %.

Die Kombination von Irinotecan und Capecitabin führte im Vergleich zu einer Irinotecan Monotherapie in einer randomisierten Phase II Studie aus China mit 60 Patienten nach Progress unter Gemcitabin und Cisplatin zu einer Verlängerung des mOS (10,1 vs 7,3 Monate) bei einer 9-Monate Überlebensrate von 60,9 % vs. 32 % [723]. Diese Ergebnisse wurden durch die NIFTY Studie aus Süd-Korea bei 178 Patienten bestätigt. In dieser Phase-IIb Studie wurde die Kombination von 5-FU/Leukovorin und liposomalem Irinotecan gegenüber 5-FU/Leukovorin alleine untersucht. Das mPFS bei Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, betrug 7,1 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten für Patienten, die nur mit 5-FU/Leukovorin behandelt wurden. Das mediane OS lag bei 8,6 Monate im experimentellen Arm und 5,5 Monate im Kontrollarm [724]. In einer weiteren Phase II Studie mit 98 Patienten aus Indien wurde der Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin zu Irinotecan gegenüber einer Irinotecan-Monotherapie bei Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom nicht bestätigt (5,2 vs 6,3 Monate) [725], sodass auch die Monotherapie eine valide Option sein kann.

Angesichts der überwiegend moderaten Vorteile von "klassischen" Chemotherapieregimen ab der Zweitlinie ist für Patienten mit gutem Allgemeinzustand daher die oben empfohlene molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Molekularen Tumorboard ein wichtiger zusätzlicher diagnostischer Schritt.

691. Javle, M, Roychowdhury, S, Kelley, RK, Sadeghi, S, Macarulla, T, Weiss, KH, et.al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6 (10)(10): p. 803-815., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358484>
692. Abou-Alfa, Ghassan K., Sahai, Vaibhav, Hollebecque, Antoine, Vaccaro, Gina, Melisi, Davide, Al-Rajabi, Raed, et.al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(5): p. 671-684.
692. Abou-Alfa, Ghassan K., Sahai, Vaibhav, Hollebecque, Antoine, Vaccaro, Gina, Melisi, Davide, Al-Rajabi, Raed, et.al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(5): p. 671-684.
693. Subbiah, V, Lassen, U, Élez, E, Italiano, A, Curigliano, G, Javle, M, et.al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF. *Lancet Oncol*, 2020. 21 (9)(9): p. 1234-1243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818466>
694. Javle, M, Borad, MJ, Azad, NS, Kurzrock, R, Abou-Alfa, GK, George, B, et.al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study.. *Lancet Oncol*, 2021. 22 (9)(9): p. 1290-1300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339623>
695. Cleary, JM, Raghavan, S, Wu, Q, Li, YY, Spurr, LF, Gupta, HV, et.al. None. *Cancer Discov*, 2021. 11 (10)(10): p. 2488-2505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926920>
696. Katoh, M, Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology.. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019. 16 (2)(2): p. 105-122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367139>
697. Bahleda, R, Meric-Bernstam, F, Goyal, L, Tran, B, He, Y, Yamamiya, I, et.al. Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors.. *Ann Oncol*, 2020. 31 (10)(10): p. 1405-1412., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622884>
698. Valle, J. W., Lamarca, A., Goyal, L., Barriuso, J., Zhu, A. X., New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*, 2017. 7(9): p. 943-962., <https://cancerdiscov-ery.aacrjournals.org/content/candisc/7/9/943.full.pdf>
699. Marabelle, Aurelien, Le, Dung T., Ascierto, Paolo A., Giacomo, Anna Maria Di, Jesus-Acosta, Ana De, Delord, Jean-Pierre, et.al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEY-NOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology* 0(0): p. JCO.19.02105., <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.02105>

Y

700. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., et.al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017. 357(6349): p. 409-413., <https://science.sciencemag.org/content/sci/357/6349/409.full.pdf>
701. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., et.al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1500596?articleTools=true>
702. Goeppert, B., Roessler, S., Renner, M., Singer, S., Mehrabi, A., Vogel, M. N., et.al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 2019. 120(1): p. 109-114., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416_2018_Article_199.pdf
703. Kato, M., Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367139>
704. Jain, Apurva, Borad, Mitesh J., Kelley, Robin Kate, Wang, Ying, Abdel-Wahab, Reham, Meric-Bernstam, Funda, et.al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology*, 2018. p. 1-12., <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.17.00080>
705. Sia, D., Losic, B., Moenig, A., Cabellos, L., Hao, K., Revill, K., et.al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPH1N1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 6087., <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/466290/761442/ncomms7087.pdf>
706. Mazzaferro, V., El-Rayes, B. F., Droz Dit Busset, M., Cotsoglou, C., Harris, W. P., Damjanov, N., et.al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 2019. 120(2): p. 165-171., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416_2018_Article_334.pdf
707. Bahleda, R., Italiano, A., Hierro, C., Mita, A., Cervantes, A., Chan, N., et.al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(16): p. 4888-4897., <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/16/4888.full.pdf>
708. Cocco, E., Scaltriti, M., Drilon, A., NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. 15(12): p. 731-747., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419506/pdf/nihms-1016874.pdf>
709. Solomon, J. P., Linkov, I., Rosado, A., Mullaney, K., Rosen, E. Y., Frosina, D., et.al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375766>
710. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V., Jones, D. M., et.al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*, 2014. 19(3): p. 235-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist_13352.pdf
711. Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 2018. 378(8): p. 731-739., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1714448?articleTools=true>
712. Oh, D. Y., Bang, Y. J., HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548601>
713. Neyaz, A., Husain, N., Gupta, S., Kumari, S., Arora, A., Awasthi, N. P., et.al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol*, 2018. 9(1): p. 111-125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848045/pdf/jgo-09-01-111.pdf>
714. Javle, M., Churi, C., Kang, H. C., Shroff, R., Janku, F., Surapaneni, R., et.al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*, 2015. 8: p. 58., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045_2015_Article_155.pdf
715. Czink, E., Heining, C., Weber, T. F., Lasitschka, F., Schemmer, P., Schirmacher, P., et.al. [Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer]. *Z Gastroenterol*, 2016. 54(5): p. 426-30., <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-103498>
716. Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J. Y., et.al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*, 2015. 373(8): p. 726-36., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502309?articleTools=true>
717. Salama, A. K. S., Li, S. L., Macrae, E. R., Park, J. I., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., et.al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E/K mutations: Results from the molecular analysis for therapy choice (MATCH) Arm H.. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15): p. 1515-1525., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084592>
718. Lavingia, V., Fakih, M., Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol*, 2016. 7(6): p. E98-e102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177579/pdf/jgo-07-06-E98.pdf>
719. Kocsis, J., Ároksszállási, A., András, C., Balogh, I., Béres, E., Déri, J., et.al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronous new liver lesion. *J Gastrointest Oncol*, 2017. 8(2): p. E32-e38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401859/pdf/jgo-08-02-E32.pdf>
720. Bunyatov, T., Zhao, A., Kovalenko, J., Gurmikov, B., Vishnevsky, V., Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol*, 2019. 10(4): p. 815-820., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657318/pdf/jgo-10-04-815.pdf>
721. Abou-Alfa, Ghassan K., Macarulla, Teresa, Javle, Milind M., Kelley, Robin K., Lubner, Sam J., Adeva, Jorge, et.al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(6): p. 796-807.

722. Lamarca, A, Palmer, DH, Wasan, HS, Ross, PJ, Ma, YT, Arora, A, et.al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.. Lancet Oncol, 2021. 22 (5)(5): p. 690-701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798493>
723. Zheng, Y, Tu, X, Zhao, P, Jiang, W, Liu, L, Tong, Z, et.al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin.. Br J Cancer, 2018. 119 (3)(3): p. 291-295., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955136>
724. Yoo, C, Kim, KP, Jeong, JH, Kim, I, Kang, MJ, Cheon, J, et.al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study.. Lancet Oncol, 2021. 0:., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656226>
725. Ramaswamy, A, Ostwal, V, Sharma, A, Bhargava, P, Srinivas, S, Goel, M, et.al. Efficacy of Capecitabine Plus Irinotecan vs Irinotecan Monotherapy as Second-line Treatment in Patients With Advanced Gallbladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Randomized Clinical Trial (GB-SELECT).. JAMA Oncol, 2021. 7 (3)(3): p. 436-439., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270098>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2003) am 19.07.2023

#	Suchfrage
1	[mh Cholangiocarcinoma]
2	[mh "Biliary Tract Neoplasms"]
3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
4	(cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract"):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jul 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 19.07.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 19.07.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 20.07.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL-ILCA clinical practice guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2023;79(1):181-208.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_3.0.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO