

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Futibatinib (Lytgobi®)

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Futibatinib (A); kovalente Bindung von Futibatinib an die Kinase-Domäne von FGFR1-4 sowie Angabe der jeweiligen IC ₅₀ -Werte (B).	8
Abbildung 2: FGF-FGFR-Signalweg: A) FGF-FGFR-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen; B) Deregierte FGF-Signalübertragung.	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CCA	Cholangiokarzinom
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
eCCA	Extrahepatisches CCA
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
HG	Hydroxyglutarat
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
iCCA	Intrahepatisches CCA
JAK	Janus-Kinase
L	Liter
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
mTOR	Zielmolekül von Rapamycin in Säugetieren (Mammalian Target of Rapamycin)
nmol	Nanomol
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Serin/Threonin-Kinase
RAS	Rattensarkom (Rat Sarcoma)
STAT	Signaltransducer und Aktivator der Transkription
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Futibatinib
Handelsname:	Lytgobi®
ATC-Code:	L01EN04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18757258	EU/1/23/1741/001	4 mg	21 Tabletten
18757264	EU/1/23/1741/002	4 mg	28 Tabletten
18757270	EU/1/23/1741/003	4 mg	35 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Futibatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), ist der erste zugelassene, hochselektive Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR)1-4 Inhibitor. Futibatinib hemmt die FGF-FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung an der FGFR-ATP-Bindungstasche im zytoplasmatischen Teil des FGFR irreversibel (1).

Futibatinib (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 (2).

Cholangiokarzinome

CCA zählen zu den primären Lebertumoren (3). Sie stellen eine heterogene Gruppe seltener, biliärer, epithelialer Tumore dar, die von der Leber oder den großen Gallengängen ausgehen und Merkmale einer cholangiozytären Differenzierung aufweisen. Anatomisch werden CCA in extrahepatische (eCCA), die ca. 80 % aller CCA ausmachen, und intrahepatische (iCCA) Formen mit ca. 20 % unterteilt (3). Die extrahepatischen Formen werden je nach Lokalisation des Tumors innerhalb der extrahepatischen Gallengänge weiter in perihiläre (pCCA) und distale Formen (dCCA) unterschieden (3, 4). Die drei Subtypen zeigen zum Teil unterschiedliche Risikofaktoren, Pathogenese, klinische Präsentation, Management und Prognose sowie eine unterschiedliche Epidemiologie (5, 6).

Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt, dies ist besonders beim iCCA der Fall (7). Die Symptomatik bei den perihilären und distalen Subtypen umfasst meistens eine schmerzlose Gelbsucht aufgrund einer Blockade der Gallenwege, sodass häufig eine Gelbsucht diagnostiziert wird. Die Gelbsuchtsymptomatik tritt bei iCCA weniger häufig auf und ist vielmehr mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium verbunden. Symptome, die häufig erst bei einem lokalen/fortgeschrittenen Stadium und/oder metastasierten Karzinomen auftreten sind: Ikterus, Cholangitis, Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz, Oberbauchschmerzen, häufig rechtsseitig, tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen),

Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue und Aszites (7, 8). Die asymptomatische Präsentation in Kombination mit hoher Aggressivität und Refraktärität gegenüber Chemotherapien führt zu einer hohen Sterblichkeit (3).

Das Mutationsspektrum beim CCA nimmt im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen eine mittlere Stellung ein (9) und weist etwa gleich viele genomische Veränderungen beim iCCA und eCCA (39 und 35 nicht-synonyme Mutationen pro Tumor) auf (10). Eine Vielzahl und zum Teil sehr große Sequenzierungsstudien (10–21) haben das Verständnis zu den kausalen Mechanismen in CCA erweitert und gezeigt, dass die vorherrschenden genomischen Veränderungen bei CCA mit epigenetischen Prozessen verbunden sind (11). Die häufigsten Mutationen in CCA umfassen IDH1/2, FGFR2, BRAF, BAP1, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4, ERBB2/HER2, PRKACA-PRKACB-Fusionen und ELF3 (3, 4). Genomische Veränderungen in FGFR2, IDH1/IDH2, BRAF, BAP1 und ARID1A treten häufiger bei iCCA auf, während Veränderungen in ERBB2/HER2, PRKACA-PRKACB und ELF3 häufiger bei eCCA auftreten (3, 4). Klinisch signifikante, genomische Durchbrüche bei iCCA sind die Entdeckung von Hotspot-IDH-Mutationen IDH1 und IDH2 (22, 23), die eine Akkumulation des Metaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) verursachen (24), sowie ein konstitutives, aktives Genfusionsereignis zwischen FGFR2 und vielen verschiedenen Partnern, einschließlich der am weitesten verbreiteten BICC1 (12–14, 25), PPHLN1 (15), TACC3 (12) und MGEA5 (12). Diese sowie weitere Genalterationen wie BRAF, NTRK, RET, and ERBB2 (HER2) (16, 26, 27) sind mittels gezielter therapeutischer Ansätze behandelbar, wobei die Mehrzahl keine Zulassung für die Behandlung von CCA hat. Wenige Studien haben die molekulare Unterscheidung zwischen iCCA, pCCA und dCCA untersucht, dennoch scheint ein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen vorzuliegen, was darauf hindeutet, dass Tumoren in unterschiedlichen anatomischen Stellen wahrscheinlich unterschiedlich behandelt werden sollten (3).

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalweg beeinflusst zelluläre Prozesse wie Proliferation, Zelldifferenzierung, Migration und Überleben und besteht aus 22 menschlichen FGF und vier Transmembranrezeptoren mit intrazellulären Tyrosinkinasedomänen (FGFR1, FGFR2, FGFR3 und FGFR4) (28). Genomische Veränderungen und Dysregulation des FGF-FGFR-Signalwegs werden mit der Entwicklung von verschiedenen Krebsarten assoziiert und als onkogene Treibermutation identifiziert (1, 29). FGFR-Aberrationen/Veränderungen treten überwiegend beim Subtyp iCCA in 7,8 % - 15,9 % (26, 30) der Fälle und nur selten beim eCCA-Subtyp in etwa 1 - 5,5 % der Fälle auf (31, 32). Die Inzidenz von FGFR-Aberrationen/-Veränderungen in CCA unterscheidet sich je nach Art der gemessenen Veränderungen/Aberrationen, den bewerteten Populationen und den Bewertungsmethoden und zeigen daher Variationen in den unterschiedlichen Studien. Vor allem beim iCCA führen aktivierende Translokationen in Form von Fusionen oder Rearrangements zu einer Liganden-unabhängigen konstitutiven Aktivierung des Signalweges, der Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung fördert. Eine zielgerichtete Therapie mit TKI, die gegen FGF-Rezeptoren gerichtet sind, ist daher ein neuer therapeutischer Ansatz bei FGFR-deregulierten Krebserkrankungen wie dem CCA (1, 4).

Wirkmechanismus

Mit Futibatinib steht der erste zugelassene, hochselektive FGFR1-4 Inhibitor, der die FGF-FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung wirksam und irreversibel hemmt, zur Verfügung (1). Abbildung 1 zeigt die Strukturformel (A) und den Wirkmechanismus (B) von Futibatinib unter Angabe der jeweiligen IC_{50} -Werte.

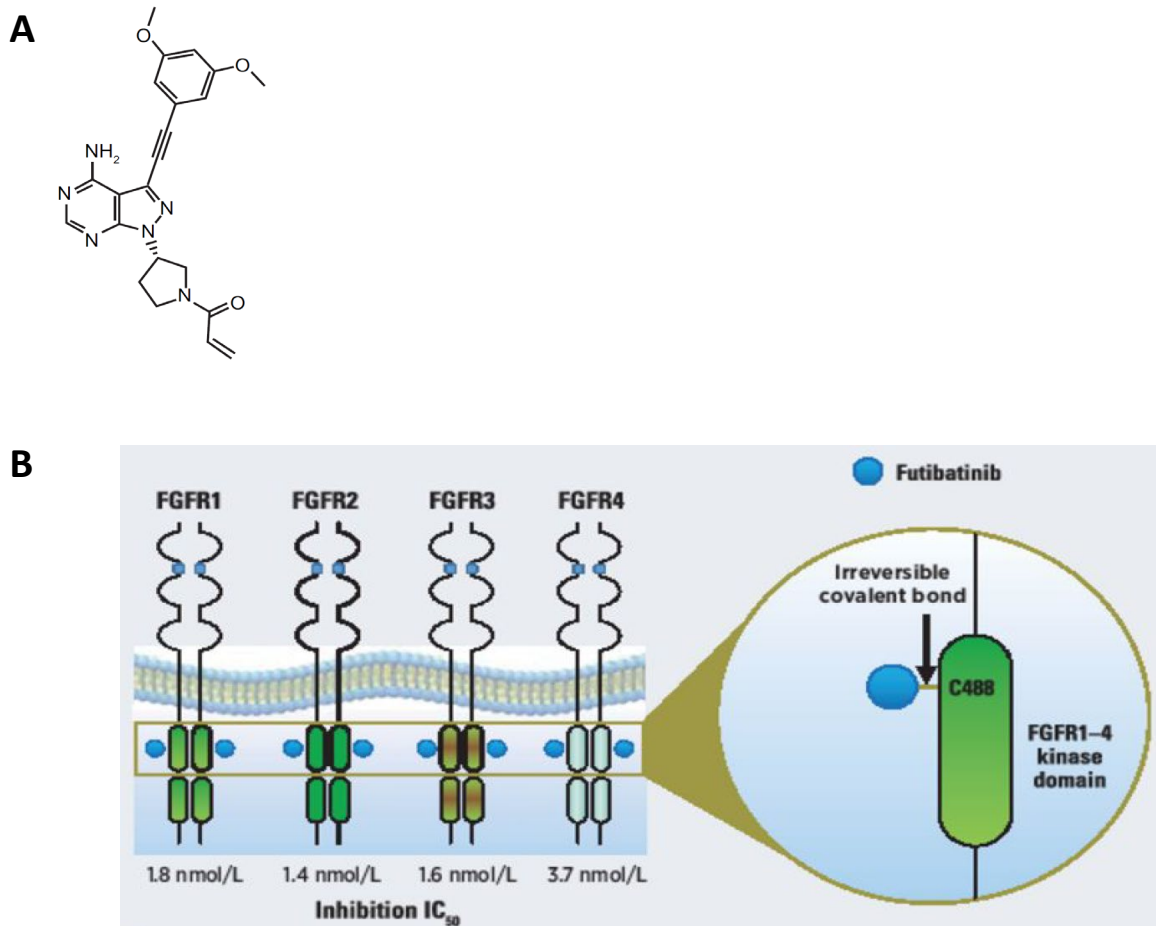


Abbildung 1: Strukturformel von Futibatinib (A); kovalente Bindung von Futibatinib an die Kinase-Domäne von FGFR1-4 sowie Angabe der jeweiligen IC_{50} -Werte (B).

Modifiziert nach Sootome *et al.* 2020 (1). Copyright des Verlags liegt vor.

Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; IC_{50} : Mittlere inhibitorische Konzentration
L: Liter; nmol: Nanomol

Futibatinib (TAS-120; 1-[(3S)-[4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-pyrrolidinyl]-2-propen-1-on) (Abbildung 1, A) bindet kovalent und somit irreversibel an einen Cysteinrest in der P-Schleife der ATP-bindenden Tasche der FGFR-Tyrosinkinase-Domäne (Abbildung 1, B) und hemmt so die FGFR-Phosphorylierung und nachfolgende Signalübertragung in FGFR-deregulierten Tumorzelllinien (1). Aufgrund der durch die kovalente Bindung hervorgerufenen irreversiblen Hemmung der Kinaseaktivität wird eine im Vergleich zu herkömmlichen, reversiblen ATP-kompetitiven Inhibitoren verbesserte Wirksamkeit angenommen (1).

In vitro hat Futibatinib eine starke und selektive Hemmung des Krebszellwachstums von einer Vielzahl von Tumorzelllinien gezeigt, die verschiedene genomische FGFR-Veränderungen aufwiesen. Futibatinib zeigte eine potente Hemmung aller vier Isoformen FGFR1-4 bei äquivalenten, einstelligen, nanomolaren, mittleren halbmaximalen Hemmkonzentrationen des Enzyms (IC₅₀: 1,8 bis 3,7 nmol/L; Abbildung 1, B) (1).

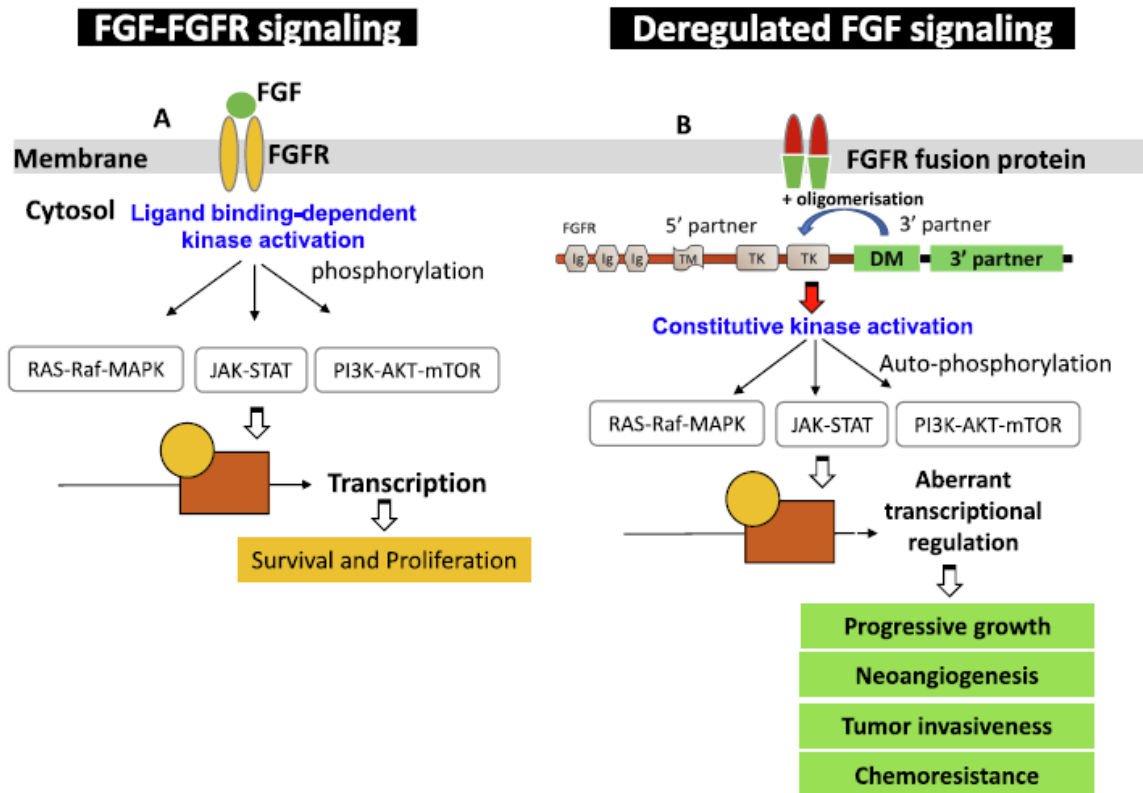


Abbildung 2: FGF-FGFR-Signalweg: A) FGF-FGFR-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen; B) Deregulierte FGF-Signalübertragung.

Modifiziert nach Goyal *et al.* 2021, (28). Nutzung nach Creative Commons, CC BY 4.0.

Abkürzungen: FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; RAS: Rat Sarcoma; RAF: Serin/Threonin-Kinase; MAPK: Mitogenaktivierte Proteinkinase; JAK: Janus-Kinase; STAT: Signaltransducer und Aktivator der Transkription; PI3K: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase; AKT: Proteinkinase B (PKB); mTOR: Mammalian Target of Rapamycin.

Abbildung 2 zeigt die FGF-FGFR-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen (A). Die Bindung von FGF-Liganden an FGFR an der Zelloberfläche führt zu einer Dimerisierung der Rezeptoren und anschließenden Aktivierung durch intrazelluläre Phosphorylierung der Rezeptorkinase-Domänen. Dies hat zur Folge, dass intrazellulär über eine Kaskade von Signalübertragungen verschiedene Signalwege aktiviert werden, die verschiedene transkriptionelle Prozesse beeinflussen, die für das Überleben und die Proliferation der Zelle verantwortlich sind. Veränderungen in *FGFR*-Genen, einschließlich aktivierender Mutationen, chromosomaler Translokationen, Genfusionen und Genamplifikationen können zu einer ligandenunabhängigen Dimerisierung und konstitutiven Aktivierung der Rezeptorkinase führen, die wiederum eine ligandenunabhängige Signalübertragung und Deregulation

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nachgeschalteter transkriptioneller Prozesse zur Folge hat. Wichtige nachgeschaltete Signalwege, die durch konstitutive Aktivierung verändert werden, sind der RAS-Raf-MAPK-Weg, der JAK-STAT-Signalweg und der PI3-AKT-mTOR Signalweg. Dadurch wird die Onkogenese durch progressives Wachstum, Invasivität und Neoangiogenese aktiviert sowie Chemoresistenzen gefördert (B) (28).

In vivo wurde eine anhaltende Hemmung der FGFR-Signalübertragung und eine starke Antitumor-Aktivität von Futibatinib beobachtet. In Versuchen mit Xenograft-Tumormodellen für menschliche Tumore wurde eine statistisch signifikante und dosisabhängige Antitumoraktivität bei einmal täglicher, oraler Verabreichung von Futibatinib nachgewiesen (1).

Mutationen, die Resistenz gegenüber einem FGFR-Inhibitor verleihen, treten unter Futibatinib seltener auf als unter ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren wie Pemigatinib oder Erdafitinib (1, 33). Des Weiteren ist Futibatinib auch in Tumorzelllinien mit verschiedenen FGFR-Inhibitor-Resistenzmutationen der FGFR2-Kinasedomäne (N549K/D/H, V564I/L, E565G, K659M) wirksam (1, 33). Auch bei Patienten, die unter ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren (BGJ398/Infigratinib oder Debio1347/Zoligratinib) progredient waren, konnten mit Futibatinib positive Behandlungsergebnisse erzielt werden (34).

Zusammenfassend steht mit Futibatinib der erste zugelassene, hochselektive FGFR1-4 Inhibitor zur Verfügung. Der durch kovalente Bindung von Futibatinib an FGFR mit einem breiten Spektrum an Aberrationen hervorgerufenen irreversiblen Hemmung wird eine im Vergleich zu ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren verbesserte Selektivität, Wirksamkeit und Sicherheit zugeschrieben (1, 35).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (2).	nein	04.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Futibatiniib entnommen (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Futibatinib wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie von Sekundärliteratur dargestellt, die über eine Recherche in PubMed/MEDLINE identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiwa H, Fujioka Y, Ito K et al. Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1-4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Res* 2020; 80(22):4986–97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2568.
2. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. 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.
4. 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.
5. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(5):261–80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51.
6. 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.

7. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, Fabris L, Fava G, Invernizzi P et al. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2011; 43(1):60–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20580332/>.
8. 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: 13.05.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome>.
9. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499(7457):214–8. doi: 10.1038/nature12213.
10. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47(9):1003–10. doi: 10.1038/ng.3375.
11. O'Rourke CJ, Munoz-Garrido P, Aguayo EL, Andersen JB. Epigenome dysregulation in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(4 Pt B):1423–34. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.06.014.
12. Borad MJ, Champion MD, Egan JB, Liang WS, Fonseca R, Bryce AH et al. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet* 2014; 10(2):e1004135. doi: 10.1371/journal.pgen.1004135.
13. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19(3):235–42. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0352.
14. Wu Y-M, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013; 3(6):636–47. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050.
15. Sia D, Losic B, Moeini A, Cabellos L, Hao K, Reville K et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6:6087. doi: 10.1038/ncomms7087.
16. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(10):1116–35. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
17. Chan-On W, Nairismägi M-L, Ong CK, Lim WK, Dima S, Pairojkul C et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers. *Nat Genet* 2013; 45(12):1474–8. doi: 10.1038/ng.2806.

18. Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, Wongkham S, Cutcutache I, Yu W et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(6):690–3. doi: 10.1038/ng.2273.
19. Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, Taranta A, Shema S, Gautam P et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2018; 68(3):949–63. doi: 10.1002/hep.29764.
20. Zou S, Li J, Zhou H, Frech C, Jiang X, Chu JSC et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2014; 5:5696. doi: 10.1038/ncomms6696.
21. Farshidfar F, Zheng S, Gingras M-C, Newton Y, Shih J, Robertson AG et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 19(13):2878–80. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.008.
22. Merino-Azpitarte M, Lozano E, Perugorria MJ, Esparza-Baquer A, Erice O, Santos-Laso Á et al. SOX17 regulates cholangiocyte differentiation and acts as a tumor suppressor in cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2017; 67(1):72–83. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.017.
23. Sugihara T, Isomoto H, Gores G, Smoot R. YAP and the Hippo pathway in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2019; 54(6):485–91. doi: 10.1007/s00535-019-01563-z.
24. Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan P-F, Liu Y, Jeck WR et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32(25):3091–100. doi: 10.1038/onc.2012.315.
25. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59(4):1427–34. doi: 10.1002/hep.26890.
26. 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/ncr.30254.
27. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, Berger MF, Zehir A, Capanu M et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24(17):4154–61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078.
28. Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, Bridgewater J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2021; 95:102170. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102170.
29. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res* 2016; 22(1):259–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Sootome H, Kato S, Kato M, Hirai H. Abstract 1117: Acquired resistance to ATP-competitive and irreversible FGFR inhibitors (FGFRi's): A library-based approach. *Cancer Res* 2021; 81(13 Supplement):1117. Verfügbar unter: https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/13_supplement/1117.short.
34. Goyal L, Shi L, Liu LY, Fece de la Cruz, Ferran, Lennerz JK, Raghavan S et al. TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2019; 9(8):1064–79. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0182.
35. Kalyukina M, Yosaatmadja Y, Middleditch MJ, Patterson AV, Smaill JB, Squire CJ. TAS-120 Cancer Target Binding: Defining Reactivity and Revealing the First Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Irreversible Structure. *ChemMedChem* 2019; 14(4):494–500. doi: 10.1002/cmdc.201800719.