

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Futibatinib (Lytgobi®)*

Taiho Pharma Netherlands B.V.

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 01.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.1.1 Merkmale und Pathogenese von Cholangiokarzinomen.....	16
3.2.1.2 Risikofaktoren.....	18
3.2.1.3 Molekulare Aberrationen des Cholangiokarzinoms.....	19
3.2.1.4 Klinisches Bild.....	21
3.2.1.5 Diagnose.....	24
3.2.1.6 Krankheitslast.....	31
3.2.1.7 Leitlinien.....	34
3.2.1.8 Therapie des Cholangiokarzinoms.....	34
3.2.1.9 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation.....	38
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.3.1 Inzidenz des CCA.....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.4.1 Schritt 1: Ermittlung der prognostizierten Inzidenzen.....	51
3.2.4.2 Schritt 2: Ermittlung der Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III/IV) inoperabel ist.....	52
3.2.4.3 Schritt 3: Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie (1L-Chemotherapie).....	53
3.2.4.4 Schritt 4: Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind.....	54
3.2.4.5 Schritt 5: Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit <i>FGFR2</i> - Alterationen.....	55
3.2.4.6 Schritt 6: Ermittlung des GKV-Anteils.....	57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59

3.3	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	69
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer.....	69
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	82
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	84
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation .....	86
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan .....	96
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	97
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	98
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	99
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Verfahren zur Diagnose biliärer Karzinome.....	25
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Cholangiokarzinoms (iCCA, dCCA, pCCA).....	27
Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung des Cholangiokarzinoms (iCCA, dCCA, pCCA) nach UICC.....	28
Tabelle 3-4: MSK-Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms (pCCA)/Klatskin-Tumor.....	29
Tabelle 3-5: Histopathologische und molekulare Merkmale des Cholangiokarzinoms (CCA).....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA in Deutschland im Zeitraum 2014 - 2019.....	44
Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit eCCA in Deutschland im Zeitraum 2014 - 2019.....	46
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz für Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA in den nächsten fünf Jahren.....	47
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation.....	48
Tabelle 3-10: Schritte zur Herleitung der Anzahl Patientinnen und Patienten mit iCCA in der GKV-Zielpopulation.....	49
Tabelle 3-11: Schritte zur Herleitung der Anzahl Patientinnen und Patienten mit eCCA in der GKV-Zielpopulation.....	50
Tabelle 3-12: Übersicht Anzahl iCCA-Patientinnen und Patienten mit <i>FGFR2</i> -Fusionen.....	56
Tabelle 3-13: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA im Jahr 2024 in der Zielpopulation.....	57
Tabelle 3-14: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA im Jahr 2024 in der GKV.....	57
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	70
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	71
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	73
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	79
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	81
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	96
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	96
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	99

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Einteilung der Cholangiokarzinome (CCA) .....	17
Abbildung 3-2: FGF-FGFR Signalweg. A) FGF-FGFR-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen; B) Deregulierte FGF-Signalübertragung. ....	20
Abbildung 3-3: Verteilung bei Erstdiagnose und 5-Jahresüberleben ICD-10 C22.....	32
Abbildung 3-4: Verteilung bei Erstdiagnose und 5-Jahresüberleben ICD-10 C23-C24.....	32
Abbildung 3-5: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV (entnommen aus (9)) .....	37
Abbildung 3-6: Schematische Darstellung der Schritte zur Bestimmung der Anzahl der iCCA-und eCCA-Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AKT	Proteinkinase B
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZ	Allgemeinzustand
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
CCA	Cholangiokarzinom/Gallengangskarzinom
cDNA	Komplementäre Desoxyribonukleinsäure (complementary Deoxyribonucleic Acid)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CNA	Kopienzahlveränderung (Copy Number Alteration)
CT	Computertomographie
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie e.V.
dL	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur Defizienz
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
eCCA	Extrahepatische Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ENSCCA	Europäisches Netzwerk zur Erforschung des Cholangiokarzinoms (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ERK	Extracellular-signal regulated kinase
ERPC	Endoskopische retrograde Pankreatiko-Cholangiographie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EUS-FNA	Endosonographie-Feinnadelaspiration
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virusinfektionen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C Virusinfektionen
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IDH1/IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase 1/Isocitrat-Dehydrogenase 2
IgG	Immunglobulin G
IPNB	Biliäre epitheliale Neoplasie
ITPN	Muzinöse zystische Neoplasie
IU	International Unit
JAK	Janus-Kinase
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
mBT	Maligner biliärer Tumor
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase
mg	Milligramm
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MSK	Memorial-Sloan-Kettering
mTOR	Zielmolekül von Rapamycin in Säugetieren (Mammalian Target of Rapamycin)
MWA	Mikrowellenablation
NCAM	Neurales Zelladhäsionsmolekül
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-Generation-Sequencing
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Biliopankreatische Diversion
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD-1/PD-L1	Programmed cell death protein 1/Programmed cell death ligand 1
PDB	Biliäre Drainage
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase
PS	Performance Status
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Serin/Threonin-Kinase
RAS	Rattensarkom (Rat Sarcoma)
RFA	Radiofrequenzablation
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SBRT	Stereotaktische Körperbestrahlung (Stereotactic Body Radiotherapy)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signaltransducer und Aktivator der Transkription
SV	Verkürzte Varianten (Short Variants)
TNM	Tumor-Node-Metastasis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Futibatinib 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 (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Futibatinib in dem oben genannten Anwendungsgebiet ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt worden (2). Für das vorliegende Dossier wird Pemigatinib als geeigneter Komparator gewählt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 12.11.2021 hat ein Beratungsgespräch (2021-B-302) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum oben genannten Anwendungsgebiet stattgefunden (2). Die zVT von Futibatinib ist vom G-BA festgelegt worden als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Dabei wurden vom G-BA folgende geeignete Komparatoren festgelegt (2):

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib.

Dies wird mit den vier in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 Verfahrensordnung (VerfO, (3)) des G-BA genannten Kriterien wie folgt begründet (2, 4):

**Ad 1. „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“**

„Nur Pemigatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.“

**Ad 2. „Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.“**

„Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

**Ad 3. „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“**

„Es liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vor:

Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021)“.

**Ad 4. „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“**

„Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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 Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es ist keine schriftliche Äußerung eingegangen (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).“

„Die Evidenz zu Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms ist limitiert. Der Wirkstoff Pemigatinib und die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema bestehend aus den Wirkstoffen Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin werden in der S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ als Therapieoptionen genannt.“

„In dem kürzlich durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pemigatinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, wurde hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Aussagekraft der Nachweise von Pemigatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Pemigatinib wurde als Orphan-Drug zugelassen. Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V).“

„Die Wirkstoffe Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.“

„Vor diesem Hintergrund werden somit für die vorliegende Therapiesituation laut geplantem Anwendungsgebiet folgende Arzneimitteltherapien im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib“ (4).

### Aktualisierung der Recherche

Die in der vorläufigen Fassung der vorläufigen Niederschrift vom 22.12.2021 dokumentierte Recherchestrategie zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V wurde am 15.03.2024 aktualisiert (5).

Von der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ liegt eine aktualisierte Version vor (Version 4.0, August 2023; AWMF-Registernummer: 032-053OL). Pemigatinib wird mit Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3 mit starkem Konsens von 97 % empfohlen für: „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.“ (2021: keine Empfehlung, da erst im Jahr 2021 in Deutschland eingeführt). FOLFOX dagegen hat den Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2 mit einem starken Konsens von 96 %: „Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patientinnen und Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.“ (6).“

### Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung aller vier in der VerfO in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 Verfahrensordnung (3) zur Bestimmung der zVT genannten Kriterien ist FOLFOX aus Sicht von Taiho aufgrund

- der fehlenden Zulassung im vorliegenden Indikationsgebiet („Die Wirkstoffe Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.“ (2),
- des fehlenden Nutzenbewertungsverfahrens und
- der geänderten Leitlinienempfehlung (6)

keine geeignete zVT. Unterstrichen wird diese Einschätzung durch die Umsetzung des Urteils des Bundessozialgerichts BSG Az.: B 3 KR 14/21 R vom 22.02.2023 (7) in der Entscheidung des G-BA vom 06.04.2023 zu Lisocabtagen maraleucel, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden (8). Vor diesem Hintergrund erfolgt keine Kostendarstellung von FOLFOX in Kapitel 3.3.

In diesem Dossier wird Pemigatinib als zVT dargestellt. Damit folgt Taiho dem vom G-BA festgelegten Komparator.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen*

*Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationsbeschaffung umfasste die vorläufige und die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA (2).

Die Begründung der Wahl des Komparators basiert auf den Angaben in indikationsspezifischen Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Wirkstoffe in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien wurden im Rahmen orientierender Recherchen in Leitliniendatenbanken, in der Datenbank PubMed/MEDLINE und auf den Webseiten der Fachgesellschaften identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen. Die entsprechenden Leitlinien wurden regelmäßig auf Aktualisierungen überprüft.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023.  
Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B302. Futibatinib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024; 2024 [Stand: 15.03.2024].  
Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B302. Futibatinib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms.



5. Taiho Europa GmbH. Aktualisierung der zVT Recherche; 2024.
6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032/053OL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_4/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf).
7. Bundessozialgericht. BSG Az.: B 3 KR 14/21 R LSG Berlin-Brandenburg 24.09.2021 - L 28 KR 329/20 KL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023\\_02\\_22\\_B\\_03\\_KR\\_14\\_21\\_R.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.pdf?__blob=publicationFile&v=2).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach  $\geq 2$  Vortherapien): Vom 6. April 2023; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen%20maraleucel\\_D-867\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf).

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

##### **3.2.1.1 Merkmale und Pathogenese von Cholangiokarzinomen**

Cholangiokarzinome (CCA, Gallengangskarzinome) sind aggressive maligne Erkrankungen der Gallenwege mit sehr schlechter Gesamtprognose und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten (1, 2). CCA zählen zu den primären Lebertumoren (3). Sie sind nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) die zweithäufigste maligne Erkrankung der Leber und machen ca. 15 % der primären Lebertumore und 3 % aller gastrointestinalen Krebserkrankungen aus (3).

CCA stellen eine heterogene Gruppe seltener, biliärer, epithelialer Tumore dar, die von der Leber oder den großen Gallengängen ausgehen und Merkmale einer cholangiozytären Differenzierung aufweisen. Abbildung 3-1 zeigt die Einteilung des CCA entsprechend der Lokalisation des Tumors.

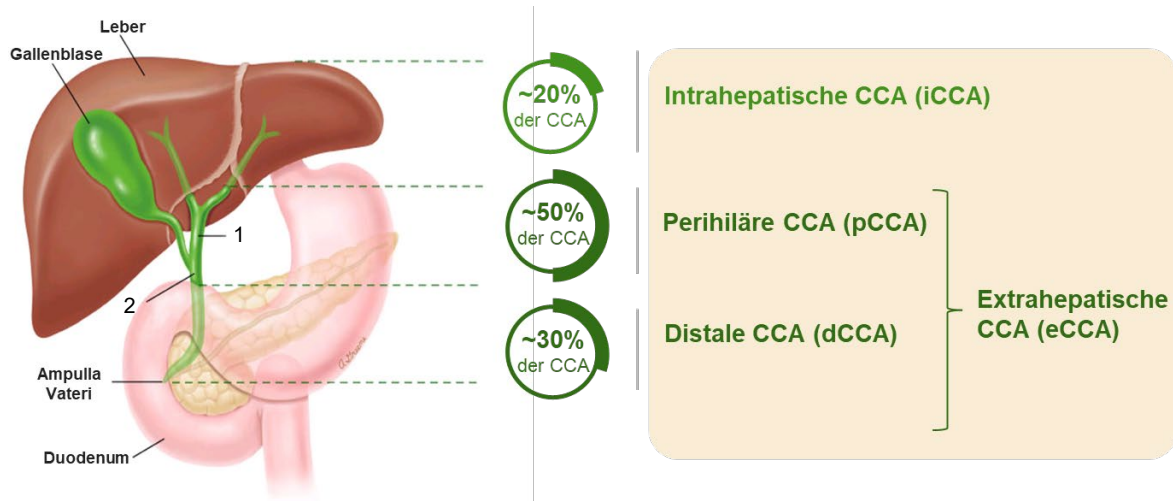


Abbildung 3-1: Einteilung der Cholangiokarzinome (CCA)

1: Ductus hepaticus communis (von der Leber); 2: Ductus cysticus (von der Gallenblase); Adaptiert nach Valle *et al.* 2021 (4)

Anatomisch werden CCA in extrahepatische (eCCA), die nach Valle *et al.* (2021) ca. 80 % aller CCA ausmachen, und intrahepatische (iCCA) Formen mit ca. 20 % unterteilt (3, 4). Die extrahepatischen Formen werden je nach Lokalisation des Tumors innerhalb der extrahepatischen Gallengänge weiter in distale und perihiläre Formen unterteilt (3, 4). Karzinome des distalen extrahepatischen Gallengangs (dCCA) machen nach Banales *et al.* (2020) 20 - 30 % aller CCA aus und liegen unterhalb der Mündung des Ductus (D.) cystis in den D. choledochus. 50 - 60 % der CCA gehören zur Gruppe der perihilären CCA (pCCA), die auch als Klatskin-Tumore bezeichnet werden. Sie entstehen im Bereich der Gabelung der Gallengänge (Hepaticusgabel), d.h. der Vereinigung von D. hepaticus dexter und sinister zum D. hepaticus communis (Abbildung 3-1). iCCA machen nach Banales *et al.* (2020) 10 - 20 % aller CCA aus (3) und haben ihren Ursprung in den intrahepatischen Gallengängen, die proximal von den Gallengängen zweiter Ordnung (D. hepaticus dexter und sinister) gelegen sind (3, 5, 6).

Angaben für Deutschland belaufen sich auf 3.591 Fälle eCCA und 2.952 Fälle iCCA für das Jahr 2014 und ca. gleichviele Fälle von eCCA (3.223) und iCCA (3.225) für das Jahr 2019 (7, 8).

Insgesamt ist die Pathogenese des CCA komplex und nicht zuletzt abhängig von der jeweiligen Lokalisation. Darüber hinaus beeinflussen extrazelluläre Faktoren wie z. B. proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen, die zu einer Deregulation intrazellulärer Signalübertragungswege führen, die Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung (9). Zu den präkanzerogenen Vorläuferläsionen der CCA zählen biliäre intraepitheliale Neoplasien,

die je nach Progressionsrisiko in verschiedene Kategorien eingeteilt werden und intraduktale papilläre Neoplasien des Gallengangs. Aus diesen Präkanzerosen können sequenziell ausgehend von zunächst epithelialen Dysplasien über das Carcinoma *in situ* schließlich invasive Karzinome entstehen (4, 9).

Für das iCCA wurden drei verschiedene Wachstumsmuster beschrieben. In ca. 78 % der Fälle kommt es zu einer Massenläsion innerhalb des Leberparenchyms, die mit zentralen Nekrosen oder Vernarbung sowie Muzinproduktion der Gallengangsepithelien einhergehen kann (4). Zu einer Infiltration entlang der Gallengänge und Pfortader (periduktales Wachstum) kommt es in 16 % der Fälle. Polypoidal innerhalb der Gallengänge (intraduktal) wachsen 6 % der iCCA. Die extrahepatischen Formen pCCA und dCCA können entweder flach oder sklerosierend mit Merkmalen einer periduktalen Infiltration (73 % der Fälle) sein oder intraduktal papillär wachsen (27 % der Fälle) (4, 10). Histopathologisch handelt es sich bei der Mehrzahl der pCCA und dCCA um Adenokarzinome oder papilläre Tumore, wohingegen für das iCCA mehrere histologische Varianten beschrieben sind (konventionelle iCCA und seltene Varianten). Die konventionellen iCCA werden gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation je nach Größe des betroffenen Gallengangs in zwei Haupttypen unterteilt: iCCA des small-duct-Typs, die als röhrenförmige oder azinäre Adenokarzinome in das Leberparenchym eindringen und kaum Muzin produzieren sowie iCCA des large-duct-Typs, die von den größeren intrahepatischen Gallengängen ausgehen und nicht selten primär periduktal infiltrierend wachsen und Muzin produzieren. Die unterschiedlichen Morphologien haben teilweise prognostische Relevanz und sind mit unterschiedlicher Aggressivität assoziiert, so sind schlecht kohäsive und muzinöse Tumore prognostisch ungünstig (3, 6, 9). Sowohl beim extrahepatischen als auch intrahepatischen CCA sind seltene histologische Subtypen oder Mischtumore bekannt (6, 9).

### 3.2.1.2 Risikofaktoren

Typischerweise entwickeln sich CCA sporadisch. Die Auslöser sind nicht eindeutig identifiziert und in westlichen Ländern werden ca. 50 % der Fälle ohne nachgewiesenen Risikofaktor diagnostiziert. Jedoch sind einige Risikofaktoren und Pathologien bekannt, die mit der Entstehung von CCA assoziiert sind (3, 4, 11). Hauptrisikofaktor in Deutschland ist das Alter, sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter kontinuierlich an (9, 12). Darüber hinaus gibt es einige Risikofaktoren, die für alle CCA-Formen von Bedeutung sind und andere, die spezifisch für bestimmte Subtypen sind oder in bestimmten Regionen eine Rolle spielen. Ein gemeinsames Merkmal vieler dieser Risiken ist, dass sie mit einer chronischen Entzündung des biliären Epithels und einem Gallenstau (Cholestase) verbunden sind (3).

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines iCCA zählen Leberzirrhose und aktive Hepatitis B oder C Virusinfektionen (HBV oder HCV); mögliche weitere Risikofaktoren sind Alkohol- und Nikotinkonsum, Fettleber (Steatosis hepatis) und Diabetes mellitus (3, 13). Zu den Risikoerkrankungen für die Entstehung eines eCCA zählen chronische Entzündungen, vor allem die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), Choledochuszysten, Gallengangssteine (Choledocholithiasis), angeborene Anomalien der Gallenwege (Caroli-

Syndrom) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (9, 12). Laut einer umfassenden Meta-Analyse sind Choledochuszysten, Gallensteine und Leberzirrhose die Hauptrisikofaktoren sowohl für iCCA als auch eCCA (14). In den letzten Jahrzehnten haben weltweit mehrere bekannte Risikofaktoren zugenommen, die möglicherweise zu den beobachteten steigenden CCA-Inzidenzen beigetragen haben. Des Weiteren werden parasitäre Infektionen mit in Teilen Asiens endemisch vorkommenden Leberegeln (*Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis*) mit der Entstehung von eCCA in Verbindung gebracht (9).

### 3.2.1.3 Molekulare Aberrationen des Cholangiokarzinoms

Außer auf anatomischer und histopathologischer Ebene weisen CCA auch auf molekularer Ebene eine große Heterogenität auf. Beschrieben sind somatische Mutationen von Onkogenen (z. B. *BRAF* oder *KRAS*), Tumor-Suppressorgenen (z. B. *TP53*) und Genen, die für Proteine kodieren, die über eine Modifikation der Chromatinstruktur Transkriptionsprozesse beeinflussen (z. B. *ARID1*) (9, 10). Verschiedene CCA-Typen sind mit bestimmten genetischen Aberrationen assoziiert. Die Analyse des molekularen Profils dieser CCA-Subtypen hat dazu beigetragen, onkogene Treibermutationen zu identifizieren, die eine gezielte Therapie vor allem von fortgeschrittenen Stadien ermöglichen. In diesem Zusammenhang interessant sind Mutationen im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalweg („fibroblast growth factor (FGF) receptor“, FGFR), Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH1, IDH2), des *BRAF*-Protoonkogens und der Rezeptor-Tyrosinkinase ErbB-2 (*ERBB2/HER2*). Charakteristisch für das iCCA (small-duct-Typ) sind *IDH1/2*-Mutationen, die fast ausschließlich bei dieser Form auftreten sowie häufig *FGFR2*-Mutationen und *BRAF*-Mutationen. Therapeutisch relevante *ERBB2/HER2*-Mutationen kommen häufiger bei den eCCA-Typen (pCCA und dCCA) vor. Das detaillierte molekulare Profil aller CCA-Typen ist in Kapitel 3.2.1.5, Tabelle 3-5 zusammengefasst (4, 10, 15–19)

#### 3.2.1.3.1 CCA mit *FGFR2*-Aberrationen

FGFR-Aberrationen markieren einen eigenständigen Subtyp beim CCA, der weitere, spezifische Untersuchungen und eine individuelle Behandlungsstrategie erfordert (3, 17).

Zur Familie der FGFR zählen vier transmembrane Rezeptoren (FGFR1-4) mit einer auf der zytoplasmatischen Seite gelegenen Tyrosinkinase-Domäne, die intrazellulär an der Weiterleitung von Signalen beteiligt ist. Bekannt sind viele verschiedene Isoformen, die durch alternatives Splicing aus vier Genen (*FGFR1-4*) hervorgehen und durch Bindung des Liganden an eine extrazelluläre Domäne aktiviert werden. Zu den angesteuerten Signalwegen der FGFR gehören der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg sowie der PI3K-Akt- und JAK/STAT-Signalweg. Durch die Signalweiterleitung über diese Wege partizipieren FGFR an verschiedenen zellulären Prozessen wie Proliferation, Differenzierung, Angiogenese, Migration und Überleben. Genomische Veränderungen und Dysregulation FGF/FGFR-gesteuerter Signalwege werden mit der Entwicklung von verschiedenen Krebsarten assoziiert und sind als onkologische Driver identifiziert worden (Abbildung 3-2) (20–22). So konnten bei 7 % aller Krebsarten genomische FGFR-Aberrationen wie Genamplifikationen, Rearrangements/Fusionen und alternatives Splicing festgestellt werden. Dabei überwiegen Aberrationen von FGFR1 (49 %) gefolgt von FGFR3 (26 %), FGFR2 (19 %) und FGFR4

(7 %) (15, 19). In Hinblick auf CCA treten FGFR-Aberrationen/-Veränderungen in Relation zu anderen Krebstypen häufig auf. So kommen z. B. Rearrangements/Fusionen überwiegend beim Subtyp iCCA vor (7,8 - 15,9 % der Fälle) und nur selten beim eCCA-Subtyp (1 - 5,5 % der Fälle) (19, 23–25). Es wird angenommen, dass vor allem beim iCCA aktivierende Translokationen (Rearrangements/Fusionen) zu einer Liganden-unabhängigen konstitutiven Aktivierung der Signalwege führen, was Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung fördert (4, 20).

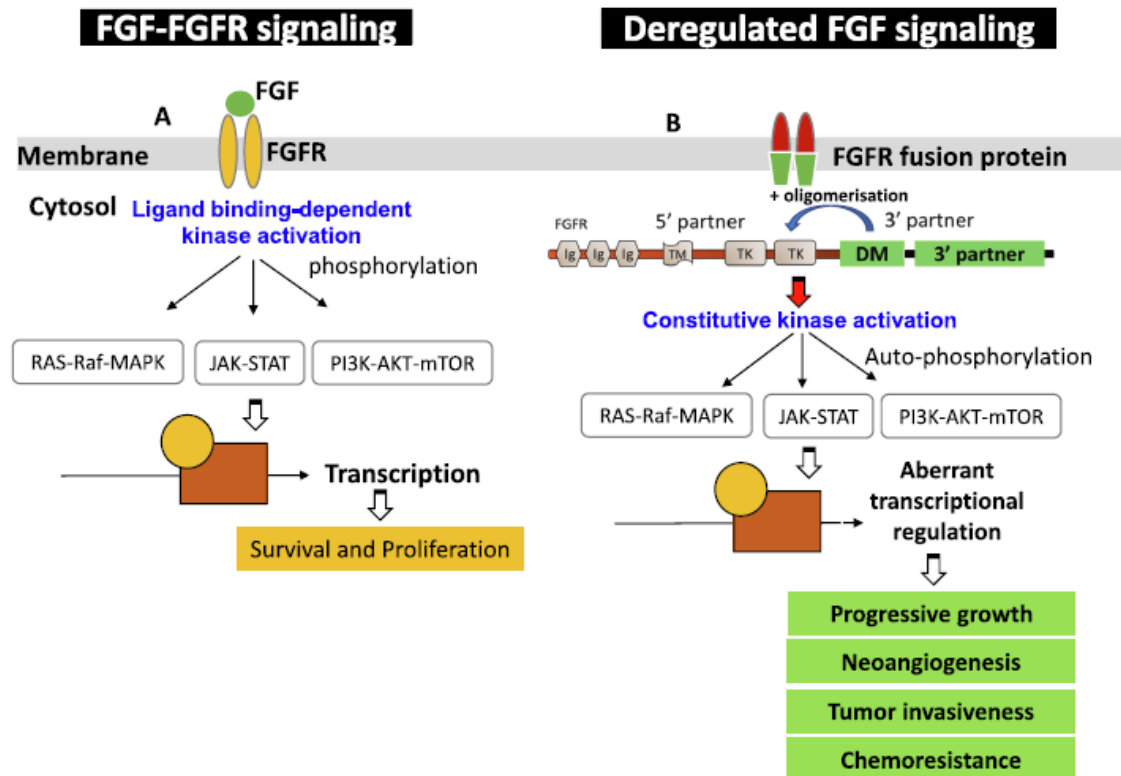


Abbildung 3-2: FGF-FGFR Signalweg. A) FGF-FGFR-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen; B) Deregulierte FGF-Signalübertragung.

Modifiziert nach Goyal *et al.* 2021, (26). Nutzung nach creative commons, CC BY 4.0.

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.

In Abbildung 3-2 findet sich eine Übersicht des FGF-FGFR Signalwegs: A) FGF-FGFR Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen: Die Bindung von FGF-Liganden an den Rezeptor FGFR an der Zelloberfläche führt zu einer Dimerisierung des Rezeptors und anschließenden Aktivierung durch intrazelluläre Phosphorylierung der Rezeptor-Kinase-Domäne, gefolgt von einer Kaskade von Signalübertragungen und Gentranskription. Über diesen Signalweg aktivieren FGF-Liganden intrazelluläre Überlebens- und Proliferationswege. B) Deregulierte FGF-FGFR Signalübertragung: Eine chromosomale Translokation kann zur Fusionierung der Kinasedomäne eines FGFR mit der

Dimerisierungsdomäne eines anderen Proteins führen, wodurch die Oligomerisierung gefördert und die Kinasedomäne ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird. Dieser deregulierte Signalweg aktiviert die Onkogenese durch progressives Wachstum, Invasivität und Neoangiogenese und fördert Chemoresistenz (26).

In einer retrospektiven Studie mit genomischen Daten der FoundationCORE Datenbank von 6.130 Patientinnen und Patienten mit iCCA wurde das Auftreten von verkürzten Varianten (Shorts Variants (SV)), Rearrangements/Fusionen und Kopienzahlveränderungen (Copy Number Alterations (CNA)) in >300 Tumor-assoziierten Genen sowie die Tumormutationslast analysiert (18). Des Weiteren wurde das Spektrum an Komutationen in sieben therapeutisch relevanten, onkogenen Treibern (*IDH1/2*, *FGFR2*, *ERBB2*, *BRAF*, *MDM2*, *BRCA1/2*, *MET* und *KRAS<sup>G12C</sup>*) bestimmt. Mutationen in *FGFR2* konnten bei 11,6 % der Patientinnen und Patienten (713/6.130) nachgewiesen werden. Am häufigsten waren Rearrangements (9,4 %), gefolgt von SV (2,2 %) und CNA (0,46 %). In Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte sich ein typisches Mutationsprofil. Männer wiesen signifikant häufiger Mutationen in *KRAS*, *TP53* und im *TERT*-Promotor auf, wohingegen bei Frauen signifikant häufiger Mutationen in *IDH1*, *BAP1*, *FGFR2*, *PBRM1*, *PIK3CA* und *IDH2* auftraten. Speziell für *FGFR2* betrug die Mutationshäufigkeit bei Frauen 14,1 % und bei Männern 9,1 %. Außerdem konnten *FGFR2*-Mutationen signifikant häufiger bei jüngeren Patientinnen und Patienten (< 65 Jahre) nachgewiesen werden. In der medianen Tumormutationslast zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern, jedoch nahm diese mit dem Alter zu (18). In *FGFR2*-mutierten Proben konnten am häufigsten Komutationen in *BAP1* nachgewiesen werden. Seltener waren Komutationen in *ARID1A*, *PBRM1* und *TP53*. *IDH*-Mutationen und *FGFR2<sup>RE</sup>* schlossen sich gegenseitig aus, jedoch war *IDH* bei 11 % der Patientinnen und Patienten mit *FGFR2<sup>SV</sup>* gleichzeitig mutiert. Die Analyse bestätigt eine große Heterogenität der Fusionspartner in *FGFR2<sup>RE</sup>* Proben. Am häufigsten waren Fusionen mit *BICCI* (25,9 %), gefolgt von *FGFR2*-N/A (9,3 %; N/A bezieht sich auf Rearrangements, die im *FGFR2*-Intron 17 oder -Exon 18 auftreten und mit einer anderen intergenen Region fusioniert sind) (27). Weitere Fusionspartner waren *SORBS1* (2,6 %), *AHCYL1* (2,4 %) und *CCDC6* (2,3 %) (18).

Die Ergebnisse weiterer retrospektiver Studien ergaben ein ähnliches Bild. Patientinnen und Patienten mit CCA und *FGFR*-Rearrangements waren im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne *FGFR*-Rearrangements zur Zeit der Diagnose jünger und häufiger weiblich und die Krankheit war weniger weit fortgeschritten (24, 28–33). Aufgrund des seltenen Vorkommens von CCA und der noch selteneren Häufigkeit von Patientinnen und Patienten mit *FGFR2*-Aberrationen ist insgesamt die prognostische Relevanz von *FGFR2*-Aberrationen und die prognostische Rolle koexistierender genomischer Aberrationen sowie demografische und krankheitsbezogene Faktoren nicht abschließend geklärt (4, 15) (siehe hierzu Kapitel 3.2.1.4.2 “Prognose“).

### 3.2.1.4 Klinisches Bild

#### 3.2.1.4.1 Symptome

Die Symptomatik des CCA hängt von der Lokalisation der Erkrankung sowie dem Vorhandensein von Metastasen und einer Grunderkrankung wie z. B. Leberversagen ab (4).

Typisch ist, dass CCA in der Frühphase einen eher asymptomatischen Verlauf aufweisen und daher die Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt.

Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium verursacht das CCA folgende Symptome (3, 4, 9):

- Konstitutionelle Symptome:
  - Fatigue, Asthenie, Anorexie, Erbrechen, Übelkeit, fehlender Appetit, Gewichtsverlust
  - Oberbauchschmerzen (häufig rechtsseitig)
  - Tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier-Zeichen)
- Bei nachgewiesener chronischer Lebererkrankung: z. B. Aszites und Splenomegalie.

#### 3.2.1.4.2 Prognose

Die Prognose für Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinomen ist sehr schlecht. Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose des CCA meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Diese stille Präsentation in Kombination mit hoher Aggressivität und Refraktärität gegenüber der Resektion und Chemotherapien führt zu einer hohen Sterblichkeit (3). Von 8.962 Patientinnen und Patienten mit iCCA, die in den Jahren 2000 bis 2018 in den USA diagnostiziert wurden, starben 81,8 % (7.335) innerhalb der Beobachtungsphase. Davon starben 65,2 % (4.786) im ersten Jahr nach der Diagnose des iCCA. Im gesamten Zeitraum verstarben 66 % (4.832) am iCCA, 28 % (2.063) an anderen Krebserkrankungen und weitere 6 % (440) an anderen, meist kardiovaskulären Erkrankungen. Die mittlere 5-Jahresüberlebensrate lag bei nur 9,8 % (34).

In Deutschland erfolgt bei Leberkrebs (C22) in 35 % der Fälle bei Männern und 36 % der Fälle bei Frauen die Erstdiagnose im am weitesten fortgeschrittenen, letzten Stadium IV nach UICC (Union for International Cancer Control; UICC Stadien I - IV siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Auch Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege (C23 - C24) werden zu knapp einem Drittel im Stadium IV erstmals diagnostiziert (Männer: 25 %, Frauen: 35 %) (12). Weitere Faktoren, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken, sind der Befall von regionären Lymphknoten, multifokale Erkrankung und Gefäßinvasion sowie ein schlechter Performance Status ( $PS > 1$ ) (6, 9). Das CCA macht weltweit ca. 2 % aller krebsbedingten Todesfälle aus (3).

#### ***Prognose in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp und FGFR-Alterationen***

Molekulare Aberrationen werden zunehmend als prognostische Faktoren beim CCA diskutiert. Resultate mehrerer relativ kleiner retrospektiver Studien deuten auf eine günstigere Prognose bei CCA-Patientinnen und -Patienten mit *FGFR*-Alterationen hin (28, 31). Im Allgemeinen konnten uni- und multivariate Analysen diesen Einfluss bestätigen, allerdings wurden Tumorcharakteristika, wie Größe, Lage, Metastasierung und Lymphknotenbefall sowie Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (ECOG), Krankheitsstadium, durchgeführte Resektion und Ausgang der Resektion, *TP53*-Status, *KRAS*-Mutationen und *CDKN2A*-

Deletionen als weitere Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) haben. Weiter deuten die Resultate einiger retrospektiver Studien daraufhin, dass der *FGFR2*-Status kein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben unter Real-World Bedingungen ist (24, 25, 35). Daher ist der Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von *FGFR*-Alterationen und der Prognose weitgehend ungeklärt, jedoch scheint das Auftreten von *FGFR*-Veränderungen einen positiven Einfluss zu haben. Eine der größten Studien zu genetischen Veränderungen beim iCCA und dem Einfluss auf das klinische Outcome untersuchte Proben von 412 iCCA-Patientinnen und -Patienten mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) (36). *IDH1/2*-Mutationen und *FGFR2*-Fusionen schlossen sich gegenseitig aus, aber keine dieser Veränderungen war mit dem klinischen Outcome assoziiert. Als Hochrisiko-Aberrationen erwiesen sich Veränderungen in *TP53*, *KRAS* und *CDKN2A*, die vermehrt bei fortgeschrittener Erkrankung auftraten, sich jedoch in allen Krankheitsstadien negativ auf das OS auswirkten, auch bei Berücksichtigung bekannter anderer klinischer Hochrisikofaktoren wie z. B. multifokaler Erkrankung oder Lymphknotenbefall (36). Auch in anderen groß angelegten Studien konnte gezeigt werden, dass Mutationen in *IDH1/2* und *FGFR*-Alterationen bzw. *FGFR<sup>RE</sup>* nicht als Komutationen auftraten (18, 25, 37).

In mehreren Publikationen wird beschrieben, dass Patientinnen und Patienten mit CCA und *FGFR*-Rearrangements im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die keine *FGFR*-Rearrangements aufweisen, in der Regel eher weiblich (56 - 61 % weiblich vs. 47 - 53 % männlich) und jünger sind (medianes Alter: 53 - 58 Jahre vs. 61- 66 Jahre) (19, 25, 38–40).

Ein erster signifikanter Hinweis dafür, dass *FGFR*-Alterationen mit einer günstigeren Prognose assoziiert sein könnten, stammt aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 377 Patientinnen und Patienten, die ein signifikant längeres OS mit *FGFR*-Alterationen ( $n = 95$ ) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne diese Veränderungen ( $n = 282$ ) zeigte (37 vs. 20 Monate;  $p < 0,001$ ), wobei sich das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten hatten, nicht signifikant zwischen denen mit und denen ohne *FGFR*-Alterationen unterschied (33 vs. 25 Monate;  $p$ -Wert = 0,074) (25). In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III oder IV) hatten solche mit *FGFR*-Alterationen ein längeres medianes OS im Vergleich zur *FGFR<sup>wf</sup>*-Gruppe (24 bzw. 17 Monate;  $p$ -Wert  $< 0,004$ ), was auf einen indolenteren Verlauf des fortgeschrittenen CCA mit *FGFR*-Alterationen hinweisen könnte. Eine univariate Analyse der Patientinnen und Patienten mit *FGFR*-Alterationen ( $N = 95$ , iCCA  $n = 83$ , eCCA  $n = 4$ , Gallenblasenkrebs  $n = 8$ ) ergab, dass Patientinnen und Patienten, die eine *FGFR*-gerichtete Behandlung erhalten hatten ( $n = 36$ ), ein signifikant besseres OS (44,8 Monate) erreichten als Patientinnen und Patienten, die eine Standardbehandlung erhalten hatten (24,3 Monate;  $p$ -Wert = 0,01). In der multivariablen Analyse von Patientinnen und Patienten mit *FGFR*-Alterationen korrelierten Operation, Bestrahlung und *FGFR*-gerichtete Therapie mit einem verbesserten OS, mit HR von 0,3918 ( $p$ -Wert = 0,029); 0,2173 ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) bzw. 0,1933 ( $p$ -Wert  $< 0,003$ ) (25).

Eine Reihe von retrospektiven Studien legte zwar einen erkennbaren Vorteil bei der Gesamtüberlebenszeit nahe, aber aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $< 30$  Patientinnen



und Patienten mit *FGFR*-Alterationen), der unterschiedlichen Methoden und Kovariaten keine endgültigen Schlussfolgerungen zulassen (24, 25, 28–33). Generell lässt sich jedoch auch hier feststellen, dass iCCA-Patientinnen und -Patienten mit genomischen *FGFR*-Veränderungen mehrheitlich Frauen jüngeren Alters sind, die sich im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne *FGFR*-Veränderungen in einem kürzeren Zeitraum nach der Diagnose und in einem früheren Krankheitsstadium vorstellten, was die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien zusätzlich verzerrt.

### 3.2.1.5 Diagnose

Die Diagnose von CCA stützt sich auf bildgebende Verfahren, Ultraschalluntersuchungen, Analyse von Biopsien, endoskopische Verfahren und molekulare Testungen (3, 6, 9, 41). Die Diagnose in einem frühen Stadium ist aufgrund mehrerer Faktoren schwierig. Zum einen entwickelt sich das CCA zunächst asymptomatisch oder die Symptome sind unspezifisch, zum anderen ist die anatomische Lage schwer zugänglich und die desmoplastische Reaktion, d.h. die für Tumore im Bereich des Abdomens typische Bildung von kollagenreichem Bindegewebe erschwert die Differenzierung. Vor allem das iCCA bleibt aufgrund des oft fehlenden Ikterus und damit assoziierter Symptome lange symptomfrei. Der Ikterus kommt bei eCCA und Gallenblasenkrebs häufiger vor und kann zur Diagnosestellung führen (9). Des Weiteren ist die Sensitivität zytologischer und pathologischer diagnostischer Verfahren limitierend. Demzufolge wird ein Großteil der Patientinnen und Patienten (> 65 %) erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (2–4).

Die Differenzialdiagnose biliärer Karzinome dient der Unterscheidung der verschiedenen Subtypen (iCCA, eCCA [inklusive pCCA und dCCA] oder Gallenblasenkarzinom). Nach den aktuellen, nationalen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und der AWMF sowie der aktualisierten europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist die kontrastmittelgestützte Schnittbildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder Computertomographie (CT) die Methode der ersten Wahl, die nicht nur der Abklärung eines klinischen Verdachts dient, sondern häufig auch das Staging ermöglicht. Die zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren müssen insbesondere vor geplanter Resektion des CCA zur Identifikation der anatomischen Verhältnisse und der Tumorlast genutzt werden (5, 6, 9, 41, 42). Zur räumlichen Darstellung der Gallenwege wird das adaptierte MRT-Protokoll der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) angewandt. Diese nichtinvasive Methode ist in Sensitivität und Spezifität vergleichbar mit der diagnostischen endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERCP) und der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) (5, 41). Die invasive Diagnostik mittels ERCP sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder Endosonografie-gestützte Feinnadelaspirationszytologie (EUS-FNA) wird in nicht-eindeutigen Fällen und bei Patientinnen und Patienten mit Cholestase und Cholangitis und dadurch erforderlicher Dekompression der Gallenwege eingesetzt (6, 9).

Histopathologische Untersuchungen sollten vor jeder nicht-chirurgischen Behandlung und bei inoperablen Tumoren zur Abklärung und Sicherung der Diagnose durchgeführt werden, sind jedoch nicht zwingend erforderlich bei Patientinnen und Patienten mit eindeutigem

radiologischen Befund, die für eine kurative chirurgische Resektion in Frage kommen (4, 9). Alle diagnostischen Verfahren gemäß der Leitlinie der DGHO (9) sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: Verfahren zur Diagnose biliärer Karzinome

<b>Untersuchung</b>	<b>Kommentar</b>
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)</li> <li>• Tumormarker CA 19-9, Carcinoembryonales Antigen (CEA)</li> <li>• Immunglobulin IgG4 zur Differentialdiagnose einer Autoimmun-Cholangitis</li> </ul>
Endoskopische retrograde Cholangio- (Pankreatiko-)graphie (ERC(P)) + Bürstenzytologie/Feinnadel-punktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ggf. diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und ggf. zytologischen Sicherung</li> <li>• Therapeutisch bei Cholestase/Cholangitis</li> <li>• Bei nicht fernmetastasierten Fällen ohne Cholangitis erst nach Rücksprache mit einem hepatobiliären Chirurgen</li> </ul>
CT-Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode der ersten Wahl</li> <li>• Erhebung intra-/extrahepatischer Tumormanifestationen</li> <li>• Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung</li> </ul>
Sonographie Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzend zur CT und MRT, häufig primäres Diagnoseverfahren</li> </ul>
EUS, Endosonographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fakultativ zur Bestimmung des Lymphknotenstatus, ggf. diagnostisch bei abgrenzbarer Raumforderung entlang der extrahepatischen Gallenwege zur gezielten Biopsie</li> </ul>
Cholangioskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Einzelfällen zur diagnostischen/histologischen Sicherung</li> </ul>
MRT Abdomen (ggf. + leberspezifisches Kontrastmittel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode der ersten Wahl zur Darstellung der Gallenwege sowie zur Erfassung der Tumorausbreitung</li> </ul>
MRCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fakultativ als Ergänzung zur MRT und ERCP</li> <li>• Bei Verdacht auf Klatskin-Tumoren</li> <li>• Bei perihilären Tumoren während der Evaluierung einer chirurgischen Therapie vor Durchführung einer ERCP</li> </ul>

Untersuchung	Kommentar
PET-CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging</li> </ul>
Laparoskopie mit Histologie/Zytologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fakultativ zur Therapieplanung bei resektabler Erkrankung und Verdacht auf Peritonealkarzinose</li> <li>• Fakultativ zur Beurteilung der Leber (insbesondere bei intrahepatischem malignem biliären Tumor (mBT) oder PSC)</li> </ul>
Limax, Elastographie (Fibroscan®) der Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Abklärung der Leberfunktion bzw. einer Leberfibrose/-zirrhose gemeinsam mit Lebersyntheseparametern</li> </ul>
Volumetrie der Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Abschätzung der Restleber nach Resektion</li> </ul>
Gastroskopie / Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei intrahepatischen mBT zum Ausschluss der Differentialdiagnose „Lebermetastase bei gastrointestinalem Primarius“</li> </ul>
<p>Abkürzungen: mBT: Maligner biliärer Tumor; CT: Computertomographie; ERCP: Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie; EUS: Endoskopische Ultraschalluntersuchung; mBT: Maligner biliärer Tumor; MRT: Magnetresonanztomographie; MRCP: Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; PSC: Primäre sklerosierende Cholangitis; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon</p> <p>Quelle: (9)</p>	

## Klassifikationen und Stadieneinteilung

### *Klassifikation nach ICD-10-GM*

In Deutschland wird das CCA nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10 German Modification (ICD-10-GM, Version 2022) kodiert. Dies erfolgt nach der Lokalisation als

- C22.1 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge: Intrahepatisches Gallengangskarzinom)
- C24.0 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege: Extrahepatischer Gallengang)
- C24.8 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) oder
- C24.9 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege: Gallenwege, nicht näher bezeichnet) erfasst (43).

Da das pCCA nicht durch einen dieser Codes erfasst wird, können diese Tumore ausschließlich nach der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) Kapitel M (Morphologie) mit dem Code 8162/3 für Klatskin-Tumore eindeutig klassifiziert werden. Ausgehend von ICD-O-3 Kapitel M werden CCA nach Morphologie wie folgt eingeteilt (44, 45):

- 8160/0 Gallengangsadenom (C22.1 und C24.0)

- 8160/3 Intrahepatisches Cholangiokarzinom (C22.1 und C24.0)
- 8161/0 Gallengangs-Zystadenom (C22.1 und C24.0)
- 8161/3 Gallengangs-Zystadenokarzinom (C22.1 und C24.0)
- 8162/3 Klatskin-Tumor (C22.1 und C24.0).

### **Klassifikation nach Tumor-Node-Metastasis (TNM)**

Die Klassifikation und Stadieneinteilung biliärer Karzinome erfolgt auf Basis der aktuellen Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Kriterien der UICC und des American Joint Committee on Cancer (46). Diese basiert darauf, dass mittels bildgebender Verfahren (MRT, EUS und CT) das Tumor (T)-Stadium und die Beteiligung von Gallengängen sowie der Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M) ermittelt werden. Für jede anatomische Lokalisation des CCA (intrahepatisch, perihilär, distal) existiert eine eigene Klassifikation (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Cholangiokarzinoms (iCCA, dCCA, pCCA)

<b>Cholangiokarzinom</b>			
	<b>iCCA</b>	<b>pCCA</b>	<b>dCCA</b>
Primärtumor (T)			
TX	Primärtumor nicht bewertbar		
T0	Kein Primärtumor nachweisbar		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraduktaler Tumor)	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	<u>T1a</u> : solitärer Tumor ≤ 5 cm ohne Gefäßinvasion <u>T1b</u> : solitärer Tumor > 5 cm ohne Gefäßinvasion	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion	<u>T2a</u> : Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe <u>T2b</u> : Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 6-12 mm
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs >12 mm
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
Regionäre Lymphknoten (N)			

Cholangiokarzinom			
	iCCA	pCCA	dCCA
NX	Regionäre Lymphknoten nicht bewertbar		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten	
N2		Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten	
Fernmetastasen (M)			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Abkürzungen: iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; pCCA: Perihiläres Cholangiokarzinom; dCCA: Distales Cholangiokarzinom			
Quellen: (9, 41, 46)			

Die klinische Stadieneinteilung nach UICC berücksichtigt die TNM-Kriterien und lässt in gewissem Ausmaß auch eine Abschätzung der Prognose zu (Tabelle 3-3). Vor allem die fortgeschrittenen Stadien ( $\geq$  UICC III) sind mit einer schlechten Prognose assoziiert, erkennbar an 5-Jahresüberlebensraten von  $\leq 20\%$  (12).

Tabelle 3-3: Klinische Stadieneinteilung des Cholangiokarzinoms (iCCA, dCCA, pCCA) nach UICC

Cholangiokarzinom TNM				
UICC-Stadium		iCCA	pCCA	dCCA
0		Tis, N0, M0		
I	IA	T1a N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0
	IB	T1b N0 M0		
II	IIA	T2 N0 M0	T2 N0 M0	T1 N1 M0 oder T2 N0 M0
	IIB			T2 N1 M0 oder T3 N $\leq$ 1 M0
III	IIIA	T3 N0 M0	T3 N0 M0	T $\leq$ 3 N2 M0
	IIIB	T4 N0 M0 oder jedes T N1 M0	T4 N0 M0	T4 jedes N M0
	IIIC	-	jedes T N1 M0	-
IV	IVA	Jedes T jedes N M1	Jedes T N2 M0	Jedes T jedes N M1
	IVB		Jedes T jedes N M1	
Abkürzungen: iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; pCCA: Perihiläres Cholangiokarzinom; dCCA: Distales Cholangiokarzinom; TNM: Tumour-Node-Metastasis (Tumor (T) -Stadium und die Beteiligung von Gallengängen, Lymphknotenstatus (N), Metastasierung (M))				
Quelle: (9)				

**MSK-Klassifikation**

Die Bismuth-Corlette-Klassifikation für pCCA (Klatskin-Tumor) dient der Beurteilung des Ausmaßes der Infiltration der Hepatikusgabel und damit der Resektabilität des Tumors. Die Methode ist aber nur begrenzt anwendbar, da nur die Längenausdehnung der Manifestation im Gallengangsystem berücksichtigt wird und zur endgültigen Beurteilung der Resektabilität zusätzlich eine kontrastmittelgestützte Bildgebung (MRT/CT) erforderlich ist (9). Besser geeignet ist die Memorial-Sloan-Kettering (MSK)-Klassifikation für das pCCA, der zufolge T3 Tumore als nicht mehr resektabel eingestuft werden (Tabelle 3-4) (9).

Tabelle 3-4: MSK-Klassifikation des perihilären Cholangiokarzinoms (pCCA)/Klatskin-Tumor

Typ	Merkmale
T1	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung
T2	Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung <u>und</u> ipsilaterale Pfortaderbeteiligung oder Atrophie
T3	Ausbreitung bilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung oder Ausbreitung unilateral bis in die Gallengänge 2. Ordnung und kontralaterale Pfortaderbeteiligung oder Atrophie oder Beteiligung des Pfortaderhauptstamms

Quelle: (9)

**Histopathologische Diagnostik des CCA**

Die histopathologische Untersuchung einer Biopsie oder eines Resektats dient dazu, die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, den Typ (Typisierung) und Differenzierungsgrad (Grading) und gegebenenfalls den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) zu ermitteln. Außerdem wird bei iCCA der Status der nichttumorösen Leber bestimmt und bei prämaligen Läsionen ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt (6). Die Typisierung von CCA erfolgt nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär oder distal) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen Klassifikation der WHO (Tabelle 3-5). Bei iCCA soll außerdem eine Unterscheidung in small-duct-Typ und large-duct-Typ Karzinome erfolgen. Des Weiteren müssen iCCA differentialdiagnostisch von Metastasen extrahepatischer Karzinome in der Leber und von seltenen gemischten Tumorformen (z. B. neuro-/nicht-neuroendokrine Neoplasien, kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome) unterschieden werden. Das Staging und die Typisierung sind prognostisch und zunehmend auch therapeutisch relevant. Die prognostische Bedeutung des Gradings ist unklar, da kein spezifisches Gradingssystem für CCA existiert (6).

**Molekulare Diagnostik**

Die Analyse von Biomarkern dient zum einen diagnostischen Zwecken, kann aber auch bei Vorhersagen zur Prognose und dem Ansprechen auf bestimmte Therapien helfen (16, 18, 36). 40 - 50 % der Patientinnen und Patienten mit CCA weisen molekulare Veränderungen auf, die

Angriffspunkte für neue, teils zugelassene, teils in der klinischen Entwicklung befindliche gezielte Therapien sind. Eine möglichst frühzeitige Testung potenzieller Zielstrukturen wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen. Besonders in der palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem interdisziplinären Molekularen Tumorboard erfolgen, vor allem auf *FGFR2*-Rearrangements/-Fusionen (6, 9).

Eine Studie zu *FGFR2*-Fusionen bei iCCA hat aufgezeigt, dass der zuverlässige und genaue Nachweis dieser Fusionen vor dem Hintergrund der ausgeprägten genomischen Heterogenität ein wichtiger Bestandteil der molekularen Untersuchung ist (47). Trotz dieser großen genomischen Heterogenität sind je nach CCA-Subtyp spezifische genetische Veränderungen gehäuft nachweisbar (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Histopathologische und molekulare Merkmale des Cholangiokarzinoms (CCA)

CCA-Typ	Wachstumsmuster	Präkancerosen	Gewebemarker*	Mutationen
iCCA small-duct Typ	Massenbildung	Keine	NCAM, N-Cadherin, SMAD4, BAP1 <sup>loss</sup>	<i>IDH1/2 FGFR2-Fusion, BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4, NTKR-Fusion</i> Häufig <i>IDH1/2</i> und <i>FGFR2</i> -Fusion
iCCA large-duct Typ	Periduktal infiltrierend (±Massenbildung) oder intraduktal wachsend	Biliäre epitheliale Neoplasie, IPNB, ITPN, muzinöse zystische Neoplasie	Muzine, MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4 <sup>loss</sup> , BAP1	<i>IDH1/2 FGFR2-Fusion, BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4</i> Häufig <i>KRAS</i> und <i>TP53</i>
pCCA, dCCA	Periduktal infiltrierend oder intraduktal wachsend	Biliäre epitheliale Neoplasie, IPNB, ITPN, muzinöse zystische Neoplasie	Muzine, MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4 <sup>loss</sup> , BAP1	<i>KRAS, TP53, SMAD4, ERBB2/HER2, PRKACA-PRKACB-Fusion, ELF3</i>
<p>*Marker basierend auf den Erfahrungen eines einzelnen Zentrums; internationale Kriterien und Konsensus über ein definitives Panel von Markern werden noch benötigt.</p> <p>Abkürzungen: CCA: Cholangiokarzinom; dCCA: Distales CCA; iCCA: Intrahepatisches CCA; NCAM: Neurales Zelladhäsionsmolekül; IPNB: Intraduktale papilläre Neoplasie des Gallengangs; ITPN: Intraduktale tubopapilläre Neoplasie des Gallengangs; pCCA: Perihiläres CCA</p> <p>Quellen: (3, 4, 6, 9, 16, 47)</p>				

Die häufigsten genetischen Veränderungen beim CCA betreffen Gene, die im Zusammenhang mit der Zellproliferation und -differenzierung (z. B. *KRAS, BRAF, FGFR, IDH1/IDH2* und *Erb-B2/HER2*), der DNA-Reparatur (z. B. *TP53*) und der Chromatin-Modellierung (z. B. *ARID1A*) von Bedeutung sind (4, 16). Fast ausschließlich beim small-duct-Typ iCCA werden Mutationen von *IDH1/IDH2* und *FGFR2*-Fusionen gefunden. Large-duct-Typ iCCA, pCCA und dCCA weisen häufiger *KRAS* und *TP53* Mutationen auf. *ELF3* Mutationen werden nur bei Patientinnen und Patienten mit dCCA gefunden (Tabelle 3-5) (16). Selten, jedoch

zunehmend therapeutisch relevant sind *NTRK*-Genfusionen so wie eine hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) (4, 6, 18, 19). Eine detaillierte Kenntnis der häufigsten genomischen Konstellationen ist von grundlegender Bedeutung für die Entwicklungen neuer Therapieoptionen. So konnte in Studien gezeigt werden, dass beim iCCA *FGFR2*-Rearrangements signifikant häufig mit *BAP1*-Alterationen zusammen auftraten, wohingegen gleichzeitige Veränderungen in *KRAS*-, *TP53*-, *IDH1*- und *ARID1A*-ausgeschlossen waren (18, 19).

### 3.2.1.6 Krankheitslast

#### 3.2.1.6.1 Mortalität

Das CCA ist eine aggressive Krebserkrankung und mit einer hohen Mortalität assoziiert. Trotz Fortschritten im Bereich der Diagnose und Therapie hat sich die Prognose von Patientinnen und Patienten mit CCA in den letzten zehn Jahren nicht wesentlich verbessert. Dies zeigt sich an weltweit weiterhin sehr niedrigen 5-Jahresüberlebensraten (7 - 20 %) und hohen Rezidivraten nach Resektion (3, 34). Außerdem ist weltweit in den letzten Dekaden eine Zunahme der Inzidenz (0,3 - 6 pro 100.000 Einwohner und Jahr) und Mortalität (1 - 6 pro 100.000 Einwohner und Jahr) von CCA zu verzeichnen (3, 11). Nicht berücksichtigt sind hier bestimmte Regionen Asiens mit bis zu 40-fach höheren Inzidenzen aufgrund von Leberegeln (11, 48). Neuere epidemiologische Daten zeigen, dass vor allem die Inzidenz von iCCA und die damit assoziierte Mortalität zugenommen hat, wohingegen die Inzidenz von eCCA stabil scheint oder abnimmt (13).

Laut der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) ist Leberkrebs (ICD-10-GM C22) zwar relativ selten, gehört jedoch aufgrund der schlechten Prognose zu den häufigsten Krebstodesursachen. Ca. 59 % der Lebertumore (C22) wurden im UICC-Stadium  $\geq$  III diagnostiziert (Abbildung 3-3) mit 5-Jahresüberlebensraten um 17 % für Frauen und Männer (12). Tumore der Gallenblase und Gallenwege (C23 - C24.1) wurden zu über 60 % erst im UICC-Stadium  $\geq$  III diagnostiziert (Abbildung 3-4) mit 5-Jahresüberlebensraten von 19 % für Frauen und 23 % für Männer (12). Das Tumorregister München enthält tumorspezifische Auswertungen für iCCA (C22.1) und eCCA (C24). Demzufolge lagen die relativen 5-Jahresüberlebensraten für die Diagnosejahre 2007 - 2020 (N = 534) für das iCCA (C22.1) bei 14 % (Männer und Frauen) bzw. für den Zeitraum 1998 - 2020 bei 16,1 % für Frauen (N = 254) (49). Die 5-Jahresüberlebensrate beim eCCA für die Diagnosejahre 2007 - 2020 (N = 1560) betrug 24,6 % (Männer und Frauen). Für den Zeitraum 1998 - 2020 wurden für das eCCA 5-Jahresüberlebensraten von 24,1 % bei Männern (N = 1.248) und 22,3 % bei Frauen (N = 958) bestimmt (49).



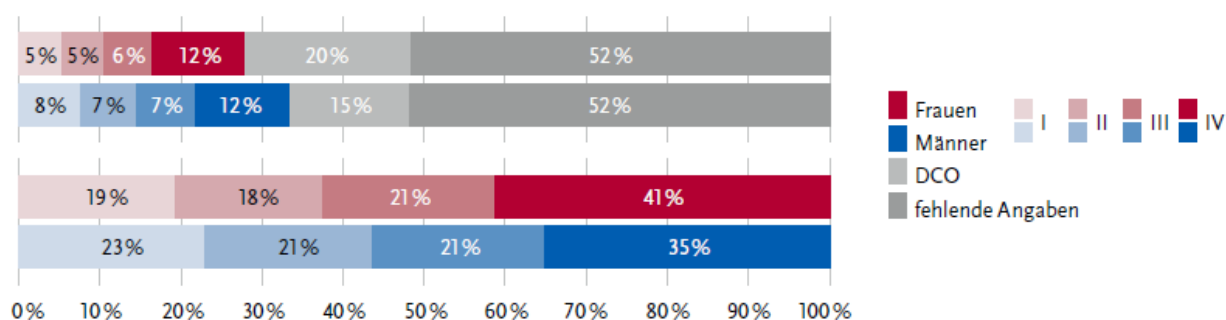


Abbildung 3-3: Verteilung bei Erstdiagnose ICD-10 C22

Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2019 - 2020 (oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte). Quelle: (12).

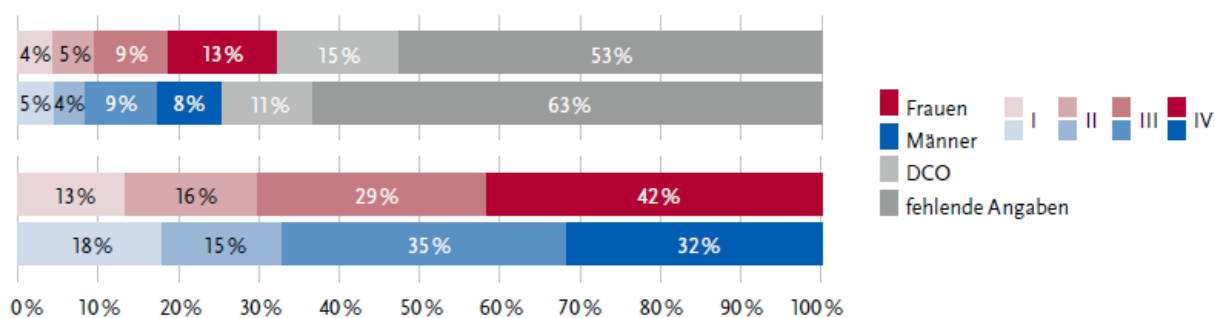


Abbildung 3-4: Verteilung bei Erstdiagnose ICD-10 C23-C24.1

Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C23-C24.1, Deutschland 2019 - 2020 (oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte). Quelle: (12).

Wird in einem frühen Stadium eine komplette Resektion (R0-Resektion) vorgenommen, so werden auch deutlich bessere 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 50 % erzielt (6, 9). Bei inoperablen lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Tumoren (Stadium IV) steht eine systemische Therapie an erster Stelle, die palliativ ist und ggf. durch lokale Maßnahmen ergänzt werden kann. Ein langjähriger Behandlungsstandard in der Erstlinie war hier eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin, die laut den Ergebnissen der britischen ABC-02 Studie und der japanischen BT222-Studie (insgesamt 500 Patientinnen und Patienten) zu einem verbessertem OS von im Median 11,6 Monaten gegenüber 8 Monaten (HR = 0,65; 95 %-KI [0,54; 0,78],  $p < 0,001$ ) unter einer Gemcitabin-Monotherapie führte (6, 15). Im Dezember 2022 wurde Durvalumab plus Gemcitabin und Cisplatin von der Europäischen Kommission für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren, einschließlich CCA zugelassen (50). Die Studienergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie TOPAZ-1 Studie bei 685 Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem nicht-resektablem Gallengangskarzinom erzielten ein medianes OS von 13 Monaten versus 11,5 Monaten ohne Durvalumab (Hazard Ratio 0,80, 95 %-KI [0,66; 0,97];  $p = 0,021$ ) (51).

In der Zweitlinie sollen bei Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand weitere Behandlungen eingesetzt werden. Hierzu zählt das FOLFOX/mFOLFOX-Regime (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2, starker Konsens 96 %) (6, 9, 15). Patientinnen und Patienten mit *FGFR2*-Fusionen oder -Aberrationen soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib angeboten werden (Empfehlungsgrad A; Evidenzlevel 3, starker Konsens (97 %). Das mediane OS betrug hier etwa 20 Monate in der Studie FIGHT-202 mit dem FGFR2-Inhibitor Pemigatinib (39).

Diese Daten demonstrieren eindrücklich, dass neue gezielte Therapien des CCA dringend benötigt werden, um die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten zu verbessern.

### 3.2.1.6.2 Morbidität

Patientinnen und Patienten mit CCA leiden häufig unter Schmerzen, Fatigue, Ikterus und symptomatischen abdominellen Schwellungen. Zudem kann es zu Mangelernährung kommen (6, 9, 52).

Fatigue wurde als eines der belastendsten und wesentlichsten Symptome bei Patientinnen und Patienten mit CCA identifiziert (53). Die Prävalenz von Fatigue liegt nach Studienangaben zwischen 82 % und 100 % (54, 55). Der Schweregrad der Fatigue kann von mäßig bis schwer ansteigen und während und nach Abschluss von Behandlungen wie z. B. einer Chemotherapie oder Bestrahlung lange Zeit andauern (53). Fatigue verursachte Schlafschwierigkeiten und Depressionen (56), die wiederum den körperlichen und emotionalen Status negativ beeinflussten. Dies führte zur Vermeidung der sozialen Teilhabe (57), kognitiven Schwierigkeiten, Änderung des Beschäftigungsstatus (58) und einer Verringerung der Lebensqualität (54).

### 3.2.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patientinnen und Patienten mit hepatobiliärem Karzinom (HCC/CCA) hat sich als prognostisch für das Überleben erwiesen (59). So weisen Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom aufgrund von tumorspezifischen und behandlungsbedingten Symptomen und Komplikationen eine deutlich reduzierte HRQoL auf. Vor allem multiple Symptome führen zu einer raschen Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des emotionalen Wohlbefindens. Gelbsucht, Abdominalschmerzen, Juckreiz, ungewollter Gewichtsverlust, Fieber und Fatigue haben einen negativen Einfluss auf das emotionale Wohlbefinden sowie körperliche und kognitive Funktionen (59).

Bei Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand führten Chemotherapien aufgrund der damit einhergehenden Toxizitäten zu einer drastischen Abnahme der HRQoL. Außerdem hatten generell Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathien einen negativen Einfluss auf die HRQoL (59). Besonders hoch war auch die psychische Belastung von Patienten mit HCC/CCA (60). Laut einer systematischen Auswertung von 12 Studien mit Patientinnen und Patienten mit HCC/CCA litten 25 % davon unter Depressionen. Besonders häufig war Angst bei 40 % der Patientinnen und Patienten. Die HRQoL dieser Patientinnen

und Patienten war in fast allen Lebensbereichen reduziert, die Selbstmordrate war erhöht und der Leidensdruck war bei einem Drittel auch im Vergleich zu anderen Krebsarten erhöht (60).

Detaillierte Real-World-Daten zur HRQoL von Patientinnen und Patienten mit CCA konnten mit einem Survey unter Einsatz des spezifischen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Fragebogens QLQ-BIL21, des Gesundheitsfragebogen PHQ-9 und des Fragebogens zur Arbeitsproduktivität WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) gesammelt werden (61). An dem Survey nahmen 707 Patientinnen und Patienten teil, von denen 41 % an einem iCCA, 12 % an einem dCCA und 47 % an einem pCCA erkrankt waren. Die meisten (87 %) waren < 55 Jahre alt, 78 % waren berufstätig. Laut EORTC QLQ-BIL21 Auswertung wurde die Lebensqualität vor allem durch Angst (Mittelwert [SD], 52,9 [19,2]), Müdigkeit (Mittelwert [SD], 52,3 [19,3]) und Nebenwirkungen der Behandlung (Mittelwert [SD], 51,3 [28,8]) negativ beeinflusst. Im WPAI gaben 61 % an, dass die Erkrankung die Arbeit beeinträchtigte, bei 28 % erheblich. Im PHQ-9 berichteten 58 % der Patientinnen und Patienten von Depressionen, die sich erheblich auf das alltägliche Leben auswirkten. Außerdem wurde von erheblichen Auswirkungen der Erkrankung auf das Sexual- (51 %) und Intimleben (47 %) berichtet. Fast alle Patientinnen und Patienten (98 %) berichteten über Auswirkungen auf die Arbeit, wobei etwa ein Drittel (37 %) die Auswirkungen als sehr stark oder erheblich einstufen. Insgesamt verdeutlichen diese Ergebnisse eindrücklich, dass die Belastungen des täglichen Lebens, der Arbeitsproduktivität und der psychischen Gesundheit durch die Krebserkrankung beträchtlich waren (61).

### 3.2.1.7 Leitlinien

Die Diagnostik und Therapie des CCA erfolgt in Deutschland auf Basis der Empfehlungen der DGHO für biliäre Karzinome von 2021 (9) und der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Version 4.0 – August 2023, Registernummer 032-053OL (6). Details zur medikamentösen Therapieempfehlungen finden sich in Kapitel 3.2.1.8.3.

Auf europäischer Ebene gilt die erst kürzlich aktualisierte Leitlinie der ESMO zur Diagnose, Behandlung und Nachsorge von Cholangiokarzinomen (42). Das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hat im März 2023 klinische Praxisleitlinien (Version 1.2023) für die Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen der Gallenwege veröffentlicht (62).

### 3.2.1.8 Therapie des Cholangiokarzinoms

Angesichts der Komplexität von CCA sollte die klinische Behandlung im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards geplant werden, das patientenbezogene Faktoren (z. B. ECOG Performance Status, Komorbiditäten), krankheitsbezogene Variablen (z. B. Tumorstadium, Gefäßbeteiligung, Vorhandensein von Fernmetastasen) und die Verfügbarkeit von Expertenwissen berücksichtigt (4).

### 3.2.1.8.1 Resektion des lokalen CCA

Die vollständige chirurgische Resektion mit dem Ziel einer R0-Resektion ist die einzige potenziell kurative Therapieoption für das CCA (6, 9). Multifokalität beim iCCA, Lymphknotenmetastasen (N1) und Gefäßinvasion sind die wichtigsten prognostischen Faktoren, stellen aber keine Kontraindikation dar, wenn eine R0-Resektion möglich ist. Die Art und das Ausmaß der Operation sowie Entfernung zugehöriger Lymphknoten hängen von der Lokalisation des Tumors und gegebenenfalls befallenen Lymphknoten ab. Die chirurgische Entfernung von iCCA und pCCA erfordert häufig ausgedehnte Leberresektionen. Postoperativ wird eine adjuvante Therapie empfohlen. Das kann eine adjuvante Chemotherapie (z. B. Capecitabin, Gemcitabin ± Cisplatin) oder Radio- bzw. Radiochemotherapie sein. Neoadjuvante/präoperative Therapien sind Teil individueller Therapieansätze. Retrospektive Analysen zeigten, dass z. B. durch eine präoperative Chemotherapie irresektable oder grenzwertig resektable Fälle sekundär einer kurativen Resektion zugeführt werden konnten. Insgesamt kann aber nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten kurativ behandelt werden und die Rezidivrate ist mit 40 - 80 % sehr hoch. Rezidive treten vor allem intrahepatisch und in der Regel 2 - 3 Jahre nach der Resektion auf (4, 6, 9, 10).

### 3.2.1.8.2 Invasiv/interventionelle Therapieverfahren

Invasiv/interventionelle Verfahren kommen zum Einsatz, wenn eine Resektion nicht möglich ist. Dazu zählen die perkutane Ablation, intraarterielle und endoskopische Verfahren sowie die Stereotaxie (6). Die perkutane Ablation unter Einsatz der Radiofrequenzablation (RFA) oder der Mikrowellenablation (MWA) wird als effektives thermisches Verfahren beim iCCA mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm sowie in Kombination mit selektiver Embolisation beim iCCA bis 5 cm Durchmesser angesehen. Intraarterielle Verfahren können beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie erfolgen. Der Einsatz von ablativen und intraarteriellen Verfahren sollte vorab in einem Tumorboard besprochen werden. Mögliche endoskopische Verfahren sind die präoperative biliäre Drainage (PDB) und die palliative biliäre Drainage, die in Abhängigkeit von dem jeweiligen Behandlungsziel indiziert sind. Die Entscheidung hierfür sollte interdisziplinär erfolgen. Dabei in Frage kommende Behandlungsstrategien hängen von der Lokalisation des Gallenwegverschlusses (intra- oder extrahepatisch, perihilär) sowie dem gewählten Zugangsweg ab. Bei Vorliegen einer Cholangitis muss eine biliopankreatische Diversion (PBD) umgehend erfolgen. Eine PBD kann außerdem im Kontext einer kurativ intendierten Resektion des pCCA und eCCA in Frage kommen. Jedoch ist die vorliegende medizinische Evidenz nicht ausreichend, um den Einfluss der PBD auf den postoperativen Outcome zu beurteilen. Das iCCA geht nur selten mit einer Kompression zentraler Gallenwege und einem Ikterus einher. Daher ist beim iCCA eine PBD nur vor ausgedehnten Resektionen und Beteiligung der Gallenwege des postoperativ verbleibenden Restlebertumors („Future Liver Remnant“) notwendig. Eine palliative biliäre Drainage sollte bei symptomatischem Gallenwegverschluss angeboten werden. Dieses interventionelle Verfahren kann auch bei CCA-Patientinnen und -Patienten mit malignem Gallenwegverschluss zu einer Symptomverbesserung und Verbesserung der Leberfunktion beitragen sowie zur Behandlung einer Cholangitis eingesetzt werden. Darüber hinaus sind

intraduktale, lokalablativ Verfahren (photodynamische Therapie und intraduktale Radiofrequenzablation (RFA)) eine palliative Behandlungsform bei Vorliegen eines lokal begrenzten Tumors (6). Bei Fehlen von alternativen Therapiemöglichkeiten kann den Patientinnen und Patienten mit CCA eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) angeboten werden. Auch dies sollte interdisziplinär im Rahmen eines Tumorboards beschlossen werden. Sowohl beim iCCA als auch beim pCCA zeigte sich, dass bei Einsatz der SBRT die Lokalkontrollrate von der Höhe der Dosis abhängig ist. Die Kombination mit einer sequenziellen Chemotherapie (vor oder nach der Radiotherapie) ist ein weiterer Faktor der in klinischen Studien das Überleben positiv beeinflusste (6).

### **3.2.1.8.3 Medikamentöse Therapie des lokal fortgeschrittenen, irresektablen und/oder metastasierten CCA (Stadium III/IV)**

Die meisten Patientinnen und Patienten (> 65 %) sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem fortgeschrittenen, inoperablen CCA erkrankt oder es liegen bereits Metastasen vor. In diesem fortgeschrittenen Stadium ist nur eine palliative Behandlung möglich (3, 4, 6, 9). Die medikamentöse Therapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren umfassen systemische Chemotherapien oder gezielte Therapien (Abbildung 3-5) (6, 9, 11).

Behandlungsstandard in der Erstlinie ist bei Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie mit einer Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin. Bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden. Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2) können alternativ eine Gemcitabin-Monotherapie erhalten. Patientinnen und Patienten, deren reduzierter Allgemeinzustand eine Chemotherapie nicht zulässt, werden symptomorientiert therapiert. Dieser Behandlungsstandard wird in den meisten aktuellen Leitlinien empfohlen (6, 9, 41, 62). In der TOPAZ-1 Studie konnte mit dem anti-PD-L1 Antikörper Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur Chemotherapie plus Placebo das Überleben von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem CCA signifikant verbessert werden (51). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde die Kombination von Immun- und Chemotherapie durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) (63) und durch die Europäische Kommission (50) als Erstlinien-Therapie zugelassen. Somit steht auch für die Erstlinie eine effektive, zielgerichtete Therapie zur Verfügung, für die in den aktualisierten ESMO-Leitlinien von 2022 eine Empfehlung vorliegt und die laut der NCCN-Leitlinie bevorzugt eingesetzt werden soll (42, 62).

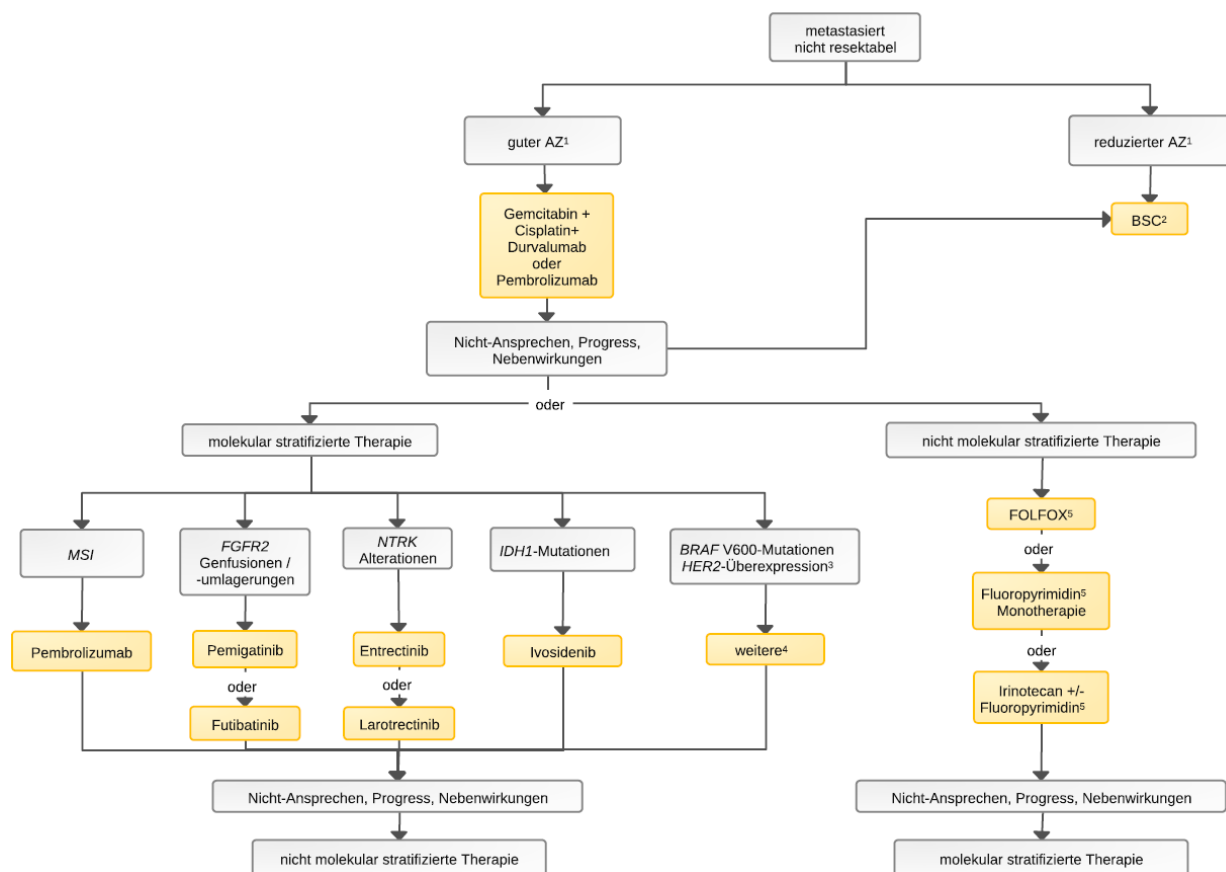


Abbildung 3-5: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV (entnommen aus (9))

<sup>1</sup> AZ: Allgemeinzustand; <sup>2</sup> BSC: Best Supportive Care; <sup>3</sup> Für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU; <sup>4</sup> Optionen im Off-Label-Use: IDH1-Mutationen: Ivosidenib; BRAF V600-Mutationen: Dabrafenib + Trametinib; HER2-Überexpression: siehe Kapitel 6.1.2.1.4.5 (Anm.: der Leitlinie); <sup>5</sup> Vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden; <sup>6</sup> wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie

Nach Progression unter der Erstlinie soll Patientinnen und Patienten mit adäquaten Allgemeinzustand eine weitere Therapieoption angeboten werden. Als medikamentöse Zweitlinien-Chemotherapie kann mit einem ECOG 0-1 eine Behandlung mit FOLFOX angeboten werden, einem Regime bestehend aus der Kombination der drei Wirkstoffe Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2, starker Konsens 96 %). Die Wirkstoffe sind in der Indikation nicht zugelassen (6). Weiter kann nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie auch eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden (Expertenkonsens, starker Konsens 96 %) (6).

Angesichts der überwiegend moderaten Vorteile von "klassischen" Chemotherapieregimen ab der Zweitlinie ist für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand daher die oben empfohlene molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Molekularen Tumorboard ein wichtiger zusätzlicher diagnostischer Schritt (6).

Bei Patientinnen und Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf Rearrangements/Fusionen des *FGFR2* durchgeführt werden und ggfs. eine Zweilinientherapie mit Pemigatinib (*FGFR2*-Inhibitor) oder Futibatinib angeboten werden (9).

Die aktuelle ESMO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls Pemigatinib nach Progression unter  $\geq 1$  Chemotherapieregime und Vorliegen von *FGFR2*-Rearrangements/Fusionen. Des Weiteren werden Futibatinib und Infigratinib im Therapieschema der ESMO aufgeführt (42). Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass nach Versagen einer reversiblen FGFR-Inhibition der Einsatz eines irreversiblen FGFR-Inhibitors eine mögliche weitere Therapieoption ist (42). Die NCCN-Leitlinie empfiehlt ab der Zweitlinie bei Vorliegen einer *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement den Einsatz von Pemigatinib und Futibatinib (62).

Weitere gezielte Therapien, die jedoch nicht den FGFR als Target haben, wurden kürzlich zugelassen oder befinden sich im Stadium der klinischen Entwicklung. Der Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1) Inhibitor Ivosidenib, der beim IDH1-mutierten CCA untersucht wurde, wurde von der FDA und der Europäischen Kommission zugelassen und wurde am 15.07.2023 in Deutschland eingeführt (64, 65). Bei Nachweis einer MSI-H und dMMR, die jedoch nur bei ca. 1 % der biliären Karzinome bzw. 2 % fortgeschrittener biliärer Karzinome auftritt, zeigte sich gutes Ansprechen auf eine Checkpoint-Inhibition. Zugelassen und in Deutschland seit dem 01.01.2024 für die Erstlinientherapie verfügbar ist der PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms (66). Des Weiteren ist Larotrectinib Tumor-unabhängig zur Behandlung von Tumoren mit NTRK-Genfusionen zugelassen (67). Diese genetischen Veränderungen sind jedoch beim CCA sehr selten (6). Beim BRAF-V600 mutierten CCA zeigte die Kombination aus einer MEK- und BRAF-Inhibition (Trametinib und Dabrafenib) erste gute Ergebnisse, jedoch fehlen Daten aus einer randomisiert kontrollierten Studie. Zudem gibt es erste positive Studienergebnisse für die duale HER2/neu Rezeptorblockade aus Trastuzumab plus Pertuzumab beim HER2/neu überexprimierenden eCCA. Die hier genannten weiteren gezielten Therapien werden in den Therapieschemata der ESMO und der NCCN bereits empfohlen. Die Kombination von Trametinib und Dabrafenib wurde bislang jedoch nur von der FDA zugelassen, wohingegen für die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab weder eine US-amerikanische noch eine europäische Zulassung vorliegt (42, 62).

### 3.2.1.9 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Futibatinib sind Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist (68).

CCA stellen eine heterogene Gruppe einzelner seltener, biliärer, epithelialer Tumore dar. Entsprechend der Lokalisation des Tumors unterscheidet man extrahepatische (eCCA), die ca. 80 % aller CCA ausmachen, und intrahepatische (iCCA) Formen. Die molekularen Aberrationen *FGFR2*-Fusion oder ein *FGFR2*-Rearrangement/-Fusionen treten hauptsächlich

bei Patientinnen und Patienten mit einem iCCA (7,8 - 15,9 % der Fälle) (24, 25) auf und nur selten bei Patientinnen und Patienten mit eCCA (1,0 - 5,5 % der Fälle) (19, 23). Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose des CCA meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Die Prognose von Cholangiokarzinomen ist sehr ungünstig und mit einer hohen Mortalität, Morbidität und einer stark eingeschränkten Lebensqualität assoziiert (3, 4).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die langfristige Prognose des CCA ist insgesamt sehr schlecht mit einem 5-Jahresüberleben von 10 - 17 % und kann bis zu 50 % erreichen, wenn der Tumor mittels chirurgischer Resektion entfernt werden kann (9, 69). Die radikale chirurgische Entfernung allen Tumorgewebes stellt gegenwärtig die einzige kurative Behandlung des nicht fernmetastasierten iCCA und pCCA dar. Multifokalität (bei iCCA), Lymphknotenmetastasen (N1) und eine Gefäßinvasion sind die wichtigsten prognoserelevante Faktoren, stellen jedoch keine Kontraindikation dar, sofern eine R0-Resektion erreichbar scheint. Häufig erfordert die chirurgische Behandlung von iCCA und pCCA eine ausgedehnte Leberresektion. Die meisten CCA-Patientinnen und -Patienten (> 65 %) haben jedoch einen inoperablen Tumor oder weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf (Stadium IV) (70). Zudem wird bei 10 - 45 % der als resektabel eingeschätzten Tumore nach einer explorativen Laparotomie erkannt, dass diese inoperabel sind. Postoperativ sollte eine adjuvante Therapie erfolgen (siehe BILCAP-Studie (Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer, (71)). Bei initial irresektabelm oder sogenanntem borderline-resektabelm iCCA kann nach einer Downsizing Therapie eine Resektion erwogen werden (6). Weitere operative und interventionelle Verfahren können nach der individuellen Situation durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist. Es besteht mit 49 - 64 % eine hohe Rezidivrate nach Operation. Die Rezidive treten in der Regel innerhalb von 2 - 3 Jahren nach Resektion auf (10).

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, irresektabelm und/oder metastasiertem CCA sind begrenzt, die Prognose ist ungünstig und die Lebenserwartung ist stark reduziert (3, 4). Die leitliniengerechten Behandlungsstandards finden sich in Kapitel 3.2.1.8.3.

Im Folgenden wird auf die Therapieoptionen im vorliegenden Indikationsgebiet für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, eingegangen.



Bislang gibt es in Deutschland mit dem reversiblen und ATP-kompetitiven FGFR1-3-Inhibitor Pemigatinib nur eine von der Europäischen Kommission zugelassene, zielgerichtete Therapie für das FGFR-mutierte iCCA (6, 72). Pemigatinib wird in der aktuellen S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A (stark) und Evidenzlevel 3 mit starkem Konsens von 97 % empfohlen (6). Die EU-weite Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ von Pemigatinib (73) beruhte auf der einarmigen Phase II Studie FIGHT-202. Als primärer Endpunkt zeigten 38 von 107 Patientinnen und Patienten (36 %) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 7,5 Monate, das progressionsfreie Überleben betrug sieben Monate und das Gesamtüberleben 21 Monate. Dabei erreichte etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit iCCA und einer *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement eine Therapieantwort (39).

Neben einer niedrigen Ansprechrate gibt es zudem Berichte darüber, dass es beim Einsatz ATP-kompetitiver FGFR-Inhibitoren beim CCA und anderen Krebserkrankungen zu sekundären Mutationen der FGFR-Kinasedomäne kommt, die mit einer Krankheitsprogression und Therapieresistenz assoziiert sein können (20, 27, 74, 75).

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie könnte außer Pemigatinib als medikamentöser Zweitlinientherapie eine Behandlung mit dem FOLFOX-Regime (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2, starker Konsens von 96 %) bzw. eine Irinotecan-haltige Therapie eingesetzt werden (Expertenkonsens, starker Konsens 96 %) (6).

Daten zur Therapie mit FOLFOX stammen aus der randomisierten Phase 3 Studie ABC-06 (76). In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliären Karzinom (CCA, Gallenblasenkrebs oder Ampulla vateri Karzinom) und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 - 1), die nach Erstlinienbehandlung mit Gemcitabin und Cisplatin progredient waren, entweder mit dem FOLFOX-Regime (Folinsäure plus 5-FU plus Oxaliplatin) behandelt oder im Vergleichsarm nur symptomorientiert. Unter FOLFOX kam es im Vergleich zur Kontrolle zu einer Verbesserung des OS von 5,3 Monate auf 6,2 Monate (HR = 0,69; 95 %-KI [0,50; 0,97], p = 0,032). Die 1-Jahresüberlebensrate im FOLFOX-Arm betrug 25,9 % gegenüber 11,4 % im Vergleichsarm (76). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine weitere (Chemo-)Therapie überhaupt vertragen wird. Zum Zeitpunkt der Progression unter der Erstlinie hatten nur 15 - 40 % der Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand, der eine oder mehrere weitere Therapielinien zulassen würde (77). Dieser relativ geringe Anteil lässt sich durch Therapieeinschränkungen aufgrund von Gelbsucht und deren Komplikationen (Unterernährung, Infektionen) und/oder einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustands (ECOG PS) erklären. Von den Patientinnen und Patienten, die in die pivotale ABC-02 Studie eingeschlossen wurden, erhielten nur 15 % eine Zweitlinientherapie, von denen 72 % einen sehr guten oder guten Allgemeinzustand aufwiesen (ECOG PS 0-1) (77).

Somit besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf für weitere effektive, sichere und gut verträgliche Therapien, die zu einem verbesserten Outcome von Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation führen, die mit einem niedrigen Risiko für Resistenzmutationen assoziiert sind und/oder mit denen Therapieresistenzen überwunden werden können.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs mit Futibatinib

Futibatinib 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 (68).

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde mit dem Phase-2-Teil der pivotalen Studie FOENIX-CCA2 nachgewiesen. 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]) (78). Die Ansprechrate betrug über 40 % (78) und das Ansprechen auf die Therapie durch verschiedene koexistierende Mutationen, inkl. *TP53* Mutationen, war nicht beeinträchtigt (74, 78–80). Das Sicherheitsprofil von Futibatinib war durch überwiegend geringgradige unerwünschte Ereignisse gekennzeichnet. Die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war gering (78).

Futibatinib ist der erste zugelassene, irreversible und hochselektive FGFR1-4 Inhibitor zur gezielten Therapie des CCA, der die FGF/FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung wirksam hemmt (20). Damit geht im Vergleich zu anderen zugelassenen ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren die irreversible Hemmung mit einer verbesserten Selektivität und Wirksamkeit bei nachgewiesener Sicherheit einher (20, 78, 81). Auf den Wirkmechanismus zurückzuführen ist auch, dass Futibatinib weniger anfällig für On-Target Resistenzmutationen ist als Pemigatinib und Infigratinib. In präklinischen Untersuchungen zeigte Futibatinib zudem eine stärkere Aktivität gegenüber einem breiteren Spektrum von FGFR2-Kinasedomänen-Mutationen als andere FGFR-Inhibitoren. Dies wird durch Phase 1 Ergebnisse unterstützt (74, 75, 78).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Vor dem Hintergrund, dass es keine Daten zur Prävalenz gibt und das mediane Gesamtüberleben in der Regel unter 12 Monaten liegt, wird die Inzidenz für die Prävalenzberechnungen des Cholangiokarzinoms herangezogen.

### 3.2.3.1 Inzidenz des CCA

#### 3.2.3.1.1 Internationale Datenlage

Internationale Studien zur Inzidenz von CCA zeigen, dass diese in Ländern mit hohem Einkommen gering ist und zwischen 0,35 und 2 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr liegt (4). Eine Studie von Banales *et al.* (2016) hat für die meisten Teile der Welt CCA als seltene Erkrankung mit weniger als sechs Fällen pro 100.000 Personen eingeordnet, bis auf einige Gegenden in Südostasien (11). Dort ist die Inzidenz höher und kann auf eine endemische Infektion mit Leberegelern zurückgeführt werden, die mit dem Verzehr von rohem oder nicht ausreichend gekochtem Fisch in Verbindung gebracht wird (4).

Die Inzidenzraten des iCCA sind in den letzten Jahren leicht angestiegen (4, 82, 83). Dies könnte auf eine Zunahme der Risikofaktoren zurückzuführen sein, die zur Entwicklung von CCA beitragen sowie auf sich ändernde Diagnosemethoden und Krankheitsklassifizierungen (13, 84). Die Inzidenzraten des eCCA und deren Entwicklung sind weniger gesichert, wobei in verschiedenen Studien unterschiedliche Trends berichtet werden (4, 13, 82, 83).

#### 3.2.3.1.2 Nationale Datenlage

In Deutschland erhebt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI bundesländerübergreifend neu aufgetretene Krebserkrankungen für Deutschland und führt die anonymisierten Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen.

### Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (iCCA)

Zur Ermittlung der Inzidenz des iCCA stellte das RKI Diagnosedaten in Form der rohen Fallzahlen für die "Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, das *FGFR2*-Gen-Rearrangements, einschließlich Genfusionen“ aufweist, zur Verfügung. Insgesamt wird die Erfassung des iCCA (ICD-10 C22) und des eCCA (ICD-10 C24) in den Registern aus den Diagnosejahren 2014 - 2019 mit 94 %, bzw. 93 % an den geschätzten Neuerkrankungsfällen der Diagnosen C22 und C24 in Deutschland als ausreichend vollzählig eingeschätzt. Von einer selektiven Untererfassung einzelner Diagnosen auf Viersteller-ICD-10-Ebene wird nicht ausgegangen (85). Die Erfassung der Stadien ist mit Unsicherheit belegt, da aufgrund fehlender Angaben nicht immer ein UICC-Stadium gebildet werden konnte (85). Folgende Daten wurden zur Verfügung gestellt:

- Diagnosecode C22 „Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“ mit
  - C22.1 (Intrahepatisches Gallengangskarzinom)
  - C22.7 (Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) und
  - C22.9 (Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet)
- Zeitraum: 2014 - 2019

- Stratifizierung nach
  - Alter (in 5-Jahresgruppen: 18 - 55, 55 - 64, 65 - 74, 75 Jahre und älter)
  - Geschlecht (männlich, weiblich, divers)
  - UICC-Stadium (I - II, III, IV, fehlendes Stadium) (7, 85).

Die Anzahl der Neuerkrankungen stellte sich im Erhebungszeitraum wie in Tabelle 3-6 beschrieben dar. Im Zeitraum von 2014 - 2019 erhöhte sich die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA leicht. Im Jahr 2014 gab es 1.089 Männern und 886 Frauen (Gesamt 1.975) mit Diagnosecode C22.1. Bis zum Jahr 2019 stieg die Inzidenz auf eine Fallzahl von 1.311 Männern und 1.070 Frauen (Gesamt 2.381) an. Die meisten Patientinnen und Patienten waren bei Diagnose 65 Jahre und älter. Für C22 (C22.1 + C22.7 + C22.9) ergab sich eine Fallzahl von insgesamt 2.952 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2014 neu erkrankten und 3.225 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2019 neu erkrankten (7, 8).

Damit ergibt sich für das Jahr 2019 eine Fallzahl von 2.381 - 3.225 Patientinnen und Patienten.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA in Deutschland im Zeitraum 2014 - 2019

	<b>C22.1</b>			<b>C22.7</b>			<b>C22.9</b>			<b>Gesamt C22.1, C22.7, C22.9</b>
	Männer	Frauen	Gesamt C22.1	Männer	Frauen	Gesamt C22.7	Männer	Frauen	Gesamt C22.9	
2014	1.089	886	1.975	75	50	125	520	332	852	2.952
2015	1.125	973	2.098	60	51	111	525	332	857	3.066
2016	1.160	1.071	2.231	63	48	111	511	281	792	3.134
2017	1.153	1.061	2.214	59	42	101	499	324	823	3.138
2018	1.256	995	2.251	61	44	105	473	291	764	3.120
2019	1.311	1.070	2.381	83	51	134	443	267	710	3.225
Abkürzung: iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom										
Quellen: Datenauswertung des ZfKD im RKI (7) und eigene Berechnungen (8)										

### **Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (eCCA)**

Zur Ermittlung der Inzidenz des eCCA stellte das RKI aktuelle Diagnosedaten in Form der rohen Fallzahlen für die "Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, das *FGFR2*-Gen-Rearrangements, einschließlich Genfusionen“ aufweist, zur Verfügung:

- Diagnosecode C24 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege“ mit
  - C24.0 (Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang)
  - C24.1 (Ampulla hepatopancreatica)
  - C24.8 (Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und
  - C24.9 (Gallenwege, nicht näher bezeichnet)
- Zeitraum: 2014 - 2019
- Stratifizierung nach
  - Alter (in 5-Jahresgruppen: 18 - 55, 55 - 64, 65 - 74, 75 Jahre und älter)
  - Geschlecht (männlich, weiblich, divers)
  - UICC-Stadium (I - II, III, IV, fehlendes Stadium) (7, 85).

Die Anzahl der Neuerkrankungen stellte sich im Erhebungszeitraum wie in Tabelle 3-7 beschrieben dar. Im Jahr 2019 war im Vergleich zum Jahr 2014 eine leichte Abnahme zu verzeichnen. Für C24.0 lag die Fallzahl im Jahr 2014 bei 2.078 und im Jahr 2019 bei 2.018. Die Fallzahl mit Diagnosecode C24 lag im Jahr 2014 bei 3.519 und im Jahr 2019 bei 3.223 (Tabelle 3-7) (7, 8).

Damit ergibt sich für das Jahr 2019 eine Fallzahl von 2.018 - 3.223 Patientinnen und Patienten.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit eCCA in Deutschland im Zeitraum 2014 - 2019

	C24.0*			C24.1			C24.8			C24.9			Gesamt C24.0*, C24.1, C24.8, C24.9
	Männer	Frauen	Gesamt C24.0	Männer	Frauen	Gesamt C24.1	Männer	Frauen	Gesamt C24.8	Männer	Frauen	Gesamt C24.9	
2014	1.170	908	2.078	527	393	920	28	21	49	211	261	472	3.519
2015	1.241	929	2.170	526	433	959	20	23	43	214	216	430	3.602
2016	1.177	972	2.149	481	382	863	25	22	47	200	189	389	3.448
2017	1.153	969	2.122	499	379	878	21	28	49	188	169	357	3.406
2018	1.139	871	2.010	470	382	852	38	29	67	183	149	332	3.261
2019	1.142	876	2.018	484	366	850	35	35	70	139	146	285	3.223
*Inklusive Klatskin-Tumore Abkürzung: eCCA: Extrahepatisches Cholangiokarzinom Quellen: Datenauswertung des ZfKD im RKI (7) und eigene Berechnungen (8)													

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Ausgehend von den ZfKD-Daten für die Jahre 2014 - 2019 kann man für iCCA von einem leichten Wachstum von 1,54 % pro Jahr ausgehen und für eCCA von einer leichten Abnahme von 1,4 % pro Jahr (8). Die Bevölkerung wird laut der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2021, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)) von 2024 bis 2029 voraussichtlich leicht ansteigen (86). Damit wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA leicht ansteigen und mit eCCA leicht sinken. In Summe kommt es von 2024 bis 2029 zu einem sehr leichten Anstieg der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz für Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA in den nächsten fünf Jahren

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Bevölkerung	84.620.800	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900
<b>iCCA</b>						
Inzidenzrate, untere Grenze	0,003187077	0,003236158	0,003286	0,0033366	0,00338798	0,003531796
Inzidenzrate, obere Grenze	0,004069287	0,004126257	0,00418402	0,0042426	0,004302	0,004418512
Inzidenz, untere Grenze	2.697	2.743	2.789	2.835	2.882	3.006
Inzidenz, obere Grenze	3.443	3.497	3.551	3.605	3.659	3.761
<b>eCCA</b>						
Inzidenzrate, untere Grenze	0,002262452	0,002227611	0,00219331	0,00215953	0,00212627	0,002068667
Inzidenzrate, obere Grenze	0,003704657	0,003652791	0,00360165	0,00355123	0,00350151	0,003414174
Inzidenz, untere Grenze	1.915	1.888	1.862	1.835	1.809	1.761
Inzidenz, obere Grenze	3.135	3.096	3.057	3.018	2.978	2.906
<b>Summe iCCA + eCCA, untere Grenze</b>	4.611	4.631	4.651	4.670	4.690	4.767
<b>Summe iCCA + eCCA, obere Grenze</b>	6.578	6.593	6.608	6.623	6.637	6.667
Abkürzungen: eCCA: Extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom Quelle: (8)						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung*



kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Futibatiniib	43 - 203	37 - 178

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Abbildung 3-6 zeigt die schematische Darstellung zur Bestimmung der Anzahl der iCCA- und eCCA-Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

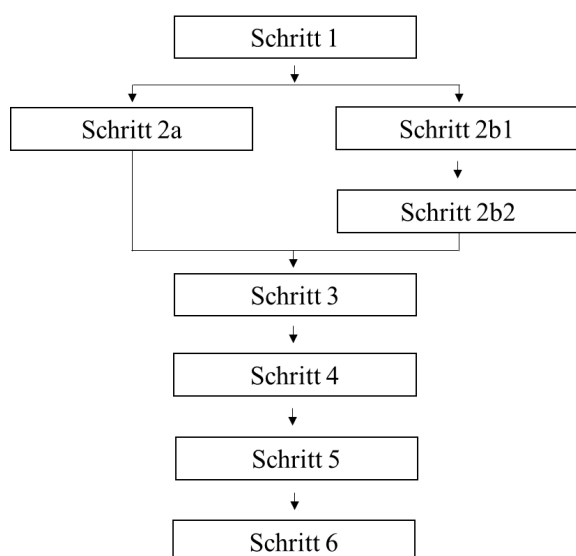


Abbildung 3-6: Schematische Darstellung der Schritte zur Bestimmung der Anzahl der iCCA- und eCCA-Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Gesamt-Zielpopulation in der GKV ergibt sich durch Addition der in Schritt 6 errechneten iCCA und eCCA-Populationen. Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 fassen die Schritte der Herleitung zusammen.

Tabelle 3-10: Schritte zur Herleitung der Anzahl Patientinnen und Patienten mit iCCA in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Details	Fallzahl iCCA	Referenzen
Schritt 1	Inzidenz für das Jahr 2019 auf Basis der rohen Fallzahlen des ZfKD (3.2.3.1.2)	2.381 - 3.225	ZfKD (2022), Taiho (2024), (7, 8)
	Prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2024 auf Basis der rohen Fallzahlen des ZfKD (3.2.4.1) Jährlicher Anstieg: 1,54 %	2.722 - 3.434	Taiho (2024), (8)
Schritt 2a	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III/IV) inoperabel ist (3.2.4.2) Spanne: 59,0% - 80,5 %	2.026 - 2.191	Elgenidy <i>et al.</i> (2022), RKI (2023), (12, 34)
Schritt 2b1	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist Spanne: 19,5 % - 41,0 % (100 % abzgl. % in Schritt 2a)	531 - 1.408	
Schritt 2b2	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist und die ein Rezidiv erleiden Spanne: 37,0 % - 70,0 %	372 - 521	DeOlivera <i>et al.</i> (2007), Nuzzo <i>et al.</i> (2010), (87, 88)
Schritt 3	Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie (3.2.4.3)		
	(3a) Anteil inoperabel oder Stadium III/IV Anteil: 79,4 %	1.609 - 1.740	Izquierdo-Sanchez <i>et al.</i> (2022), (38)
	(3b) Tumor bei Erstdiagnose operabel, nach Operation Rezidiv Anteil: 80,0 %	297 - 417	Hahn <i>et al.</i> (2020), (89)
Zwischensumme		2.025 - 2.037	
Schritt 4	Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind (3.2.4.4) Spanne: 25,0 % - 47,0 %	509 - 952	Walter <i>et al.</i> (2013), Takahara <i>et al.</i> (2018), (90, 91)

Schritt	Details	Fallzahl iCCA	Referenzen
Schritt 5	Patientinnen und Patienten mit <i>FGFR2</i> -Alterationen (3.2.4.5) Spanne: 7,8 % - 15,9 %	40 - 151	Javle <i>et al.</i> (2016), Jain <i>et al.</i> (2018), (24, 25)
Schritt 6	GKV-Anteil - Zielpopulation im Anwendungsgebiet (3.2.4.6) Anteil: 87,77 %	35 - 133	Taiho (2024), BMG (2023), Stat. Bundesamt (2023), (8, 92, 93)

Abkürzungen: BMG: Bundesministerium für Gesundheit; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
Quelle: (8)

Tabelle 3-11: Schritte zur Herleitung der Anzahl Patientinnen und Patienten mit eCCA in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Details	Fallzahl eCCA	Referenzen
Schritt 1	Inzidenz für das Jahr 2019 auf Basis der rohen Fallzahlen des ZfKD (3.2.3.1.2)	2.018 - 3.223	ZfKD (2022), Taiho (2024), (7, 8)
	Prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2024 aus Basis der rohen Fallzahlen des ZfKD (3.2.4.1) Jährliche Abnahme: 1,4 %	1.919 - 3.144	Taiho (2024), (8)
Schritt 2a	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III/IV) inoperabel ist Anteil: 65,0 % (3.2.4.2)	1.247 - 2.044	Lamarca <i>et al.</i> (2014), (70)
Schritt 2b	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist Anteil: 35,0 %	672 - 1.100	
Schritt 2b2	Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist und die ein Rezidiv erleiden Spanne: 25,8 % - 40,9 %	173 - 450	Kim <i>et al.</i> (2017), Choi <i>et al.</i> (2018), (94, 95)
Schritt 3	Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie (3.2.4.3)		
	(3a) Anteil inoperabel oder Stadium III/IV Anteil: 79,4 %	990 - 1.623	Izquierdo-Sanchez <i>et al.</i> (2022), (38)

Schritt	Details	Fallzahl eCCA	Referenzen
	(3b) Tumor bei Erstdiagnose operabel, nach Operation Rezidiv Anteil: 80,0 %	139 - 360	Hahn <i>et al.</i> (2020), (89)
Zwischensumme		1.129 - 1.983	
Schritt 4	Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind (3.2.4.4) Spanne: 25,0 % - 47,0 %	282 - 932	Walter <i>et al.</i> (2013), Takahara <i>et al.</i> (2018), (90, 91)
Schritt 5	Patientinnen und Patienten mit <i>FGFR2</i> -Alterationen (3.2.4.5) Spanne: 1,0 % - 5,5 %	3 - 51	Weinberg <i>et al.</i> (2019), Murugesan <i>et al.</i> (2022), (19, 23)
Schritt 6	GKV-Anteil - Zielpopulation im Anwendungsgebiet (3.2.4.6) Anteil: 87,77 %	2 - 45	Taiho (2024), BMG (2023), Stat. Bundesamt (2023), (8, 92, 93)
Abkürzungen: BMG: Bundesministerium für Gesundheit; eCCA: Extrahepatisches Cholangiokarzinom; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: (8)			

### 3.2.4.1 Schritt 1: Ermittlung der prognostizierten Inzidenzen

Da sich die Daten der in Kapitel 3.2.3.1.2 ermittelten Inzidenzen auf das Jahr 2019 beziehen, wird durch Berücksichtigung einer durchschnittlichen jährlichen Änderung eine Prognose der Inzidenz für das Jahr 2024 getroffen. Dazu wurde für das iCCA die Untergrenze aus den vom ZfDK zur Verfügung gestellten Daten zu C22.1 durch lineare Regression ermittelt - es ergibt sich eine Anzahl von 2.722 Patientinnen und Patienten im Jahr 2024. Für die Prognose der Obergrenze wird eine lineare Regression basierend auf den Daten für die Jahre 2014 - 2019 des Diagnosecodes C22 (C22.1 + C22.7 + C22.9) verwendet. Es ergibt sich für 2024 eine Anzahl von 3.434 Patientinnen und Patienten (8).

- Spanne iCCA für das Jahr 2024: 2.722 - 3.434 Patientinnen und Patienten

Für das eCCA wurde analog für die Prognose der Untergrenze eine lineare Regression basierend auf den Daten für die Jahre 2014 - 2019 des Diagnosecodes C24.0 und für die Prognose der Obergrenze der Diagnosecode C24 (C24.0 + C24.1 + C24.8 + C24.9) verwendet.

- Spanne eCCA für das Jahr 2024: 1.919 - 3.144 Patientinnen und Patienten

Basierend auf der in Schritt 1 prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2024 wird die Zielpopulation jeweils für iCCA und eCCA wie folgt hergeleitet:

### **3.2.4.2 Schritt 2: Ermittlung der Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III/IV) inoperabel ist**

Da laut Fachinformation nur CCA-Patientinnen und Patienten, die eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung mit *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement aufweisen und nach einer Linie systemischer Therapie fortgeschritten sind, für die Therapie mit Futibatinib in Frage kommen, gilt es, diese zu ermitteln. Dazu werden bei iCCA und eCCA jeweils zwei Patientenpopulationen unterschieden:

- Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel (Schritt 2a)
- Tumor bei Erstdiagnose operabel (Schritt 2b1), aber nach der Operation ein Rezidiv erleidend (Schritt 2b2).

#### **Intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA)**

- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist:
  - Aus dem Review von Lamarca *et al.* (2014) geht hervor, dass mehr als 65 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen Gallenblasen- oder Gallenwegskarzinom neu diagnostiziert werden (70)
  - In einer Publikation des RKI (2023) zu Leberkrebs (ICD-10-Code C22) wird berichtet, dass der Anteil, der sich bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befindet, bei Männern bei 56,0 % und bei Frauen bei 62,0 % liegt (angenommener Durchschnitt 59,0 %) (12)
  - In einer Studie von Elgenidy *et al.* (2022) mit einer US-amerikanischen Kohorte von N = 8.900 iCCA-Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2000 - 2018 unterzogen sich 19,5 % (1.757/8.926) iCCA-Patientinnen und Patienten einer Operation, d.h. 80,5 % waren inoperabel (34).
- Im Weiteren wird eine Spanne von 59,0 % bis 80,5 % angenommen. Damit ergibt sich eine Anzahl von 2.026 bis 2.191 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit iCCA, deren Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist.
- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist und die nach der Operation ein Rezidiv erleiden:
  - Zieht man die 59,0 % - 80,5 % der inoperablen Patientinnen und Patienten von der Gesamtpopulation (100 %) ab, so bleiben 19,5 % - 41,0 %, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (531 - 1.408). Davon erleiden laut einer Publikation von

- Blechacz *et al.* (2017) 49,0 % bis 64,0 % nach der Operation ein Rezidiv (10)
- DeOlivera *et al.* (2007) 37,0 % ein Rezidiv (87)
- Nuzzo *et al.* (2010) 70,0 % ein Rezidiv (88).

Die Spanne liegt damit bei 37,0 - 70,0 %.

- Damit haben von den in Abschnitt 3.2.4.1 ermittelten Patientinnen und Patienten 372 bis 521 ein iCCA, das nach einer Operation rezidiert.

### Extrahepatisches Cholangiokarzinom (eCCA)

- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist
  - Aus dem Review von Lamarca *et al.* (2014) geht hervor, dass mehr als 65,0 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen Gallenblasen- oder Gallenwegskarzinom neu diagnostiziert werden
  - Damit ergibt sich eine Anzahl von 1.247 bis 2.044 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit eCCA, deren Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist.
- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist und die nach der Operation ein Rezidiv erleiden
  - Zieht man die 65,0 % der inoperablen Patientinnen und Patienten von der Gesamtpopulation (100 %) ab, so bleiben 35,0 %, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (672 - 1.100). Davon erleiden laut zweier Publikationen 26,0 % - 41,0 % nach der Operation ein Rezidiv (25,8 % (94); 40,9 % (95)). Damit haben von den in Abschnitt 3.2.4.1 ermittelten Patientinnen und Patienten 173 bis 450 ein eCCA, das nach einer Operation rezidiert.

#### 3.2.4.3 Schritt 3: Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie (1L-Chemotherapie)

Die zuvor ermittelten refraktären Patientinnen und Patienten können für eine systemische 1L-Chemotherapie nach den zuvor beschriebenen Standards der DGHO in Frage kommen (9). Dies trifft auch für die Patientinnen und Patienten mit inoperablen Tumoren zu. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes kommt aber für einen Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten nur Best Supportiv Care in Frage:

- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist (Schritt 3a):
    - Der Anteil, der Best Supportiv Care erhielt, lag nach einer Studie mit Daten des Registers des Europäischen Netzwerkes zur Erforschung des Cholangiokarzinoms (ENSCCA; Zeitraum 2010 - 2019, 2.234 Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA (d.h. pCCA und dCCA)) bei 20,6 % (38)
- Annahme, dass jeweils 79,4 % eine Erstlinienchemotherapie erhalten.

- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist und die nach der Operation ein Rezidiv erleiden (Schritt 3b):
  - Eine retrospektive Analyse mit 186 iCCA-Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen aus einem Register für tertiäre Versorgung für die Jahre 1997 - 2018 aus Deutschland hat gezeigt, dass 20,0 % der Operierten nach Auftreten der Fernmetastasen Best Supportiv Care erhielten (89)  
→ Annahme, dass jeweils 80,0 % eine Erstlinienchemotherapie erhalten.

### **Intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA) und extrahepatisches Cholangiokarzinom (eCCA)**

Stadium III oder IV, für Erstlinienchemotherapie geeignet (Schritt 3a): 79,4 %

- Spanne iCCA: 1.609 - 1.740 Patientinnen und Patienten
- Spanne eCCA: 990 - 1.623 Patientinnen und Patienten

Tumor bei Erstdiagnose operabel, nach Operation Rezidiv, für Erstlinienchemotherapie geeignet (Schritt 3b): 80,0 %

- Spanne iCCA: 297 - 417 Patientinnen und Patienten
- Spanne eCCA: 139 - 360 Patientinnen und Patienten.

Zwischensumme (Schritt 3a + Schritt 3b):

- Spanne iCCA: 2.025 - 2.037 Patientinnen und Patienten
- Spanne eCCA: 1.129 - 1.983 Patientinnen und Patienten

#### **3.2.4.4 Schritt 4: Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind**

Eine retrospektive Studie mit Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom im Zeitraum von 1991 - 2011 ergab, dass ca. 25,0 % derer, die eine Erstlinienchemo-therapie erhalten hatten, eine Zweitlinienchemotherapie bekamen (90).

In einer retrospektiven Analyse aus Deutschland erhielten von 58 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen CCA 36,0 % eine Zweitlinienchemotherapie (96).

Eine Untersuchung aus Deutschland zu Real-World-Daten zeigte, dass in einer Kohorte von 220 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen CCA im Zeitraum von 2008 - 2012 insgesamt 23 von 59 Patientinnen und Patienten (38,9 %) eine Zweitlinienchemotherapie erhielten (97).

In einer retrospektiven japanischen Studie von Takahara *et al.* (2018) wurden im Zeitraum von 2000 - 2016 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem biliärem Karzinom untersucht. Von 294 Patientinnen und Patienten, die eine

Erstlinienchemotherapie für ein fortgeschrittenes biliäres Karzinom erhalten hatten, wurde 139 Patientinnen und Patienten (47,0 %) eine Zweitlinienchemotherapie verabreicht (91).

→ Annahme, dass 25,0 % - 47,0 % eine Zweitlinienchemotherapie erhalten.

### **Intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA) und extrahepatisches Cholangiokarzinom (eCCA)**

- Spanne iCCA: 509 - 952 Patientinnen und Patienten
- Spanne eCCA: 282 - 932 Patientinnen und Patienten

#### **3.2.4.5 Schritt 5: Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit *FGFR2*-Alterationen**

Patientinnen und Patienten mit CCA, die für eine Therapie mit Futibatinib in Frage kommen, müssen laut Fachinformation *FGFR2*-Fusionen oder *FGFR2*-Rearrangements aufweisen (68). Die Publikationen zur Häufigkeit der Alterationen (Fusionen + Rearrangements) unterscheiden sich je nach Art der gemessenen Alterationen, der Größe der untersuchten Populationen, den Regionen und den Bewertungsmethoden. Aus diesen Gründen wurden mittels einer orientierenden Suche in PubMed/MEDLINE Publikationen gesucht, die Aussagen zu Alterationen treffen und methodisch vergleichbar sind.

#### **Intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA)**

Die Studie von Lowery *et al.* (2018) (98) wurde ausgeschlossen, da sie zwischen Primärtumoren und Metastasen unterschied und kein Gesamtwert vorlag. Die Studie von Lamarca *et al.* (2014) (15) wurde ausgeschlossen, da keine Differenzierung nach iCCA und eCCA getroffen wurde. Die Studie von Sia *et al.* (2015) (99) wurde aus methodischen Gründen ausgeschlossen, da sie Ribonukleinsäure (RNA) und nicht Desoxyribonukleinsäure (DNA) als Ausgangsmaterial isoliert hatte. Dies traf auch auf die Studien von Graham *et al.* (2014) (37), Weinberg *et al.* (2019) (23), Goyal *et al.* (2017) (100), Nakamura *et al.* (2015) (101) und Arai *et al.* (2014) (102) zu. Die genetischen Untersuchungen bei Sia *et al.* wurden ausschließlich an 107 formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Proben von iCCA-Patientinnen und -Patienten, die zwischen 1995 und 2007 entnommen wurden, durchgeführt. RNA wurde isoliert und daraus mittels PCR cDNA synthetisiert. Studien konnten allerdings nachweisen, dass die Verwendung von RNA als Ausgangsmaterial zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen kann, die auf artifizielle Mutationen aufgrund des Fixierungsmittels zurückzuführen sein könnten (103). Zudem wurde gezeigt, dass bei Verwendung der fixierten RNA-Proben die PCR zur Synthese von cDNA fehlerbehaftet sein kann (103). Die Verwendung genomischer DNA sowie die Methodik des Hybrid Captured-based Next Generation Sequencing (NGS), wie sie bei den eingeschlossenen Studien angewendet wurde (Tabelle 3-12) stellt dagegen eine etablierte, geprüfte Methode dar (104, 105).

In Tabelle 3-12 finden sich die eingeschlossenen Studien mit Patientinnen und Patienten aus den USA, Kanada und Europa, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.



Tabelle 3-12: Übersicht Anzahl iCCA-Patientinnen und Patienten mit *FGFR2*-Fusionen

Publikation	Land	Anzahl Patientinnen und Patienten	Anteil <i>FGFR2</i> -Alterationen iCCA (%)
Kendre <i>et al.</i> (2022), (18)	International (inkl. Deutschland)	N = 6.130 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 9,4 % mit <i>FGFR2</i> -Rearrangements	9,4 %
Deng <i>et al.</i> (2022), (106)	China	N = 217 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 10,8 % mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	10,8 %
Abou-Alfa <i>et al.</i> (2022), (28)	USA	N = 132 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 11,36 % mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	11,4 %
Murugesan <i>et al.</i> (2022), (19)	International (inkl. Deutschland)	N = 6.641 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 9,3 % mit <i>FGFR2</i> -Rearrangements	9,3 %
Boerner <i>et al.</i> (2021), (36)	USA/ Europa	N = 412 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 15 % mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	15,0 %
Buckarma <i>et al.</i> (2021), (29)	USA	N = 95 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon 13 % mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	13,0 %
Jain <i>et al.</i> (2018), (25)	USA	N = 377 Patientinnen und Patienten mit CCA, davon n = 60 mit iCCA und <i>FGFR2</i> -Fusionen	<b>15,9 %</b>
Javle <i>et al.</i> (2016), (24)	USA	N = 412 Patientinnen und Patienten mit iCCA, davon n = 32 mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	<b>7,8 %</b>
Graham <i>et al.</i> (2014), (37)	USA	N = 96 Patientinnen und Patienten mit iCCA davon n = 12 mit <i>FGFR2</i> -Fusionen	13,0 %

Abkürzungen: CCA: Cholangiokarzinom; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom

Die Spanne beträgt 7,8 % (24) bis 15,9 % (25). Daraus ergibt sich:

- Spanne iCCA: 40 - 151 Patientinnen und Patienten.

### Extrahepatisches Cholangiokarzinom (eCCA)

*FGFR2*-Rearrangements oder *FGFR2*-Fusionen kommen fast ausschließlich beim iCCA vor und sind kaum beim eCCA zu finden. In den meisten identifizierten Publikationen wurden gar

keine *FGFR2*-Alterationen bei eCCA-Patientinnen und Patienten nachgewiesen (Lee *et al.* (2015) (107), Javle *et al.* (2016) (24), Lowery *et al.* (2018) (98), Graham *et al.* (2014) (37), Arai *et al.* (2014) (102), Nakamura *et al.* (2015) (101), Montal *et al.* (2020) (108), Deng *et al.* (2022) (106). In der Publikation von Churi *et al.* (2014) (30) werden 5 % angegeben, die sich auf den gesamten FGFR-Signalweg bezieht. Die untere Spanne wird mit 1 % aus der Publikation von Weinberg *et al.* (2019) übernommen (23). Mit der Angabe für die obere Spanne wird die Publikation von Murugesan *et al.* (2022), in der ein Patientenkollektiv von N = 993 untersucht wurde, mit einer Angabe von 5,5 % herangezogen (19).

- Spanne eCCA: 3 - 51 Patientinnen und Patienten.

In Tabelle 3-13 findet sich eine Zusammenfassung der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA im Jahr 2024 in der Zielpopulation.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA im Jahr 2024 in der Zielpopulation

	iCCA	eCCA	Summe
Untergrenze	40	3	43
Obergrenze	151	51	203*

\*Rundungsdifferenz

### 3.2.4.6 Schritt 6: Ermittlung des GKV-Anteils

Der Anteil der GKV-Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 betrug 87,77 % (74.256.795/84.607.016) (8); dies wird auch für 2024 angenommen (8, 92, 93). Damit ergibt sich wie in Tabelle 3-14 dargestellt eine Spanne von insgesamt 37 - 178 Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA in der GKV.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit iCCA und eCCA im Jahr 2024 in der GKV

	iCCA	eCCA	Summe
Untergrenze	35	2	37
Obergrenze	133	45	178

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Zusatznutzen nicht belegt	37 - 178

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Es finden sich somit 37 bis 178 Patientinnen und Patienten in der GKV. In der Gesamtschau ergibt sich für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, kein Befund, der für eine Über- oder Unterlegenheit von Futibatinib gegenüber der zVT Pemigatinib spricht. In der Systematik der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (109) ist dies gleichbedeutend mit einem nicht belegten Zusatznutzen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung erfolgte mittels einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank PubMed/MEDLINE sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Zusätzlich wurden öffentlich zugängliche Quellen des RKI herangezogen sowie die vom ZfKD/RKI zur Verfügung gestellten Daten.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.
2. 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.
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. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(44):748–54. doi: 10.3238/arztebl.2014.0748.

6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032/053OL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_4/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf).
7. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2019. Version: Epi2021\_1.; 2022 doi: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001.
8. Taiho Europa GmbH. Eigene Berechnungen mit dem Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021\_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019; 2024.
9. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Ricke 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>.
10. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver 2017; 11(1):13–26. doi: 10.5009/gnl15568.
11. 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.
12. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=CF0E26F75479CD14E49B50E4753D5AEF.internet081?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=CF0E26F75479CD14E49B50E4753D5AEF.internet081?__blob=publicationFile).
13. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int 2019; 39 Suppl 1:19–31. doi: 10.1111/liv.14095.
14. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2020; 72(1):95–103. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
15. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol 2020; 73(1):170–85. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.007.
16. Rodrigues PM, Vogel A, Arrese M, Balderramo DC, Valle JW, Banales JM. Next-Generation Biomarkers for Cholangiocarcinoma. Cancers (Basel) 2021; 13(13). doi: 10.3390/cancers13133222.

17. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32(9):1111–26. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.012.
18. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2022. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Cleary JM, Raghavan S, Wu Q, Li YY, Spurr LF, Gupta HV et al. FGFR2 Extracellular Domain In-Frame Deletions Are Therapeutically Targetable Genomic Alterations That Function as Oncogenic Drivers in Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2021; 11(10):2488–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1669.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov* 2021; 11(2):326–39. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0766.
28. Abou-Alfa GK, Bibeau K, Schultz N, Yaqubie A, Millang B, Ren H et al. Effect of FGFR2 Alterations on Overall and Progression-Free Survival in Patients Receiving Systemic Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Target Oncol* 2022; 17(5):517–27. doi: 10.1007/s11523-022-00906-w.

29. Buckarma E, La Cruz G de, Truty M, Nagorney D, Cleary S, Kendrick M et al. Impact of FGFR2 gene fusions on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following curative intent resection. *HPB (Oxford)* 2022; 24(10):1748–56. doi: 10.1016/j.hpb.2022.05.1341.
30. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9(12):e115383. doi: 10.1371/journal.pone.0115383.
31. Shroff RT, Rearden J, Li A, Moran S, Shepherd SP, Lamarca A. Natural history of patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CCA) with FGFR2 gene fusion/rearrangement or wild-type (WT) FGFR2. *JCO* 2021; 39(15\_suppl):4089. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4089.
32. Rizzato M, Brignola S, Munari G, Gatti M, Dadduzio V, Borga C et al. Prognostic impact of FGFR2/3 alterations in patients with biliary tract cancers receiving systemic chemotherapy: the BITCOIN study. *Eur J Cancer* 2022; 166:165–75. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.013.
33. Borad MJ, Conner T, He L, Kazerooni R, Salimi T, Epstein RS. Real-world genomic testing, treatment, and outcomes in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions/rearrangements. *JCO* 2022; 40(16\_suppl):e16168-e16168. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e16168.
34. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(12):2169–76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0444.
35. Shroff RT, Avogadri F, Weng R, Li A, Dambkowski CL, Lamarca A. Natural history of patients with advanced cholangiocarcinoma and FGFR2 gene fusions/rearrangements. *JCO* 2022; 40(4\_suppl):391. doi: 10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.391.
36. Boerner T, Drill E, Pak LM, Nguyen B, Sigel CS, Doussot A et al. Genetic Determinants of Outcome in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2021; 74(3):1429–44. doi: 10.1002/hep.31829.
37. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatazis G et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45(8):1630–8. doi: 10.1016/j.humpath.2014.03.014.
38. 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.
39. 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. *The Lancet Oncology* 2020; 21(5):671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.

40. 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021; 6(10):803–15. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
41. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v28-v37. doi: 10.1093/annonc/mdw324.
42. 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* 2022. Verfügbar unter: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3>.
43. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). ICD-10-GM Version 2024: Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand 15.09.2023; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>.
44. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2):316–23. doi: 10.1111/liv.13954.
45. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-O-3 Zweite Revision Kapitel M Morphologie (800-999); 2020 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html).
46. Wittekind C, Hrsg. TNM - Klassifikation maligner Tumoren: Herausgegeben von Christian Wittekind; UICC Global Cancer Control. Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
47. Neumann O, Lehmann U, Bartels S, Pfarr N, Albrecht T, Ilm K et al. First proficiency testing for NGS-based and combined NGS- and FISH-based detection of FGFR2 fusions in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Pathol Clin Res* 2023. doi: 10.1002/cjp.2.308.
48. Piratae S, Tesana S, Jones MK, Brindley PJ, Loukas A, Lovas E et al. Molecular characterization of a tetraspanin from the human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(12):e1939. doi: 10.1371/journal.pntd.0001939.
49. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom; 2022 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC221\\_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Survival.pdf).
50. European Medicines Agency (EMA). Imfinzi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: (last updated 14.07.2023); 2023 [Stand: 15.03.2024].



Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf).

51. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
52. Maninet S, Chanbunlawat K. Fatigue in patients with cholangiocarcinoma: treat or wait-and-see. *BNJ* 2018; 4(2):120–2. doi: 10.33546/bnj.463.
53. Ziętańska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients* 2017; 9(10). doi: 10.3390/nu9101108.
54. Lan S-C, Lin Y-E, Chen S-C, Lin Y-F, Wang Y-J. Effects of acupressure on fatigue and depression in hepatocellular carcinoma patients treated with transcatheter arterial chemoembolization: a quasi-experimental study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:496485. doi: 10.1155/2015/496485.
55. Somjaivong B, Thanasilp S, Preechawong S, Sloan R. The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast Thailand. *Cancer Nurs* 2011; 34(6):434–42. doi: 10.1097/NCC.0b013e31820d0c3f.
56. Huang T-W, Lin C-C. The mediating effects of depression on sleep disturbance and fatigue: symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2009; 32(5):398–403. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181ac6248.
57. Sun V, Ferrell B, Juarez G, Wagman LD, Yen Y, Chung V. Symptom concerns and quality of life in hepatobiliary cancers. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35(3):E45-52. doi: 10.1188/08.ONF.E45-E52.
58. Lai Y-H, Shun S-C, Hsiao Y-L, Chiou J-F, Wei L-L, Tsai J-T et al. Fatigue experiences in hepatocellular carcinoma patients during six weeks of stereotactic radiotherapy. *Oncologist* 2007; 12(2):221–30. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296818/>.
59. Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(20). doi: 10.3390/cancers13205074.
60. Graf J, Stengel A. Psychological Burden and Psycho-Oncological Interventions for Patients With Hepatobiliary Cancers-A Systematic Review. *Front Psychol* 2021; 12:662777. doi: 10.3389/fpsyg.2021.662777.
61. Bibeau K, Bachini M, Lindley A, Barkey NM, Lindsey S. Exploring the diagnostic journey and life impact of patients with cholangiocarcinoma (CCA): Results from a large patient survey in the United States. *JCO* 2021; 39(3\_suppl):277. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.277.

62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers, Version 3.2023; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517>.
63. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves durvalumab for locally advanced or metastatic biliary tract cancer; 2022 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-locally-advanced-or-metastatic-biliary-tract-cancer#:~:text=FDA%20approves%20durvalumab%20for%20locally%20advanced%20or%20metastatic%20biliary%20tract%20cancer,-Share&>.
64. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information: TIBSOVO® (ivosidenib tablets), for oral use; Initial U.S. Approval: 2018; 2021 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/211192\\_s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211192_s008lbl.pdf).
65. European Medicines Agency (EMA). Tibsovo - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2024 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_de.pdf).
66. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Dezember 2023; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
67. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Stand: August 2023; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023602>.
68. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten, Stand: Februar 2024; 2024 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://pemazyre.eu/de/fachinformation>.

73. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Pemazyre; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_de.pdf).
74. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, Sanson M, Bridgewater J, Arkenau H-T et al. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: A Phase I Dose-Expansion Study. *Cancer Discov* 2022; 12(2):402–15. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0697.
75. 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.
76. 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. *The Lancet Oncology* 2021; 22(5):690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
77. Vienot A, Neuzillet C. Cholangiocarcinoma: the quest for a second-line systemic treatment. *Transl Cancer Res* 2019; 8(Suppl 3):S275-S288. doi: 10.21037/tcr.2018.10.05.
78. 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.
79. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. FOENIX-CCA2: A phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *JCO* 2020; 38(15\_suppl):108. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.108.
80. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Morizane C, Valle JW, Karasic TB et al. Abstract CT010: Primary results of phase 2 FOENIX-CCA2: The irreversible FGFR1-4 inhibitor futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 fusions/rearrangements. *Cancer Res* 2021; 81(13\_Supplement):CT010-CT010. doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT010.
81. 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.
82. Florio AA, Ferlay J, Znaor A, Ruggieri D, Alvarez CS, Laversanne M et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer* 2020; 126(11):2666–78. doi: 10.1002/cncr.32803.
83. Javle M, Lee S, Azad NS, Borad MJ, Kate Kelley R, Sivaraman S et al. Temporal Changes in Cholangiocarcinoma Incidence and Mortality in the United States from 2001 to 2017. *Oncologist* 2022; 27(10):874–83. doi: 10.1093/oncolo/oyac150.

84. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist* 2016; 21(5):594–9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
85. Robert Koch Institut. Bescheid zur Nutzung des Datensatzes des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021\_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019; 2022.
86. Statistisches Bundesamt (Destatis). 15. koordinierte Bevölkerungsvoraus-berechnung: Bevölkerungsentwicklung bis 2060: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2); 2022 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1705488726319#abreadcrumb>.
87. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245(5):755–62. doi: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
88. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Rose AM de, Vellone M, Clemente G et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 2010; 62(1):11–9. doi: 10.1007/s13304-010-0007-x.
89. 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>.
90. Walter T, Horgan AM, McNamara M, McKeever L, Min T, Hedley D et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2):329–35. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.003.
91. Takahara N, Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Saito K, Oyama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6):1093–102. doi: 10.1007/s10637-018-0670-1.
92. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1); 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf).
93. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, 2023; 2023 [Stand: 25.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->
94. Kim D, Konyn P, Cholankeril G, Bonham CA, Ahmed A. Trends in the Mortality of Biliary Tract Cancers Based on Their Anatomical Site in the United States From 2009 to 2018. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(5):1053–62. doi: 10.14309/ajg.0000000000001151.

95. Choi HS, Kang KM, Jeong BK, Jeong H, Lee YH, Ha IB et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1):85. doi: 10.1186/s13014-018-1024-z.
96. Möhring C, Feder J, Mohr RU, Sadeghlar F, Bartels A, Mahn R et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:717397. doi: 10.3389/fonc.2021.717397.
97. Koch C, Franzke C, Bechstein WO, Schnitzbauer AA, Filmann N, Vogl T et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion* 2020; 101(4):458–65. doi: 10.1159/000500894.
98. 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.
99. 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.
100. Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG et al. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(3):252–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000.
101. 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.
102. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota 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.
103. Gallegos Ruiz MI, Floor K, Rijmen F, Grünberg K, Rodriguez JA, Giaccone G. EGFR and K-ras mutation analysis in non-small cell lung cancer: comparison of paraffin embedded versus frozen specimens. *Cell Oncol* 2007; 29(3):257–64. doi: 10.1155/2007/568205.
104. Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, Shah RH, Benayed R, Syed A et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn* 2015; 17(3):251–64. doi: 10.1016/j.jmoldx.2014.12.006.
105. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23(6):703–13. doi: 10.1038/nm.4333.

106. Deng M, Ran P, Chen L, Wang Y, Yu Z, Cai K et al. Proteogenomic characterization of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2022. doi: 10.1002/hep.32624.
107. Lee H, Wang K, Johnson A, Jones DM, Ali SM, Elvin JA et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016; 69(5):403–8. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203394.
108. Montal R, Sia D, Montironi C, Leow WQ, Esteban-Fabrá R, Pinyol R et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 73(2):315–27. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8418904/pdf/nihms-1716172.pdf>.
109. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; o.A. [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Kontinuierlich, 1x täglich 20 mg	365 Tage	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	21-tägiger Zyklus: 1x täglich, 13,5 mg für 14 Tage, 7 Tage Therapiepause	17,38 Zyklen	14
Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; mg: Milligramm Quellen: (1, 2) Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Futibatinib wird als Monotherapie angewendet 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. Es handelt sich um eine kontinuierliche Therapie mit einer einmal täglichen Einnahme von 20 mg. Das entspricht fünf Tabletten à 4 mg. Pro Patient leiten sich 365 Behandlungstage im Jahr ab. mit Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie (1).

Wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben, wird nur Pemigatinib, nicht aber FOLFOX als geeignete zVT erachtet. Die zVT Pemigatinib ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Die empfohlene Dosis von Pemigatinib beträgt laut Fachinformation 13,5 mg oral, einmal täglich über 14 Tage eingenommen, gefolgt von sieben Tagen Therapiepause. Die Anzahl der Zyklen pro Patient hängt von dem Ansprechen der Patientin oder des Patienten ab. Die Behandlung soll laut Fachinformation so lange fortgesetzt werden, wie kein Nachweis für eine Progression der Erkrankung erbracht wird oder keine inakzeptable Toxizität auftritt (2).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie	Kontinuierlich <sup>a</sup> , 1x täglich 20 mg <sup>b</sup>	365 Tage



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	fortgeschritten ist.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	21-tägiger Zyklus: 1x täglich, 13,5 mg für 14 Tage, 7 Tage Therapiepause <sup>e</sup>	243 Tage
<p>a: Bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1)</p> <p>b: Dosismodifikationen bei Toxizität in der ersten Stufe auf 16 mg 1x täglich und der zweiten Stufe auf 12 mg 1x täglich sowie bei Hyperphosphatämie und schwerwiegender Netzhautablösung (1)</p> <p>c: Dosismodifikation bei Toxizität in der ersten Stufe auf 9 mg 1x täglich über 14 Tage, gefolgt von sieben Tagen Therapiepause und der zweiten Stufe auf 4,5 mg 1x täglich über 14 Tage, gefolgt von sieben Tagen Therapiepause sowie bei Hyperphosphatämie und schwerwiegender Netzhautablösung (2)</p> <p>Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; mg: Milligramm</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	365	20	1.825 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	243	13,5 mg	3.285 mg
Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; mg: Milligramm				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen des zu berücksichtigenden Arzneimittels und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Futibatinib ist laut Fachinformation eine kontinuierliche Therapie mit einer einmal täglichen Einnahme von 20 mg (5 Tabletten à 4 mg). Dementsprechend beträgt der Jahresverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Patient 1.825 Tabletten. Nach Angaben in der Fachinformation ist eine Dosisreduktion bei Toxizität in der ersten Stufe auf 16 mg 1x täglich und der zweiten Stufe auf 12 mg 1x täglich indiziert. Zudem sind Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie und seröser Netzhautablösung vorgesehen (1).

Die zVT Pemigatinib wird laut Fachinformation in einem 21-tägigen Zyklus (14 Tage Therapie, sieben Tage Therapiepause) mit einer empfohlenen Dosis von 13,5 mg täglich verabreicht. Damit ergeben sich bei einer Anzahl von 17,38 Zyklen pro Jahr 243 Tage, an denen Pemigatinib verabreicht wird. Dementsprechend beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 3.285 mg. Nach Angaben in der Fachinformation ist eine Dosisreduktion bei Toxizität in der ersten Stufe auf 9 mg 1x täglich oral über 14 Tage, gefolgt von sieben Tagen Therapiepause und der zweiten Stufe auf 4,5 oral über 14 Tage, gefolgt von sieben Tagen Therapiepause mg 1x täglich vorgesehen. Zudem sollen Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie und seröser Netzhautablösung vorgenommen werden (2).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Futibatinib	Lytgobi <sup>®</sup> , 4 mg, 21 Filmtabletten PZN 18757258: 2.971,72 € (AVP)	2.800,60 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 169,12 € <sup>b</sup> ]
	Lytgobi <sup>®</sup> , 4 mg, 28 Filmtabletten PZN 18757264: 2.971,72 € (AVP)	2.800,60 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 169,12 € <sup>b</sup> ]
	Lytgobi <sup>®</sup> , 4 mg, 35 Filmtabletten PZN 18757270: 2.971,72 € (AVP)	2.800,60 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 169,12 € <sup>b</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pemigatinib	Pemazyre <sup>®</sup> , 4,5 mg, 14 Filmtabletten PZN 16908606: 7.467,32 € (AVP)	7.042,16 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 423,17 € <sup>b</sup> ]
	Pemazyre <sup>®</sup> , 9 mg, 14 Filmtabletten PZN 16908629: 7.467,32 € (AVP)	7.042,16 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 423,17 € <sup>b</sup> ]
	Pemazyre <sup>®</sup> , 13,5 mg, 14 Filmtabletten PZN 16908658: 7.467,32 € (AVP)	7.042,16 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 423,17 € <sup>b</sup> ]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 Euro pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V (7 % vom ApU) Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: (3, 4)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in der Tabelle angegebenen Apothekenverkaufspreise berechnen sich wie folgt: Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV; (5)) wurde auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) nach § 2 Absatz 1 ein fixer Großhandelszuschlag von 0,73 Euro addiert. Der variable Großhandelszuschlag entfällt bei Futibatinib. Auf diesen Apothekeneinkaufspreis (AEP) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 %, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 Euro, ein Notdienstzuschlag von 0,21 Euro sowie ein Zuschlag von 0,20 Euro zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen berechnet. Zudem wurden gesetzliche Rabatte berücksichtigt (Apothekenrabatt 2,00 Euro und Herstellerrabatt 7 % vom ApU).

Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wurde anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert (3).

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV im Rahmen einer Behandlung mit Futibatinib anfallen, wurde ein AVP von 2.971,72 Euro veranschlagt (3). Die Veröffentlichung in der LAUER-TAXE® erfolgt zum 01.06.2024.

Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums sind für Futibatinib nicht zutreffend.

Für die zVT Pemigatinib wurden die Kosten mit dem in der LAUER-TAXE® (Stand: 15.03.2024) ausgewiesenen AVP berechnet (4) (Tabelle 3-19).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status EBM-Ziffer: 19453	1x vor Therapiebeginn	1x
		Augenärztliche Grundversorgung - Grundpauschale ab 60. Lebensjahr EBM-Ziffer: 06212 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer: 06220	1x vor Therapiebeginn, 6 Wochen danach und bei visuellen Symptomen jederzeit Abrechenbar 1x pro Quartal	4x
		Überwachung des Blut-Phosphatspiegels EBM-Ziffer 32197	1x pro Quartal	4x
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	1x vor Therapiebeginn	1x
		Augenärztliche Untersuchung EBM-Ziffer: 06212 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer: 06220	1x vor Therapiebeginn, dann alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit. Abrechenbar 1x pro Quartal	4x
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am	1x vor Therapiebeginn, dann alle 2 Monate	je 5x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		rechten Auge EBM-Ziffer: 06336 Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit	
		Überwachung des Blut-Phosphatspiegels EBM-Ziffer 32197	1x pro Quartal	4x
Abkürzung: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor Quellen: (1, 2)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Laut Fachinformation soll im ersten Jahr vor dem Therapiebeginn eine Bestimmung des FGFR2-Status erfolgen. Zudem ist eine augenärztliche Untersuchung einmal vor Therapiebeginn und sechs Wochen danach erforderlich, sowie jederzeit bei visuellen Problemen. Zudem wird eine Überwachung des Phosphatspiegels empfohlen. Bei allen Patientinnen und Patienten werden im Rahmen der Behandlung der Hyperphosphatämie diätetische Maßnahmen empfohlen, die die Phosphataufnahme einschränken. Eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, wenn der Serumphosphatspiegel  $\geq 5,5$  mg/dL liegt. Wenn der Serumphosphatspiegel  $> 7$  mg/dL ist, sollte eine phosphatsenkende Therapie eingeleitet oder intensiviert werden (1).

Für die zVT Pemigatinib soll in Jahr 1 vor Therapiebeginn eine Bestimmung des FGFR2-Status erfolgen. Zudem soll eine augenärztliche Untersuchung und eine optische Kohärenztomographie 1x vor Therapiebeginn und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Zudem wird eine Überwachung des Phosphatspiegels empfohlen (2).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Zu bewertendes Arzneimittel	
Bestimmung des FGFR2-Status Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer 19453	80,91
Augenärztliche Grundversorgung - Grundpauschale ab 60. Lebensjahr EBM-Ziffer: 06212	16,23
Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer: 06220	2,51
Überwachung des Phosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	10,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer 19453	80,91
Augenärztliche Grundversorgung -Grundpauschale ab 60. Lebensjahr EBM-Ziffer: 06212	16,23
Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer: 06220	2,51
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	48,21
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	48,21
Überwachung des Phosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	10,00
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen Quelle: (6)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Ermittlung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) mit dem Stand Q1/2024 herangezogen (6). Die bei der Behandlung mit Futibatinib erforderlichen, zusätzlichen GKV-Leistungen sind:



1. Bestimmung des *FGFR2*-Status: EBM-Ziffer 19453

Die molekulargenetische Analyse (EBM-Ziffer 19453) ist zur Identifikation des Mutationsstatus nötig (6). Eine umfassende molekulargenetische Untersuchung wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik des CCA generell empfohlen (7).

2. Augenärztliche Grundversorgung ab 60. Lebensjahr mit Zuschlag: EBM-Ziffern 06212 und 06220

Eine ophthalmologische Untersuchung ist zum Ausschluss seröser Netzhautablösungen laut Fachinformation erforderlich (1).

3. Überwachung des Phosphatspiegels: EBM-Ziffer: 32197

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils von Futibatinib ist eine Hyperphosphatämie erwartbar, aus der sich eine Überwachung des Phosphatspiegels ergibt. Spezifische Vorgaben für ein Zeitintervall gehen aus der Fachinformation nicht hervor (1).

Damit ergeben sich maximal zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 195,87 Euro (3).

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Pemigatinib sind bis auf die zusätzliche optische Kohärenztomographie für das rechte und linke Auge (EBM-Ziffern 06336 und 06337, je 6x in Jahr 1): EBM-Ziffern 06336 und 06337 identisch zu Futibatinib. Damit ergeben sich maximal zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 774,39 Euro (2, 3).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status EBM-Ziffer: 19453	80,91
		Augenärztliche Untersuchung EBM-Ziffer: 06212	64,92
		Zuschlag augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer 06220	10,04
		Überwachung des Phosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	40,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status EBM-Ziffer: 19453	80,91
		Augenärztliche Untersuchung EBM-Ziffer: 06212	64,92
		Zuschlag augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer 06220	10,04
		Optische Kohärenztomographie rechtes Auge EBM-Ziffer 06337	289,26
		Optische Kohärenztomographie linkes Auge EBM-Ziffer 06337	289,26
		Kontrolle des Phosphatspiegels EBM-Ziffer 32197	40,00
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor Quelle: (6)			

Aus der Fachinformation ergeben sich keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Futibatinib oder Pemigatinib anfallen und über die Routineversorgung der Patientenpopulationen hinausgehen (1, 2).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Futibatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	146.031,06	195,87	entfällt	146.226,93
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	122.231,74	774,39	entfällt	123.006,13
Abkürzung: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor					
Quelle: (3)					

In Tabelle 3-23 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT Pemigatinib dargestellt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr belaufen sich für die GKV für die kontinuierliche Therapie mit Futibatinib auf 146.031,06 Euro. Pro Tag werden 5 Tabletten à 4 mg eingenommen, das entspricht pro Jahr 1.825 Tabletten. Für Pemigatinib ergeben sich bei einer Anzahl von 17,38 Zyklen nach abgeschlossenen Preisverhandlungen im Rahmen des AMNOG Verfahrens pro Jahr Kosten in Höhe von 122.231,74 Euro. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr belaufen sich durchschnittlich auf 195,87 Euro für Futibatinib und auf 774,39 Euro für Pemigatinib. Insgesamt ergeben sich damit durchschnittliche Kosten pro Patient pro Jahr von 146.226,93 Euro für Futibatinib und auf 123.006,13 Euro für Pemigatinib (Tabelle 3-23).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### Derzeitige Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten

Wie in Kapitel 3.2.1.8 dargestellt, ist die derzeitige Versorgungssituation von vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement nicht zufriedenstellend, sodass weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet von Futibatinib besteht. Durch Futibatinib kann die Versorgungssituation der betroffenen Patientinnen und Patienten verbessert werden. Futibatinib kann durch die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit unterstützen, den gegenwärtig noch ungedeckten therapeutischen Bedarf von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zukünftig zu decken.

### Gegenanzeigen

Gemäß Fachinformation sind Patientinnen und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels nicht für die Behandlung mit Futibatinib geeignet (1).

### Therapieabbrüche

Für vorbehandeltem lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen

systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, liegen noch keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Futibatinib im deutschen Versorgungsalltag vor.

### **Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzen wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Durch die tägliche Gabe von Futibatinib ist anzunehmen, dass die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen wird. Lediglich in Ausnahmefällen beispielsweise im Fall einer Hospitalisierung der Patientin oder des Patienten würde eine stationäre Weiterbehandlung mit Futibatinib in Frage kommen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da neben Futibatinib aktuell noch eine weitere Substanz zur Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, in Deutschland zugelassen ist, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Futibatinib behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Zudem kann von weiteren Einführungen ausgegangen werden, wie z. B. von Ivosidenib. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zur Dosierung und zum Verbrauch wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen.

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 15.03.2024)

Die Informationen hinsichtlich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (1, 2). Die Angaben zur ärztlichen Honorierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand zum 2. Quartal 2024 entnommen (6).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023.  
Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten, Stand: Februar 2024; 2024 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://pemazyre.eu/de/fachinformation>.
3. Taiho Europa GmbH. Eigene Berechnungen zu Kosten in Kapitel 3.3, Modul 3; 2024.
4. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online 4.0: Pemazyre, Preise für 4,5 mg, 9 mg und 13,5 mg; 2024 [Stand: 26.03.2024]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. Bundesministeriums der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV); 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/>.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 2. Quartal 2024; 2024 [Stand: 04.04.2024]. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf).
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032/053OL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\_4/LL\_Hepatozellul%C3%A4res\_Karzinom\_und\_bili%C3%A4re\_Karzinome\_Langversion\_4.0.pdf.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Futibatinib entnommen (1):

#### **Anwendungsgebiet**

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.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Lytgobi-Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Das Vorhandensein von FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements muss vor Beginn der Lytgobi-Therapie durch einen geeigneten diagnostischen Test bestätigt werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Futibatinib, einmal täglich, oral eingenommen.

Wenn eine Dosis von Futibatinib um mehr als 12 Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Bei allen Patienten ist eine phosphatarme Diät empfohlen. Eine phosphatsenkende Therapie sollte begonnen werden, wenn der Serumphosphatspiegel  $\geq 5,5$  mg/dl ist. Wenn der

Serumphosphatspiegel > 7 mg/dl beträgt, sollte die Futibatinib-Dosis je nach Dauer und Schweregrad der Hyperphosphatämie entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 2). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zu einer Mineralisierung des Weichgewebes führen, einschließlich kutaner, vaskulärer und myokardialer Kalzifizierung (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Lytgobi-Behandlung beendet oder fällt der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich, sollten die phosphatsenkende Therapie und Diät beendet werden. Schwere Hypophosphatämie kann mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzversagen, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen.

### Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

#### *Gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken CYP3A/P-gp-Hemmern*

Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken CYP3A4/P-gp-Hemmern wie Itraconazol sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit, eine Reduktion der Futibatinib-Dosis auf die nächstniedrigere Stufe in Betracht gezogen werden.

#### *Gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit starken oder mittelstarken CYP3A4/P-gp-Induktoren wie Rifampicin sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Ist dies nicht möglich, sollte unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit, eine Erhöhung der Futibatinib-Dosis in Betracht gezogen werden.

### Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden. Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen von Futibatinib**

Dosis	Dosisreduktionsstufen	
	Erste	Zweite
20 mg, einmal täglich oral eingenommen	16 mg, einmal täglich oral eingenommen	12 mg, einmal täglich oral eingenommen

Die Behandlung muss dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 12 mg Futibatinib, einmal täglich eingenommen, nicht verträgt. Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie**

Nebenwirkung	Futibatinib-Dosisänderung
Phosphat im Serum	• Einleitung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche



Nebenwirkung	Futibatinib-Dosisänderung
$\geq 5,5$ mg/dl – $\leq 7$ mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Überwachung des Serumphosphatspiegels</li> <li>Futibatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden</li> </ul>
Phosphat im Serum $> 7$ mg/dl – $\leq 10$ mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung/Intensivierung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche Überwachung des Serumphosphats UND</li> <li>Reduzieren Sie die Futibatinib-Dosis um eine Dosisstufe: – Wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach Dosisreduktion auf <math>\leq 7,0</math> mg/dl sinkt, setzen Sie die Behandlung mit dieser verringerten Dosis fort. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nicht auf <math>\leq 7,0</math> mg/dl sinkt, reduzieren Sie die Futibatinib-Dosis um eine Dosisstufe weiter</li> <li>– Sinkt der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach der zweiten Dosisreduktion nicht auf <math>\leq 7,0</math> mg/dl, setzen Sie die Futibatinib-Behandlung aus bis der Serumphosphatspiegel <math>\leq 7,0</math> mg/dl ist. Setzen sie dann die Behandlung mit der vor dem Aussetzen verwendeten Dosis fort.</li> </ul> </li> </ul>
Phosphat im Serum $> 10$ mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einleitung/Intensivierung einer phosphatsenkenden Therapie und wöchentliche Überwachung des Serumphosphats UND</li> <li>Aussetzen von Futibatinib, bis der Serumphosphatspiegel <math>\leq 7,0</math> mg/dl ist, dann Futibatinib in einer Dosisreduktionsstufe wieder aufnehmen</li> <li>Setzen Sie Futibatinib dauerhaft ab, wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach 2 Dosisabbrechungen und -reduktionen nicht <math>\leq 7,0</math> mg/dl ist</li> </ul>

Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung**

Nebenwirkung	Futibatinib-Dosisänderung
Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beibehaltung der aktuellen Futibatinib-Dosis. Eine Überwachung sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben durchgeföhrt werden.</li> </ul>
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder $\leq 3$ Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Futibatinib absetzen. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte die Behandlung mit Futibatinib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden.</li> <li>Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatinib in Betracht gezogen werden.</li> </ul>
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder $> 3$ Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Futibatinib absetzen bis zum Abklingen. Bei einer Verbesserung in einer nachfolgenden Untersuchung kann die Behandlung mit Futibatinib in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden.</li> <li>Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatinib in Betracht gezogen werden.</li> </ul>
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Je nach klinischem Zustand sollte ein dauerhaftes Absetzen von Futibatinib in Betracht gezogen werden.</li> </ul>

Dosisänderungen bei sonstigen Nebenwirkungen finden Sie in Tabelle 4.

**Tabelle 4: Dosisänderungen bei sonstigen Nebenwirkungen**

Sonstige Nebenwirkungen	Grad 3 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Futibatinib absetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgeht, dann Wiederaufnahme von Futibatinib: <ul style="list-style-type: none"> <li>für hämatologische Toxizitäten, die innerhalb von 1 Woche abklingen, in der Dosis vor der Unterbrechung.</li> <li>für andere Nebenwirkungen eine Dosisstufe niedriger.</li> </ul> </li> </ul>
	Grad 4 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Futibatinib dauerhaft absetzen.</li> </ul>

<sup>a</sup> Schweregrad gemäß der Definition des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE Version 4.03).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Personen*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung [Kreatinin-Clearance ( $Cl_{Kr}$ ) 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt] ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ( $Cl_{Kr} < 30$  ml/min) oder Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die eine intermittierende Hämodialyse erhalten, liegen keine Daten vor. Es kann daher keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit Beeinträchtigung der Leber*

Bei der Verabreichung von Futibatinib an Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A), mittelschwerer (Child-Pugh-Stadium B) oder schwerer (Child-Pugh-Stadium C) Beeinträchtigung der Leber ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es liegen jedoch keine Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Futibatinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Lytgobi ist für die orale Einnahme bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt werden, um sicherzustellen, dass die volle Dosis eingenommen wird.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Futibatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zu einer Mineralisierung des Weichgewebes führen, einschließlich kutaner, vaskulärer und myokardialer Kalzifizierung, Anämie, Hyperparathyreoidismus und Hypokalzämie, die Muskelkrämpfe, eine Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmien hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Empfehlungen für das Management der Hyperphosphatämie umfassen eine diätetische Phosphatrestriktion, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung (siehe Abschnitt 4.2).

Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 83,4 % der Patienten während der Behandlung mit Futibatinib angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

### Seröse Netzhautablösung

Futibatinib kann eine seröse Netzhautablösung verursachen, die mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflocken oder Photopsie einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig stark beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Eine augenärztliche Untersuchung sollte vor Beginn der Therapie, 6 Wochen danach und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Durchführung der klinischen Studie gab es keine routinemäßige Überwachung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (OCT), zur Erkennung asymptomatischer seröser Netzhautablösungen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Futibatinib nicht bekannt.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen medizinischen Augenerkrankungen, wie z. B. Erkrankungen der Retina, unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makula-/Netzhautdegeneration, diabetische Retinopathie und frühere Netzhautablösungen, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

### Trockenes Auge

Futibatinib kann ein trockenes Auge verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okuläre Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung eines trockenen Auges anwenden.

### Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie (siehe Abschnitt 5.3) kann Futibatinib bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus

schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden.

Gebärfähigen Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Futibatinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Lytgobi und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, weiter sollte eine Barrieremethode als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.6). Um eine Schwangerschaft auszuschließen, sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

#### Kombination mit starken CYP3A/P-gp-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/P-gp-Hemmern sollte vermieden werden, da sie die Futibatinib-Plasmakonzentration erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren sollte vermieden werden, da sie die Futibatinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Lactose

Lytgobi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf Futibatinib

##### CYP3A/P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer 200-mg-Dosen Itraconazol, eines starken CYP3A/P-gp-Hemmers, erhöhte die  $C_{max}$  von Futibatinib um 51 % und die AUC um 41 % nach einer einzelnen oralen Dosis von 20 mg Futibatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A/P-gp-Hemmern (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) kann die Plasmakonzentration von Futibatinib erhöhen und sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, ist eine Reduktion der Futibatinib-Dosis auf die nächstniedrigere Dosisstufe auf der Grundlage der beobachteten Verträglichkeit in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### CYP3A/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer 600-mg-Dosen Rifampin, eines starken CYP3A/P-gp-Induktors, verringerte die  $C_{\max}$  von Futibatinib um 53 % und die AUC um 64 % nach einer einzelnen oralen Dosis von 20 mg Futibatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken und mittelstarken CYP3A/P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Rifampin) kann die Plasmakonzentration von Futibatinib verringern und sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, ist unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit eine Erhöhung der Futibatinib-Dosis zu erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Protonenpumpenhemmer

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Futibatinib mit Lansoprazol (einem Protonenpumpenhemmer) an gesunde Probanden betrug das geometrische Mittel für  $C_{\max}$  und AUC 108 % bzw. 105 % des Wertes für eine alleinige Verabreichung von Futibatinib. Die gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenhemmer (Lansoprazol) führte zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Futibatinib-Exposition.

### Einfluss von Futibatinib auf andere Arzneimittel

#### Wirkung von Futibatinib auf ein CYP3A-Substrat

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Futibatinib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) an gesunde Probanden betrug das geometrische Mittel für  $C_{\max}$  und AUC 95 % bzw. 91 % des Wertes für Midazolam allein. Die gleichzeitige Verabreichung von Futibatinib hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Midazolam-Exposition.

#### Wirkung von Futibatinib auf P-gp- und BCRP-Substrate

*In vitro* hemmt Futibatinib P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit einem P-gp- (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) oder einem BCRP-Substrat (z. B. Rosuvastatin) kann die jeweilige Exposition erhöhen.

#### Wirkung von Futibatinib auf CYP1A2-Substrate

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Futibatinib das Potenzial zur Induktion von CYP1A2 hat. Die gleichzeitige Anwendung von Futibatinib mit sensitiven CYP1A2-Substraten (z. B. Olanzapin, Theophyllin) kann die jeweilige Exposition verringern und daher möglicherweise deren Aktivität beeinflussen.

### Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Futibatinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Verhütungsmitteln verringern kann. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung mit LytgoBi und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lytgobi und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da die Wirkung von Futibatinib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Futibatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Lytgobi darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frauen rechtfertigt das mögliche Risiko für den Fetus.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Futibatinib bzw. dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lytgobi und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Futibatinib auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Fertilitätsstudien wurden mit Futibatinib nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf der Pharmakologie von Futibatinib kann eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Futibatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Lytgobi Ermüdung oder Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

## **Überdosierung**

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Futibatinib vor.

## **Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Fachinformation gilt für Futibatiniib (1):

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (1)

Gemäß Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Fachinformation gilt für Futibatiniib:

**Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (1).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen sind für den sicheren und wirksamen Einsatz von Futibatinib benannt worden:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (1):

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung). (1)

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Futibatinib ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Da es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 handelt, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen bis 10/2027 abschließen: Phase-II-Studie mit Futibatinib in einer Anfangsdosis von 20 mg täglich (Arm A) bzw. 16 mg täglich (Arm B) (1).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-24 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von Futibatinib in Tabelle 3-25. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind nicht erforderlich (2).

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Seröse Netzhautablösungen
Wichtige potenzielle Risiken	Embryofetale Toxizität/Teratogenität
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Seröse Netzhautablösungen	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b>            Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8            Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4            Angaben zur Dosismodifikation in der Fachinformation Abschnitt 4.2            Empfehlung zu routinemäßigen Augenuntersuchungen in der Fachinformation Abschnitt 4.2 und Gebrauchsinformation Abschnitte 2            Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Embryofetale Toxizität/Teratogenität	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b>            Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6, 5.3            Gebrauchsinformation Abschnitt 2            Empfehlung für Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung Fachinformation Abschnitt 4.4            Empfehlung zur Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis in Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.            Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Behandlung muss dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 12 mg Futibatib, einmal täglich eingenommen, nicht verträgt. Für das Absetzen der Therapie (Tabelle 2 in der Fachinformation) bei Hyperphosphatämie gilt (1):

Nebenwirkung	Futibatib-Dosisänderung
Phosphat im Serum > 10 mg/dl	[...] Setzen Sie Futibatib dauerhaft ab, wenn der Serumphosphatspiegel innerhalb von 2 Wochen nach 2 Dosisabbrechungen und -reduktionen nicht $\leq 7,0$ mg/dl ist

Für das Absetzen der Therapie bei seröser Netzhautablösung gilt (1):

Nebenwirkung	Änderung der Futibatib-Dosis
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder $\leq 3$ Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	Futibatib absetzen. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte die Behandlung mit Futibatib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatib in Betracht gezogen werden.
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder $> 3$ Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	Futibatib absetzen bis zum Abklingen. Bei einer Verbesserung in einer nachfolgenden Untersuchung kann die Behandlung mit Futibatib in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten oder Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung des Untersuchungsergebnisses sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Futibatib in Betracht gezogen werden.
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	Je nach klinischem Zustand sollte ein dauerhaftes Absetzen von Futibatib in Betracht gezogen werden.

Für das Absetzen der Therapie (Tabelle 4 in der Fachinformation) bei sonstigen Nebenwirkungen gilt (1):

Sonstige Nebenwirkungen	Grad 3 <sup>a</sup>	Futibatinib absetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgeht, dann Wiederaufnahme von Futibatinib: – für hämatologische Toxizitäten, die innerhalb von 1 Woche abklingen, in der Dosis vor der Unterbrechung. – für andere Nebenwirkungen eine Dosisstufe niedriger.
	Grad 4 <sup>a</sup>	Futibatinib dauerhaft absetzen.

<sup>a</sup> Schweregrad gemäß der Definition des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE Version 4.03).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde:

- European Commission (EC). Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2023 (1)
- Risk Management Plan (1, 2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Commission (EC). Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1741.htm>.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Futibatinib; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status	Das Vorhandensein von <i>FGFR2</i> -Genfusionen oder -Rearrangements muss vor Beginn der Lytgobi-Therapie durch einen geeigneten diagnostischen Test bestätigt werden.	ja
2	Augenärztliche Untersuchung	Eine augenärztliche Untersuchung sollte vor Beginn der Therapie, 6 Wochen danach und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).	ja
3	Serumphosphat Spiegel	Überwachung des Serumphosphat Spiegels	Bei Hyperphosphatämie

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 07/2023 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Die in Tabelle 3-26 genannte ärztliche Leistung wird in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM Stand: 2. Quartal 2024 (2)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023.  
Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 2. Quartal 2024; 2024 [Stand: 04.04.2024]. Verfügbar unter:  
[https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf).