



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-193-z Futibatinib

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

Futibatinib

[fortgeschrittenes Cholangiokarzinom, vorbehandelt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht zutreffend

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab: Beschluss am 19. Januar 2023
- Pemigatinib: Beschluss am 7. Oktober 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews eingeschlossen.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews eingeschlossen.

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Methodische Anmerkungen

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

Empfehlungen

Targeted therapy and immunotherapy

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

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

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

Recommendations

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

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

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

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

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

Recommendations

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations

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

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

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

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

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

AWMF, 2023 [2,3]

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.5.4.2 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Y



700. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017. 357(6349): p. 409-413., <https://science.sciencemag.org/content/sci/357/6349/409.full.pdf>
701. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1500596?articleTools=true>
702. Goeppert, B., Roessler, S., Renner, M., Singer, S., Mehrabi, A., Vogel, M. N., et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 2019. 120(1): p. 109-114., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416_2018_Article_199.pdf
703. Kato, M., Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367139>
704. Jain, Apurva, Borad, Mitesh J., Kelley, Robin Kate, Wang, Ying, Abdel-Wahab, Reham, Meric-Bernstam, Funda, et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology*, 2018. p. 1-12., <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.17.00080>
705. Sia, D., Losic, B., Moeni, A., Cabellos, L., Hao, K., Revill, K., et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 6087., <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/466290/761442/ncomms7087.pdf>
706. Mazzaferro, V., El-Rayes, B. F., Droz Dit Busset, M., Cotsoglou, C., Harris, W. P., Damjanov, N., et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 2019. 120(2): p. 165-171., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416_2018_Article_334.pdf
707. Bahleda, R., Italiano, A., Hierro, C., Mita, A., Cervantes, A., Chan, N., et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(16): p. 4888-4897., <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/16/4888.full.pdf>
708. Cocco, E., Scaltriti, M., Drilon, A., NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. 15(12): p. 731-747., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419506/pdf/nihms-1016874.pdf>
709. Solomon, J. P., Linkov, I., Rosado, A., Mullaney, K., Rosen, E. Y., Frosina, D., et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375766>
710. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V., Jones, D. M., et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*, 2014. 19(3): p. 235-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist_13352.pdf
711. Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 2018. 378(8): p. 731-739., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1714448?articleTools=true>
712. Oh, D. Y., Bang, Y. J., HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548601>
713. Neyaz, A., Husain, N., Gupta, S., Kumari, S., Arora, A., Awasthi, N. P., et al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol*, 2018. 9(1): p. 111-125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848045/pdf/jgo-09-01-111.pdf>
714. Javle, M., Churi, C., Kang, H. C., Shroff, R., Janku, F., Surapaneni, R., et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*, 2015. 8: p. 58., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045_2015_Article_155.pdf
715. Czink, E., Heining, C., Weber, T. F., Lasitschka, F., Schemmer, P., Schirmacher, P., et al. [Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer]. *Z Gastroenterol*, 2016. 54(5): p. 426-30., <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-103498>
716. Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J. Y., et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*, 2015. 373(8): p. 726-36., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502309?articleTools=true>
717. Salama, A. K. S., Li, S. L., Macrae, E. R., Park, J. I., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E/K mutations: Results from the molecular analysis for therapy choice (MATCH) Arm H.. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15): <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15.2152> [https://WOS:000487345804592]
718. Lavingia, V., Fakih, M., Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol*, 2016. 7(6): p. E98-e102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177579/pdf/jgo-07-06-E98.pdf>
719. Kocsis, J., Ároksszállási, A., András, C., Balogh, I., Béres, E., Déri, J., et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronous new liver lesion. *J Gastrointest Oncol*, 2017. 8(2): p. E32-e38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401859/pdf/jgo-08-02-E32.pdf>
720. Bunyatov, T., Zhao, A., Kovalenko, J., Gurmikov, B., Vishnevsky, V., Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol*, 2019. 10(4): p. 815-820., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657318/pdf/jgo-10-04-815.pdf>
721. Abou-Alfa, Ghassan K., Macarulla, Teresa, Javle, Milind M., Kelley, Robin K., Lubner, Sam J., Adeva, Jorge, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(6): p. 796-807.

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 19.07.2023

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 19.07.2023

verwendete Suchfilter:

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 20.07.2023

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

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

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

Referenzen

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

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

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