

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pemigatinib (Pemazyre®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene 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: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	53
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	70
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	73
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	74
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	84
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	84
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	87
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	90
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	99
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	103
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	116
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung des CCA	21
Tabelle 3-2: 5-Jahres Überlebensrate von biliären Karzinomen	22
Tabelle 3-3: Klassifikation des CCAs in 4 Cluster auf der Grundlage von Genom- und Transkriptionsanalyse.....	25
Tabelle 3-4: Diagnostische Verfahren und Staging des CCA.....	30
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation – Karzinome der intrahepatischen, perihilären und distalen Gallengänge	32
Tabelle 3-6: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge, perihiläre Karzinome und Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge.....	33
Tabelle 3-7: Anteil der CCA-Patienten mit 2L-Chemotherapie und prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben nach 1L-Therapie	44
Tabelle 3-8: Daten aus retrospektiven Analysen zur Wirksamkeit der 2L-Chemotherapie bei fortgeschrittenen biliären Karzinomen	46
Tabelle 3-9: Altersstandardisierte (Weltbevölkerung) Gesamtmortalitätsraten von intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) pro 100.000 Personenjahre (Männer und Frauen) in ausgewählten europäischen Ländern und der Europäischen Union um 2002 (2000-2004), 2007 (2005-2009) und 2012, und die entsprechenden prozentualen Veränderungen der Raten.....	50
Tabelle 3-10: Charakteristika der CCA Patienten nach Daten des RKI	54
Tabelle 3-11: Epidemiologische Kennzahlen des RKI und GEKID	58
Tabelle 3-12: Übersicht des Anteils an <i>FGFR2</i> -Fusionen und <i>FGFR2</i> -Rearrangements im CCA.....	65
Tabelle 3-13: Berechnung der Fallzahlen im relevanten Anwendungsgebiet.....	68
Tabelle 3-14: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz zwischen 2021-2025	69
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	71
Tabelle 3-16: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation.....	71
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	73
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	96
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	97
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisreduktionsstufen	104
Tabelle 3-27: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie.....	104
Tabelle 3-28: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung.....	105
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Einteilung des Cholangiokarzinoms (CCA)	17
Abbildung 3-2: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Leber und Gallengänge nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C22+C24. Deutschland 2015-2016.	22
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016	23
Abbildung 3-4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015-2016.	23
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurven des medianen Überlebens (OS) von CCA-Patienten mit FGFR-Signalweg Veränderungen mit anti-FGFR-Therapie (n = 20) und ohne anti-FGFR-Therapie (n = 34).	26
Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Kurven des medianen Überlebens (OS) von CCA-Patienten mit oder ohne <i>FGFR</i> -Veränderungen.....	27
Abbildung 3-7: Therapiealgorithmus von malignen biliären Karzinomen nach DGHO	37
Abbildung 3-8: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV gemäß DGHO.	38
Abbildung 3-9: OS entsprechend der Lokalisation des Primärtumors.....	45
Abbildung 3-10: Inzidenz-basierte Mortalität in den USA	48
Abbildung 3-11: Mortalitätsraten in Deutschland 1998-2015	51
Abbildung 3-12: Kaplan-Meier Kurven stratifiziert entsprechend der 8. Edition des AJCC ..	52
Abbildung 3-13: Inzidenzrate des iCCA und eCCA in Deutschland zwischen 2001 und 2014.	55
Abbildung 3-14: Fallzahlen des Cholangiokarzinoms (C22.1) zwischen 2012 und 2016 nach Daten des RKI.....	56
Abbildung 3-15: Fallzahlen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (iCCA) nach Diagnosecode zwischen 2012 und 2016 nach Daten des RKI.	56
Abbildung 3-16: Altersstandardisierte Inzidenzrate des iCCA im zeitlichen Verlauf.....	57
Abbildung 3-17: Neuerkrankungen und Todesfälle des iCCA im zeitlichen Verlauf.	58
Abbildung 3-18: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz des iCCA.	59
Abbildung 3-19: Fallzahlen des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (eCCA) zwischen 2012 und 2016 nach Diagnosecode C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) und C24.0 (Extrahepatischer Gallengang) aus Daten des RKI.....	60
Abbildung 3-20: Altersstandardisierte Inzidenzrate des eCCA im zeitlichen Verlauf.	61
Abbildung 3-21: Neuerkrankungen und Todesfälle des eCCA im zeitlichen Verlauf	62
Abbildung 3-22: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz des eCCA.....	62
Abbildung 3-23: Altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	First-line
2L	Second-line
5-FU	5-Fluoruracil
AAPC	Average annual percentage changes
AJCC	American Joint Committee on Cancer
<i>ARID1A</i>	AT-rich interactive domain-containing protein 1A gene
AKT1	Protein Kinase B
ASC	Active symptome control
BAP1	BRCA associated protein 1
<i>BRCA1/2</i>	Gene encoding Breast cancer type 1/2 susceptibility protein
BSC	Best supportive care
CCA	Cholangiokarzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
<i>CTNFB1</i>	Catenin beta 1 protein gene
DCR	Disease Control Rate
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DoR	Duration of Response
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative of Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
<i>ERBB2</i>	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2 gene
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio -Pankreatikographie
ESRD	Terminale Nierenerkrankung
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

EU	Europäische Union
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy for hepatobiliary cancer
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
<i>FGFR</i>	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
<i>FGFR2</i>	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
FOLFIRI	Chemotherapieregime aus 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	Chemotherapieregime aus 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin
GA	Genomische Aberration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GEMCIS	Gemcitabine + Cisplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology
IDH	Isocitrate dehydrogenase
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mBT	Maligne biliäre Tumore
MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NB	Nicht berichtet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT	Optische Kohärenztomographie
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)

OS2	Gesamtüberleben ab Beginn der Zweilinien-Therapie
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Progressive Erkrankung
PD-1	Programmed cell death protein 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert-Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen
TP53	Tumor protein 53 tumor suppressor gene
UICC	Union for International Cancer Control
<i>WNT5B</i>	Wnt family 5B gene
XELOX	Chemotherapieregime aus Oxaliplatin + Capecitabine
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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.

Pemigatinib (Pemazyre®) ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (*FGFR2*) - Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist [1].

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Pemigatinib im Jahr 2018 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Indikation biliäres Karzinom den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten [2]. Der Orphan Drug Status wurde in der „Positive Opinion“ durch das zuständige Komitee der EMA und mit der Zulassung bestätigt [3, 4]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, ausgenommen bei Arzneimitteln bei denen der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Für Pemigatinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien festgestellt.

Für Pemigatinib liegt im relevanten Anwendungsgebiet die Zulassungsstudie FIGHT-202 vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Monotherapie-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, inoperablen Cholangiokarzinom, welches nach mindestens einer systemischen Therapielinie fortgeschritten ist und entweder eine *FGFR2*-Translokation, eine andere *FGF/FGFR*-Veränderung oder negativ für eine *FGF/FGFR*-Veränderung ist, untersucht. Die Patienten wurden entsprechend ihres *FGF/FGFR*-Status einer der drei folgenden Kohorten zugewiesen:

- Kohorte A: *FGFR2*-Translokation (n = 107)
- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderung (n = 20)
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderung (n = 18)

Die Einteilung in die Kohorten basierte auf zentralen Genomanalysen. Die Ergebnisse wurden für alle Probanden durch ein zentrales Genomlabor mittels DNA-Sequenzierung (Next Generation Sequencing) bestätigt und erlaubte die Einteilung der Patienten zu den Kohorten [5].

Die Patienten wurden einmal täglich mit Pemigatinib 13,5 mg, oral in einem Zyklus von 21 Tagen behandelt. Dieser Zyklus umfasste eine 2-wöchige Behandlung gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Es wurde erwartet, dass die Studienteilnahme im Durchschnitt etwa 6 Monate pro Proband beträgt [5].

Für die Wirksamkeitsbeurteilung wurde als primärer Endpunkt die Objective Response Rate (ORR) bei den Probanden der Kohorte A basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien definiert. Die ORR wurde zum Zeitpunkt des Screenings, jeden zweiten Zyklus für die ersten 4 Zyklen (alle 6 Wochen) und dann jeden folgenden dritten Zyklus (alle 9 Wochen) sowie zum Ende der Behandlung bestimmt. Die ORR war definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen ($\geq 30\%$

Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 Kriterien zeigten. Das Ansprechen des Tumors und das Ansprechen der Erkrankung wurde zu jedem Zeitpunkt durch ein unabhängiges Prüfkomitee nach den RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es wurde im Voraus festgelegt, dass das Studienergebnis als positiv betrachtet wird, wenn die Untergrenze des 95 % KI für ORR 15 % übersteigt. Als sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Duration of Response (DoR), das Gesamtüberleben (OS, Overall Survival), Progressions-freies Überleben (PFS), Disease Control Rate (DCR) und ORR in Probanden der Kohorte B und C sowie die Sicherheit und Verträglichkeit definiert [5].

Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der beobachteten Frequenz, Dauer und Schwere von unerwünschten Ereignissen, körperliche Untersuchungen, Veränderungen von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen (EKGs) erhoben. Zudem wurden Blut- und Urinproben evaluiert. Die Probanden wurden für 30 (+5 Tage) Tage nach Einnahme des letzten Studienmedikamentes nachbeobachtet [5].

Derzeitige Behandlungsempfehlung

Für CCA-Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach mindestens einer Therapielinie rezidiert oder refraktär sind, ist bisher keine Standardtherapie etabliert, da eine adäquate Evidenz zur Wirksamkeit/Sicherheit aus RCTs nicht vorliegt [6, 7]. Es werden daher in den aktuellen nationalen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und den europäischen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) keine spezifischen second-line Therapieregime empfohlen [6, 7].

Von der DGHO wird empfohlen, die Therapie individuell unter Berücksichtigung der patienten- und tumorspezifischen Faktoren und unter Einbeziehung der jeweiligen Patientenpräferenz zu gestalten. Die Teilnahme an klinischen Studien wird für diese Patienten, wann immer möglich, empfohlen. Dazu sollte ein molekulares Profiling für eine zielgerichtete Therapie durchgeführt werden, da in der MOSCATO-01 Studie das gehäufte Auftreten von genetischen Alterationen nachgewiesen werden konnte – darunter *FGFR2*- und *NTRK*-Fusionen und *BRCA1/2* Mutationen –, welche die potentielle Teilnahme an zielgerichteten Therapien ermöglichen [6]. Generell besteht laut Leitlinie der DGHO in der Zweitlinie bei fitten Patienten die Option einer (off-label) systemischen Chemotherapie als Monotherapie (5-Fluoruracil [5-FU]/Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien aus 5-FU oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin, aber auch in Kombination mit Docetaxel und Mitomycin; keine der Therapieregime wird aufgrund der unzureichenden Datenlage empfohlen. Lokoregionale Therapien stellen generell auch eine Behandlungsoption beim CCA dar, sind aber nur bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung indiziert. Die DGHO empfiehlt diese Therapien daher maximal als optionale Ergänzung je nach jeweiliger Tumorlokalisation und Gesamtsituation sowie in Abhängigkeit der Expertise des jeweiligen behandelnden Zentrums [6].

Insgesamt ergibt sich für CCA-Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die rezidiert oder refraktär sind, ausdrücklich die Empfehlung der Teilnahme an einer Studie [6]. Da es sich beim CCA um eine seltene Erkrankung handelt, und in dem Anwendungsgebiet keine Standardtherapie etabliert ist sowie die Lebenserwartung nach Diagnose mit weniger als 12 Monaten sehr gering ist, wurde von Incyte ein einarmiges Studiendesign ohne Kontrollgruppe in der pivotalen Studie FIGHT-202 gewählt [5]. Aufgrund der fehlenden Standardtherapie und auch wegen der Seltenheit der Erkrankung ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA ein einarmiges Design akzeptabel [8, 9].

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Pemigatinib im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements, welche nach mindestens einer systemischen Therapie rezidiert oder refraktär sind, hat am 12. August 2020 stattgefunden. Die Vorgangsnummer lautet: 2020-B-153 [10].

Bei Pemigatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [2, 3]. Basierend hierauf gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden auf der Basis der Zulassungsstudien ermittelt.

Unabhängig vom Orphan Drug Status wurde für Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet auf Nachfrage von Incyte die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA bestimmt.

Der G-BA hat als zVT die Behandlung wie folgt festgelegt:

- „Best supportive care“

Von der Geschäftsstelle wird ausgeführt, dass die Bezeichnung Best supportive care (BSC) die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität umfasst. Außerdem wird erläutert, dass im Rahmen einer Studie auch anti-neoplastische Therapien im Rahmen der Definition einer BSC als sachgerecht erachtet werden; notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainagen der Gallenwege) bleiben davon unberührt. Von der Geschäftsstelle wird weiterhin spezifiziert, dass die Strahlentherapie nicht Bestandteil der zVT ist, der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt [10].

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 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.

Der medizinische Zusatznutzen für Pemigatinib gilt im relevanten Anwendungsgebiet als belegt, da es sich um ein Orphan Drug handelt [2, 3]. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden basierend auf den Zulassungsstudien festgestellt. Für Pemigatinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens für Pemigatinib zu bestimmen, wird die Zulassungsstudie FIGHT-202 herangezogen [5]. Da es sich hierbei um eine einarmige Studie ohne Kontrollpopulation handelt, werden für den klinischen Vergleich historische Kontrolldaten im Anwendungsgebiet von Pemigatinib herangezogen, die von Jain et al. 2018 veröffentlicht wurden [11].

Von Jain et al. 2018 wurde das Gesamtüberleben von erwachsenen Patienten mit biliärem Karzinom mit *FGFR*-Veränderung (*FGFR* GA) vs. negativ für *FGFR* GA untersucht, die sich einer oder mehreren Therapien zur Behandlung des Krebses unterzogen. Laut Angaben von Jain et al. 2018 erhielten 90,5 % der Patienten eine Chemotherapie, 28,4 % eine Bestrahlung, 43,2 % eine Operation und 38 % eine anti-*FGFR* Therapie im Rahmen von klinischen Studien [11]. Ausgenommen der anti-*FGFR*-Therapie handelt es sich damit um Behandlungsformen, die nach Vorgaben des G-BA unter den Begriff best supportive care fallen [10].

Im Beratungsgespräch wurde von der Geschäftsstelle ausgeführt, dass experimentelle Therapien nicht als zVT herangezogen werden können [10].

Von Jain et al. 2018 wurden Subgruppen-Analysen der Population mit *FGFR* GA nach Standardtherapie vs. (experimenteller) anti-*FGFR*-Therapie durchgeführt [11]. Diese Analysen werden für den Vergleich mit der Studienpopulation aus der Studie FIGHT-202 herangezogen, da sie den Vorgaben des G-BA mit BSC als zVT entsprechen [10].

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 Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Pemigatinib als Orphan Drug von 2018, der Positive Opinion und des CHMP Assessment Reports der EMA, der Fachinformation sowie aus der Zulassungsstudie FIGHT-202 zu Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet. Weiterhin wurden Informationen aus dem SGB V, der Verfahrensordnung des G-BA sowie die Angaben im Beratungsgespräch herangezogen.

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. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

2. European Medicines Agency Orphan designation Pemigatinib for the treatment of biliary tract cancer URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2066-public-summary-opinion-orphan-designation-pemigatinib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf, [Aufgerufen am: 10.06.2020]. 2018

3. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation) - PEMAZYRE URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pemazyre_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP assessment Report Pemazyre (Pemigatinib) [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

5. Incyte Biosciences, Clinical Study Protocol FIGHT-202 - Amendment 6; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202) [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019

6. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Sinn, M., Arnold, D., Borner, M. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019

7. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v28-v37.

8. European Medicines Agency, GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2020]. 2006

9. European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2020]. 2018

10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-153 [Aufgerufen am: 30.10. 2020]. 2020

11. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018(2): 1-12.

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.

Das Cholangiokarzinom (CCA, Gallengangkarzinom) beschreibt eine heterogene Gruppe von epithelialen Neoplasien der Gallengänge [1, 2]. Entsprechend der anatomischen Lokalisation wird das CCA diagnostisch unterschieden in das parenchymatöse (intrahepatische CCA, iCCA), das perihiläre (pCCA, Klatskin-Tumor) und das distale CCA (dCCA), welches unterhalb des Zystikusabgangs vorliegt [3] (siehe Abbildung 3-1). Das pCCA und dCCA werden als extrahepatischen CCA (eCCA) zusammengefasst bezeichnet.

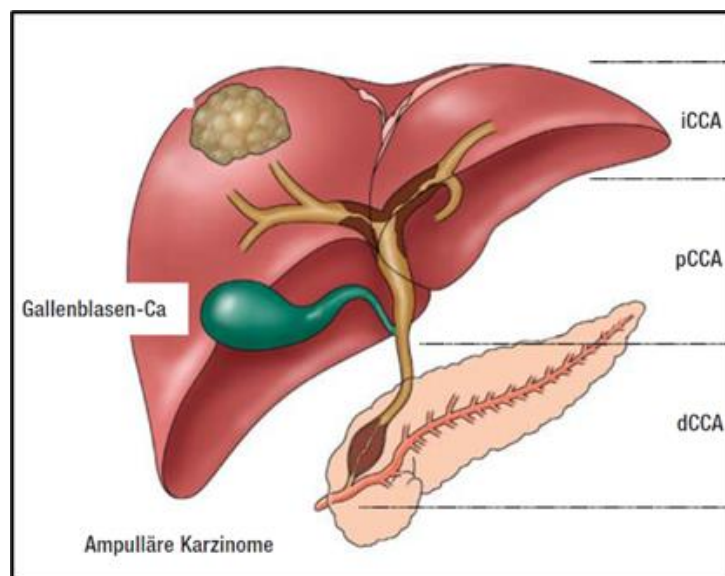


Abbildung 3-1: Einteilung des Cholangiokarzinoms (CCA)

Die CCA-Formen werden nach anatomischer Lokalisation in intrahepatische (iCCA) und das extrahepatische (eCCA) eingeteilt. Das eCCA wird weiter differenziert in das perihiläre (pCCA) und distale (dCCA) Karzinom. Davon abzugrenzen sind Gallenblasenkarzinome und periampulläre Karzinome.

Quelle: Vogel et al. 2014 [2]

In Deutschland haben 36 % der diagnostizierten malignen biliären Tumoren (mBT) eine intrahepatische, 41 % eine extrahepatische Lokalisation, 23 % sind Gallenblasenkarzinome. Hierbei zeigen sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern: bei Männern sind 42 %

intrahepatische mBT, 45 % extrahepatische mBT und 13 % Gallenblasenkarzinome, während bei Frauen mit 31 % intrahepatischen mBT, 37 % extrahepatischen mBT und 32 % Gallenblasenkarzinomen nahezu eine Gleichverteilung zwischen den drei Lokalisationen vorliegt [4]. Die Subtypen weisen inter- und intra-tumorspezifische Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren, des molekularen Profils, der Pathogenese und der Prognose auf [5].

Das CCA macht 3 % aller gastrointestinalen Tumoren aus und stellt mit einer geschätzten Inzidenz von < 6 Fällen pro 100.000 Einwohner eine seltene Erkrankung in Deutschland, den EU-Ländern und den USA dar [6]. Es zeigt sich während der letzten Dekaden, dass die altersstandardisierten Inzidenzraten des iCCA ansteigen, während die des eCCA stabil sind oder sogar leicht zurückgehen [7]. Die Diagnose, Therapie und Prognose des CCA haben sich in der letzten Dekade nicht substanziell verbessert mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 7-20 % [8].

Pathogenese

Karzinome der Gallengänge entwickeln sich typischerweise sporadisch und durchlaufen sequenziell mehrere präkanzeröse Zwischenstufen von der epithelialen Dysplasie über das Karzinoma *in situ* bis zum invasiven Karzinom [6].

CCAs sind histologisch heterogene Tumore, da diese sich aus verschiedenen Zelltypen entwickeln können, darunter biliäre epitheliale Zellen, hepatische Vorläuferzellen, peribiliäre Drüsenzellen oder Cholangiozyten [9]. Es wird angenommen, dass sich das iCCA hauptsächlich aus biliären epithelialen Zellen oder hepatischen Vorläuferzellen entwickelt, während das distale und pCCA vermutlich vorwiegend aus dem biliären Epithel und den peribiliären Drüsenzellen entsteht [9]. Auf molekularer Ebene konnte nachgewiesen werden, dass vor allem eine Aktivierung der RAS-RAF-MEK-ERK und PI3K-Akt-mTOR Signalwege stattfindet sowie die Aktivierung des Notch-Signalweges die Transformation in biliäre Vorläuferzellen begünstigt [10]. Die Karzinogenese beinhaltet zudem spezifische genomische Veränderungen. Diese Veränderungen führen zumeist zur Aktivierung von Signalwegen, welche den Krebszellen zu einem Wachstumsvorteil verhelfen. Häufig werden in CCAs somatische Mutationen in Onkogenen (z. B. *KRAS*, *BRAF*), Tumorsuppressoren (z. B. *TP53*) oder Chromatin-modifizierenden Genen (z. B. *BAP1*) festgestellt. Zudem treten im iCCA *IDH1/2*-Mutationen und fast exklusiv und in höheren Frequenzen *FGFR*-Mutationen/Translokationen (darunter auch Fusionen) auf [10].

Charakterisierung der Zielpopulation

Pemigatinib ist indiziert als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist [11, 12].

Entsprechend dem Label von Pemigatinib kommen nur solche CCA-Patienten in Frage, die bereits eine systemische first-line Therapie abgeschlossen haben. Zudem müssen die Patienten eine *FGFR2*-Fusion oder ein anderes *FGFR2*-Rearrangement aufweisen.

Pemigatinib (INCB054828, Pemazyre®) gehört zur Gruppe der Proteinkinase-Inhibitoren und blockiert selektiv die FGFR - Isoformen 1, 2 und 3. Es handelt sich um einen ATP-kompetitiven Inhibitor der FGFR Enzyme. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Pemigatinib die intrazelluläre Tyrosin-Proteinkinase-Domänen des FGFR1, FGFR2 und FGFR3 selektiv inhibiert, was zu einer Blockade der nachfolgenden Signalwege führt [11, 13].

Rolle von *FGFR2*-Fusionen/Rearrangements für die Pathogenese des CCA

FGFRs sind eine Familie von vier Transmembran-Rezeptoren mit einer intrazellulären Tyrosin-Kinase-Domäne, welche für die Signalweiterleitung innerhalb der Zelle benötigt wird. Aktiviert werden FGFRs durch Bindung von FGF Liganden. Die Aktivierung des Signalwegs fördert die Proliferation und das Überleben der Zelle. Eine Fehlregulation des FGF/FGFR Signalwegs trägt zur Entwicklung von malignen Tumoren bei, da hierdurch die Proliferation, das Überleben, und die Migration von Tumorzellen sowie die Tumorangiogenese gefördert werden kann. Für die Dysregulation verantwortlich sind vor allem aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen, welche in einer Liganden-unabhängigen (FGF) konstitutiven Aktivierung des Rezeptors oder einem veränderten Liganden-abhängigen Signaling durch die FGFRs resultieren [14-17].

In einer Genomanalyse von 4.853 soliden Tumoren wurden in 7,1 % aller Krebsarten *FGFR*-Veränderungen identifiziert. Die Betrachtung der Tumor-Subtypen wies *FGFR*-Veränderungen vor allem in soliden Tumoren nach, darunter das Cholangiokarzinom (CCA) sowie auch in Karzinomen des Urothelialtraktes, der Brust oder der Ovarien [18].

Verschiedene Arbeiten zeigten, dass *FGFR2*-Veränderungen in 10-25 % der CCAs gefunden werden [19-22]. *FGFR2*-Fusionen werden mit 13-15 % fast exklusiv in intrahepatischen CCA-Tumoren festgestellt [20, 23, 24]. Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen treten weniger häufig auf, finden sich aber vor allem im extrahepatischen CCA [19, 21, 22, 25].

In *in vitro* Experimenten wurde das karzinogene Potential der *FGFR*-Veränderungen untersucht. Durch Expression von *FGFR2*-Fusionen oder -Rearrangements in Zelllinien wuchsen die Zellen unabhängig von einer soliden Oberfläche; ein Hauptmerkmal der Karzinogenese. Ebenso führte die Transplantation von Zelllinien mit *FGFR2*-Fusionen in Mäusen zur Tumorbildung. Hinsichtlich der Fusionen wurde beobachtet, dass die *FGFR2*-Fusionspartner an einem Bruchpunkt unterhalb der Kinase-Domäne von *FGFR2* fusionieren. Besonders häufig wird eine Fusion mit *BICC1* berichtet, obgleich auch multiple andere Fusionspartnern bekannt sind. Inwiefern der Fusionspartner eine Rolle in der Karzinogenese spielt ist bisher unklar [17, 22, 25-27]. In der Gesamtheit führt vermutlich sowohl die

Fusionsstelle als auch der Fusionspartner zur Liganden-unabhängigen Dimerisierung und konstitutiven Kinase-Aktivität des Fusionsrezeptors. Dadurch wird der nachfolgende Signalweg aktiviert und Prozesse wie die Proliferation, das Überleben, die Migration und Angiogenese gefördert [17]. *FGFR*-Veränderungen konnten bei Patienten nach chirurgischer Resektion, d. h. mit einem Karzinom in einem frühen Stadium und in einem Patienten mit intraduktalem papillärem Neoplasma des Gallenganges detektiert werden und treten somit bereits früh im Krankheitsverlauf auf. Dies deutet darauf hin, dass es sich um frühes Ereignis in der Karzinogenese und um eine onkogene Treibermutationen handelt [28].

Ätiologie

Generell kann die Karzinogenese des CCAs durch verschiedene extrinsische oder intrinsische Faktoren begünstigt werden. Einige dieser Risikofaktoren zeigen eine starke Assoziation, wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), während bei anderen Faktoren eine schwächere Assoziation besteht. Zudem besteht eine Abhängigkeit zwischen der Lokalisation des Tumors und den Risikofaktoren (siehe Tabelle 3-1). Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines CCA zeigt sich in Deutschland ein höheres Alter. Spezifische Risikofaktoren für die Entwicklung des iCCAs sind zudem eine aktive Infektion mit dem Hepatitis B Virus und Hepatitis C Virus oder eine Leberzirrhose. Extrahepatische CCAs treten häufig in Zusammenhang mit einer chronischen Entzündung der Gallenwege, wie z. B. PSC auf. Verschiedene Studien zeigten eine starke Assoziation zwischen PSC und der Entwicklung eines CCA; Patienten mit PSC haben ein 13 % erhöhtes Lebenszeit-Risiko ein CCA zu entwickeln. Zudem ist ein Parasitenbefall der Leber (v. A. mit *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis*) aufgrund des in asiatischen Regionen endemischen Vorkommens dort ein Hauptrisikofaktor für das eCCA. Auch gilt die Cholestase (Gallestauung) durch Strikturen der Gallenwege z. B. durch choledochtale Zysten oder das Caroli-Syndrom – eine seltene angeborene Erkrankung charakterisiert durch zystische Erweiterungen der Gallengänge in Kombination mit einer angeborenen Fibrose der Leber – als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines eCCA. Das Vorhandensein von Gallensteinen in den intrahepatischen Gallenwegen (Hepatholithiasis) wird mit einer Inzidenz von 5 % mit CCA assoziiert. Hinsichtlich des Lebensstils gelten Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Fettleibigkeit als assoziierte Risikofaktoren für das CCA. Als exogene Risikofaktoren wurden das Röntgenkontrastmittel Thorotrast (heute nicht mehr im Einsatz) und die toxische Substanz Dioxin identifiziert [4, 5, 9].

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung des CCA

Quellen: [4, 5, 9].

	Assoziierte Risikofaktoren
CCA	Erhöhtes Alter
	Chronische Infektionen
	Parasitenbefall (<i>Opisthorchis viverrini</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>)
	Hepatitis, Cholelithiasis, Choledocholithiasis
	Kongenitale hepatische Fibrose
	Diabetes mellitus
	Thorotrast als Röntgenkontrastmittel (heute nicht mehr im Einsatz)
iCCA	Leberzirrhose
	Akute Infektion mit Hepatitis B oder C
	Steatosis hepatis
	Alkohol- oder Nikotinkonsum
	Fettleibigkeit
eCCA	Primär sklerosierende Cholangitis
	Strikturen der Gallenwege bei Gallenwegsyste (Choledochusyste) oder Caroli-Syndrom
CCA = Cholangiokarzinom; eCCA = extrahepatisches CCA; iCCA = intrahepatisches CCA	

Prognose

Insgesamt betrachtet ist die Prognose von biliären Malignomen ungünstig, hängt aber auch maßgeblich vom Stadium der Erkrankung, der Lokalisation des Tumors und des molekularen Subtyps ab. Für Deutschland liegen Daten des deutschen Krebsregisters von 2015-2016 für die Diagnosecodes C22 (Leberzellkarzinom + iCCA) und C23 + C24 (Gallenblasen- + Gallenwegskarzinome) vor. Bei Männern entstehen etwa 14 % der hepatischen Tumore aus den intrahepatischen Gallengängen und 53 % aus Leberzellen. Bei Frauen liegt der Anteil an iCCAs mit 25 % etwas höher (siehe Abbildung 3-2) [29]. Die Verteilung der Diagnosecodes C23+C24 liegt bei ca. 68 % für eCCA und 32 % für Gallenblasenkarzinome [30]. Detailliertere Angaben stehen nicht zur Verfügung.

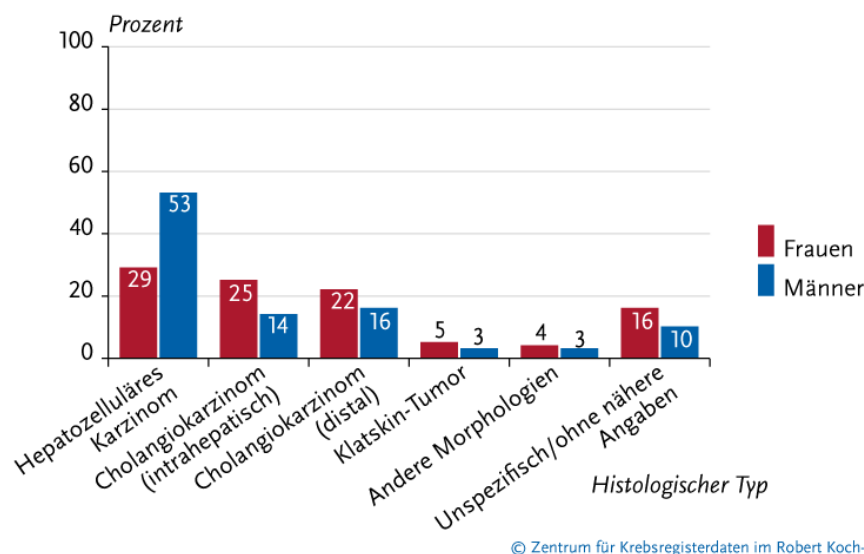


Abbildung 3-2: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Leber und Gallengänge nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C22+C24. Deutschland 2015-2016.

Quelle: RKI [29]

Die ungünstige Prognose dieser Karzinome wird anhand der 5-Jahres-Überlebensraten deutlich (siehe Tabelle 3-2). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 12 % (C22, Frauen) und 18 % (C23+C24, Männer), die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt zwischen 12 % (C22, Männer) und 22 % (C23+C24, Männer). Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen für Lebertumore und Malignome der intrahepatischen Gallengänge in Deutschland bei 12 % (Männer) bzw. 10 % (Frauen), bei den Malignomen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge bei 18 % (Männer) bzw. 16 % (Frauen) [4].

Tabelle 3-2: 5-Jahres Überlebensrate von biliären Karzinomen

Entnommen aus [4]

ICD-10 Code	Absolute 5-Jahres Überlebensrate		Relative 5-Jahres Überlebensrate	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
C22 Leberkrebs + iCCA ¹	13 (6-20)	12 (7-18)	15 (7-22)	12 (7-18)
nur iCCA (C22.1)	12		13	
C23 Gallenblasenkrebs + C24.0 eCCA ¹	15 (9-24)	18 (7-22)	18 (11-30)	22 (9-27)

¹ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten Version 10

Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt aber, dass sich die Überlebensraten für die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (C22.1) nicht vom Leberkrebs (C22.0) unterscheiden (siehe Tabelle 3-2) [4].

Zudem verdeutlicht eine Aufschlüsselung der RKI-Daten nach UICC-Stadium und Geschlecht bei Erstdiagnose, dass die 5-Jahres-Überlebensrate dramatisch mit höherem Stadium sinkt und im Stadium IV bei 2 % (C22) bzw. 3 % (C23-C24) liegt (siehe Abbildung 3-3) [29, 30]. Die Mehrzahl der Karzinome wird aber erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wie aus den Daten des RKI zum Diagnosecode C22 (Leberkrebs + iCCA) ersichtlich (siehe Abbildung 3-4). Bei Frauen werden 63 % der Karzinome und bei Männern 57 % der Karzinome in Stadium III/IV diagnostiziert [29, 30].

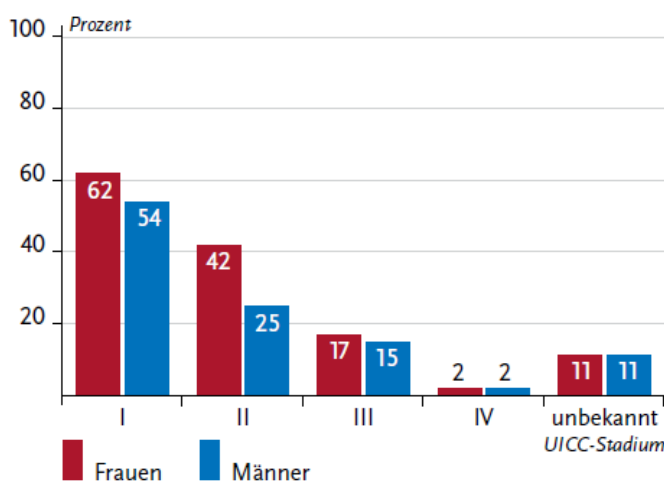


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016

Quelle: RKI [29]

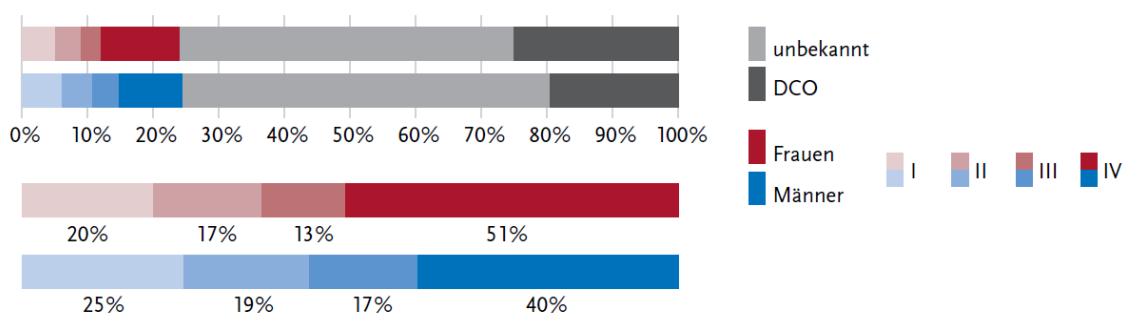


Abbildung 3-4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015-2016.

oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten nur gültige Werte. Quelle: RKI [29]

Gen-Expressions-Klassifikation/ Molekulare Subtypen als prognostische Faktoren

Cholangiokarzinome zeigen eine starke Diversität in den genomischen Modifikationen, die je nach Tumorsubtyp ein individuelles Profil aufweisen. Im iCCA werden besonders häufig Mutationen in den Genen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 oder 2 (*IDH1/2*, 14-36 %), AT-rich interaction domain 1A (*ARID1A*, 11-36 %), *BAP1* (9-25 %) und Fusionen des *FGFR2* (13-15 %) beobachtet, während im eCCA vor allen Dingen Mutationen in *KRAS* (40-47 %), *TP53* (18-45 %) und *SMAD4* (11-25 %) häufig auftreten [20, 22, 31, 32]. Die Prävalenz der auftretenden genomischen Veränderungen ist zwischen den Studien zum Teil heterogen, was auf einen Einfluss durch regionale Variationen, geringe Fallzahlen oder Differenzen in der pathologischen Klassifikation zurückzuführen sein könnte [32]. Hinsichtlich der regionalen Unterschiede konnte in mehreren Studien eine signifikant höhere Inzidenz an Mutationen in *TP53*, *SMAD4*, *MLL3* und *GNAS* in *Opistorchis Viverrini* (OV)-assoziiertem CCA festgestellt werden, während in nicht-OV assoziierten CCAs eine höhere Rate an *IDH1/2* und *BAP1* Mutationen auftraten [33, 34].

Genomische und epigenomische Analysen des International Cancer Genome Consortiums basierend auf 489 CCA-Neoplasien bestätigten die Ergebnisse und identifizierte 4 Cluster an genomischen Veränderungen und klinischen Eigenschaften (siehe Tabelle 3-3). Die genomischen Veränderungen in Cluster 1 und 2 kamen überwiegend im eCCA vor, während Cluster 3 und 4 nur das iCCA umfassten. Die Veränderungen bei *FGFR2* wurden ausschließlich in Cluster 4 beobachtet, der von allen Clustern eine etwas bessere Prognose hatte. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sich die *FGFR2*-Aberrationen mit anderen Mutationen wie *KRAS*, *IDH1/2* und *BRAF* gegenseitig weitestgehend ausschließen [35]. Damit eignet sich *FGFR2* sehr gut als spezifisches Therapietarget im iCCA.

In genomischen Analysen wurde festgestellt, dass besonders häufig *FGFR2*-Genfusionen mit multiplen Fusionspartnern (z. B. *BICC1* oder *AHCYL1*) im iCCA auftreten. *FGFR2*-Fusionen und andere *FGFR*-Mutationen treten in geringer Frequenz im eCCA auf. Inwiefern der Fusionspartner eine Rolle für die Karzinogenese spielt ist bisher nicht geklärt [17, 21, 22, 25].

Tabelle 3-3: Klassifikation des CCAs in 4 Cluster auf der Grundlage von Genom- und Transkriptionsanalyse

Cluster	Genomische Veränderung	Kommentar
1	<i>ARID1A</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , und <i>TP53</i> Mutationen. <i>ERBB2</i> Amplifikationen	<i>Opistorchis Viverrini</i> (OV)-positive Tumoren mit Hypermethylierung an den Promoter CpG-Inseln Überwiegend bei eCCA
2	<i>CTNNB1</i> , <i>AKT1</i> , und <i>WNT5B</i> Hochregulation; Verminderte Expression von eukaryotic initiation factor (eIF) translation. <i>TP53</i> Mutation, <i>ERBB2</i> Amplifikationen	OV-positive und OV-negative Tumoren Überwiegend bei eCCA
3	Hochregulation der Immuncheckpoint Gene (<i>PD-1</i> , <i>PD-L2</i>). Veränderungen in der T-Zell Transduktion und CD-28 Kostimulation	Nur bei OV-negativen Tumoren. Nur iCCA
4	Veränderungen in den Genen <i>BAP1</i> , <i>IDH1/2</i> (Mutationen), <i>FGFR</i> . Hochregulation in FGFR- und PI3K-Signalweg	Nur bei OV-negativen Tumoren Nur iCCA

ARID1A = AT-rich interactive domain-containing protein 1A gene; *BRCA1/2* = Gene encoding Breast cancer type 1/2 susceptibility protein; *ERBB2* = Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2 gene; *TP53* = Tumor protein 53 tumor suppressor gene; *CTNNB1* = Catenin beta 1 protein gene; *AKT1* = Protein Kinase B gene; *WNT5B* = Wnt family 5B gene; PD-1 = Programmed cell death protein 1; BAP1 = BRCA associated protein 1; IDH = Isocitrate dehydrogenase; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; OV = *Opistorchis Viverrini*

Hinsichtlich der Prognose bestätigen weitere Daten die Ergebnisse der Cluster-Analyse. Basierend auf klinischen Daten von insgesamt 321 CCA- (iCCA n = 224, eCCA n = 42) und Gallenblasentumor-Patienten (n = 55) wurde von Javle et al. 2016 der Einfluss von genetischen Veränderungen auf das OS untersucht. Die verabreichte Behandlung umfassten Operation (n = 130), Bestrahlung (n = 83) und Chemotherapie (n = 313). Außerdem wurden in einem Teil der Patienten zielgerichtete Therapien (n = 94) in der 2.-4-Therapielinie verabreicht. In einer multivariaten Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der iCCA-Kohorte (n = 224) wurde gezeigt, dass Mutationen in *KRAS* und *TP53* mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind (p = 0,43, respektive p = 0,01), während *FGFR*-Mutationen signifikant mit einer positiveren Prognose des OS assoziiert war (p = 0,03). [23]. Genetische Aberrationen (GAs) im *FGFR*-Gen (*FGFR1-3* Fusionen und Amplifikationen) traten in der Gesamtkohorte, die sequenziert wurde (n = 554), vor allem im iCCA (11 %) auf und waren nicht im eCCA (0 %) und in geringer Häufigkeit im Gallenblasenkarzinom (3 %) zu finden. Am häufigsten waren *FGFR2*-Mutationen vertreten (n = 32, davon 27 Fusionen), Mutationen im *FGFR3* (n = 7) und *FGFR1* (n = 2) sowie *FGF* Veränderungen (n = 13).

Eine univariate Analyse des Überlebens in der Population der iCCA-Patienten mit verfügbaren klinischen Daten (n = 224) zeigte für *FGFR2* GA vs. *FGFR* wt ein signifikant besseres medianes OS (p = 0,005) mit einem nicht erreichten Median (95 % KI 214 – NA) vs. 187 Wochen (95 % KI 174 - 226). In der Kohorte der iCCA-Patienten, basierend auf einer

multivariaten Regressionsanalyse, war das OS mit genetischen Veränderungen im *FGFR*-Signalweg signifikant unterschiedlich zum Wildtyp mit einem HR von 0,478 ($p = 0,03$).

Die in dieser Kohorte analysierte *FGFR* Subgruppe von 54 Probanden stellt dabei vermutlich eine einzigartige Subgruppe des iCCA dar, da *FGFR*-Veränderungen gehäuft in etwas jüngeren Frauen aufzutreten scheinen: 61 % waren Frauen und von diesen waren 27 % unter 40 Jahre alt [23].

In dieser Kohorte wurde CCA-Patienten mit *FGFR* GAs entweder mit Standardtherapie (u. A. Chemotherapie) oder in der 2.-4. Therapie-Linie mit einer zielgerichteten (experimentellen) anti-*FGFR*-Therapie behandelt ($n = 20$). Mit der zielgerichteten anti-*FGFR* Therapie war das OS signifikant besser im Vergleich zur Standardtherapie ($p = 0,006$) (siehe auch Abbildung 3-5) [23].

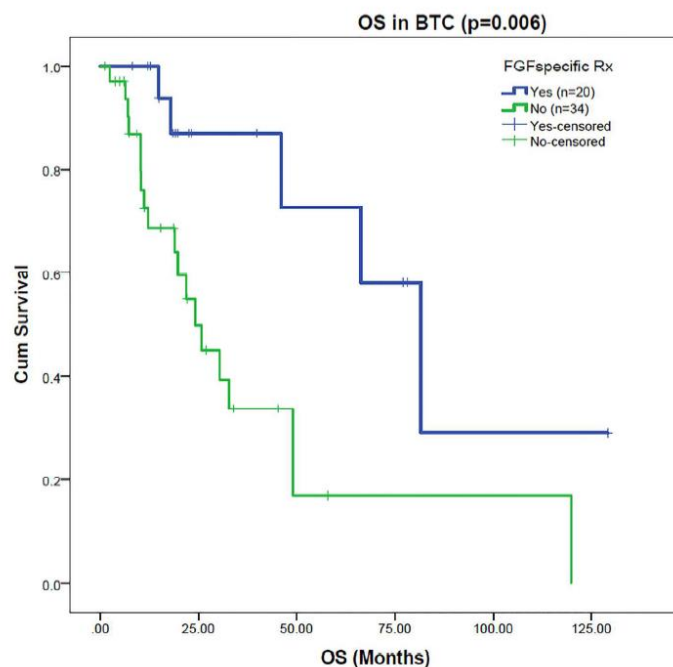


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurven des medianen Überlebens (OS) von CCA-Patienten mit *FGFR*-Signalweg Veränderungen mit anti-*FGFR*-Therapie ($n = 20$) und ohne anti-*FGFR*-Therapie ($n = 34$).

Quelle: Javle et al. 2016 [23]

Das längere OS von mBT-Patienten mit *FGFR* GAs zeigte sich auch in der retrospektiven Studie von Jain et al. 2018, welche das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit biliären Karzinomen ($n = 377$) mit *FGFR* GA vs. keine *FGFR* GA untersuchte. Die Mehrzahl der Probanden mit *FGFR* GA (77,9 %) wies eine Veränderung des *FGFR2*-Gens in Form einer Fusion ($n = 63$), Amplifikation ($n = 1$) oder Mutation ($n = 3$) auf. Die Studie zeigte, dass Patienten mit *FGFR* GA ausgehend vom Diagnosedatum ein längeres OS mit 37 Monaten

(95 % KI 24, 65) aufwiesen als Patienten ohne *FGFR* GA mit einem OS von 20 Monaten (95 % KI 17, 26) [22].

Zudem ist das Stadium der Erkrankung entscheidend. Patienten mit Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III / IV) und *FGFR*-GAs erreichten ausgehend vom Zeitpunkt der Erstdiagnose ein OS von 24 Monaten (95 % KI 19, 65), während Patienten in Stadium III/IV ohne *FGFR*-GAs 17 Monate (95 % KI 13, 20) überlebten (siehe Abbildung 3-6). Aus den demografischen Daten geht hervor, dass 90,5 % der Probanden mindestens eine Linie Chemotherapie erhielten, 28,4 % wurden mit einer Radiotherapie behandelt, 43,2 % wurden operiert und 38 % erhielten eine (experimentelle) anti-*FGFR*-Therapie. Die Daten weisen darauf hin, dass eine *FGFR* GA einen positiven prognostischen Faktor darstellen könnte, der auch auf ein besseres Ansprechen auf eine *FGFR*-gerichtete Therapie hinweist. In einer multivariaten Analyse korrelierte der Erhalt einer anti-*FGFR*-Therapie, einer Operation und einer Bestrahlung signifikant mit dem OS mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,1933 ($p \leq 0,01$), respektive 0,391 ($p = 0,03$) und 0,2173 ($p < 0,01$). Für die koexistierenden Mutationen *TP53* wurde eine signifikante negative Korrelation (HR 3,4914, $p = 0,01$) mit dem OS gezeigt [22].

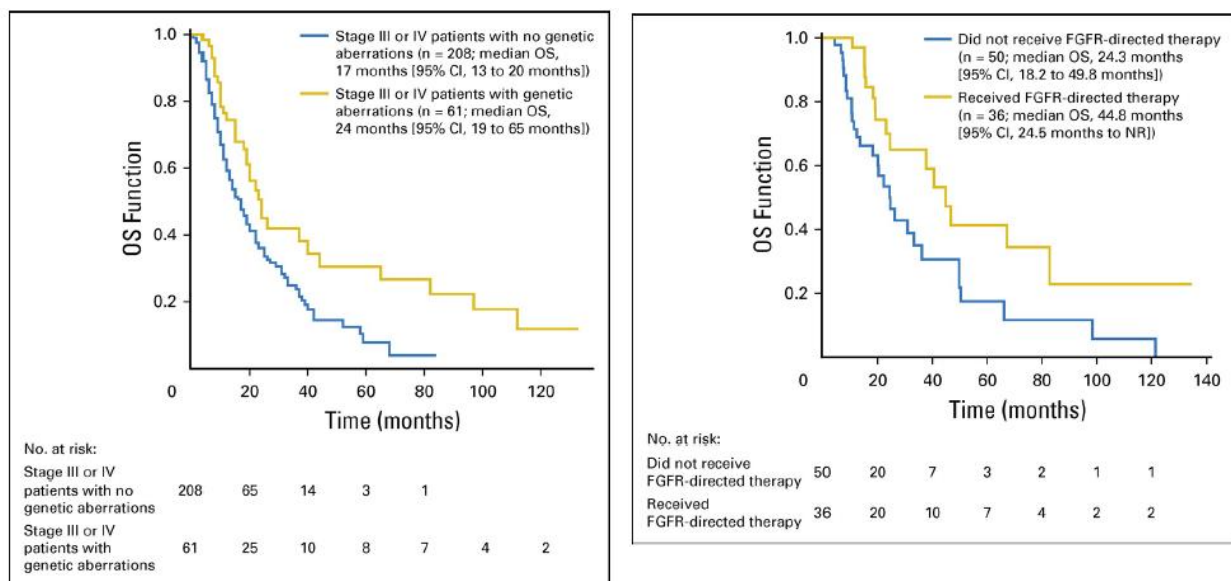


Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Kurven des medianen Überlebens (OS) von CCA-Patienten mit oder ohne *FGFR*-Veränderungen.

Links: Kaplan-Meier Kurve des medianen Überlebens von CCA-Patienten in Stadium III/IV mit *FGFR*-Veränderung (gelb) vs. ohne *FGFR*-Veränderung (blau).

Rechts: Kaplan-Meier Kurve des medianen Überlebens von CCA-Patienten mit *FGFR*-Veränderung, die eine anti-*FGFR*-Therapie (gelb) vs. keine anti-*FGFR*-Therapie (blau) erhielten

CCA = Cholangiokarzinom; *FGFR* = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; *FGFR2* = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

Quelle: Jain et al 2018 [22]

Zudem zeigte der Vergleich der Patientenpopulationen in der Studie, dass *FGFR*-GAs in dieser Kohorte häufiger bei jüngeren Patienten (Alter < 40 Jahre) und Tumoren im frühen Stadium zu finden sind. *FGFR* GAs könnten auch mit einem langsameren Krankheitsverlauf und einem guten Ansprechen auf eine zielgerichtete anti-*FGFR* Therapie assoziiert sein. Bei Patienten mit frühem oder fortgeschrittenem CCA mit zielgerichteter anti-*FGFR*-Therapie (n = 36) war gegenüber einer Standardtherapie (n = 50) ein signifikant verbessertes medianes OS festzustellen (medianes OS 44,8 [95 % KI 24,5, NR] vs. 24,3 Monate [95 % KI 18,2, 49,8], siehe Abbildung 3-6) [22].

Die zielgerichtete, individuelle Therapie und die Immuntherapie nehmen in der Behandlung von biliären Karzinomen aufgrund der hohen genomischen Diversität der Tumore und der wenig wirksamen Behandlungsoptionen einen immer höheren Stellenwert ein, da diese eine neue Therapieoption bieten. Mithilfe des somatischen Mutationsprofils des Tumors können zum Teil Aussagen über die Prognose und das Ansprechen auf eine Therapie getroffen werden. Genomische *FGFR2*-Veränderungen haben aufgrund ihres fast exklusiven Vorkommens im iCCA eine hohe Aufmerksamkeit in der Forschung der zielgerichteten Therapien erlangt [26]. Wie die Daten von Javle et al. 2016 und Jain et al. 2018 zeigen, kann durch eine zielgerichtete anti-*FGFR*-Therapie, die in diesen Studien noch experimentell war, anscheinend das mediane Überleben von CCA-Patienten mit *FGFR*-Veränderungen deutlich verlängert werden, was einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des CCA darstellt [22]. Dies wird auch durch die Ergebnisse von Pemigatinib in der Studie FIGHT-202 bestätigt.

Klinisches Bild

Symptome

In den meisten Fällen bleiben CCAs, insbesondere iCCAs, lange symptomlos oder verursachen unspezifische Symptome, was in einer verspäteten Diagnose resultiert. In 20-25 % der Fälle ist das iCCA ein zufälliger Befund [8].

Die im Folgenden genannten auftretenden Symptome sind bei lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Karzinomen vorhanden:

- Ikterus, Cholangitis
- Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz
- Oberbauschmerzen, häufig rechtsseitig
- Tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier-Zeichen)
- Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue
- Nächtliche Schweißausbrüche
- Aszites

Beim eCCA tritt zumeist frühzeitig eine Galleabflussstörung (häufig schmerzloser Ikterus) auf, die zu einer früheren Diagnose beiträgt. Zudem können manchmal Komplikationen wie eine Cholangitis auftreten [4-6].

Diagnostik

Die Differentialdiagnose mit den eher unspezifischen Symptomen ist breit und beinhaltet z. B. das hepatozelluläre Karzinom (HCC), Pankreaskarzinom, parasitäre Infektionen oder Gallensteine. Daher erfordert die Diagnose eine umfassende Betrachtung [5].

Als Mittel der Wahl in der Erstdiagnostik wird nach der aktuellen nationalen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für maligne biliäre Karzinome und der europäischen Leitlinie der ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) das kontrastmittelgestützte Schnittbild mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder Computertomographie (CT) empfohlen, da es die Abklärung eines klinischen Verdachts und häufig die Klassifikation des Tumor-Subtyps und der Identifikation der Tumorlast ermöglicht [4, 6]. Die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) gilt dabei als das beste nichtinvasive bildgebende Verfahren zur

räumlichen Darstellung der Gallenwege. Mit gleicher Spezifität und Sensitivität können die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) und die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) eingesetzt werden [2].

Eine histopathologische Abklärung bzw. Sicherung der Diagnose sollte in jedem Fall vor jeder nicht-chirurgischen Maßnahme und bei inoperablen Tumoren durchgeführt werden. Die invasive Diagnostik soll bevorzugt mittels ERC und Zangen- und Bürstenzytologie oder bei nicht eindeutigen Fällen und vorliegender Cholestase oder Cholangitis mittels einer ERC mit Feinnadelaspirationszytologie erfolgen [4, 6]. Eine Übersicht aller diagnostischen Tools und Maßnahmen nach der Leitlinie der DGHO wird detailliert in Tabelle 3-4 dargestellt [4].

Tabelle 3-4: Diagnostische Verfahren und Staging des CCA

Untersuchung	Kommentar
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH • Tumormarker CA 19-9, Carcinoembryonales Antigen (CEA) • IgG4 zur Differentialdiagnose einer Autoimmunen Cholangitis
Endoskopische retrograde Cholangio- (Pankreatiko-) graphie (ERC(P)) + Bürstenzytologie/Feinnadelpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und ggf. zytologischen Sicherung • Therapeutisch bei Cholestase/Cholangitis • Bei nicht fernmetastasierten Fällen ohne Cholangitis erst nach Rücksprache mit einem hepatobiliären Chirurgen
CT Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Methode der ersten Wahl • Erhebung intra-/extrahepatischer Tumormanifestationen • Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung
Sonographie Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzend zur CT und MRT, häufig primäres Diagnoseverfahren
EUS, Endosonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ zur Bestimmung des Lymphknotenstatus, ggf. diagnostisch bei abgrenzbarer Raumforderung entlang der extrahepatischen Gallenwege zur gezielten Biopsie.
Cholangioskopie	<ul style="list-style-type: none"> • In Einzelfällen zur diagnostischen/histologischen Sicherung
MRT Abdomen (ggf. + leberspezifisches Kontrastmittel)	<ul style="list-style-type: none"> • Methode der ersten Wahl zur Darstellung der Gallenwege sowie zur Erfassung der Tumorausbreitung
MRCP	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ als Ergänzung zur MRT und ERCP v.a. bei Klatskintumoren • Bei perihilären Tumoren während der Evaluierung einer chirurgischen Therapie vor Durchführung einer ERCP
PET-CT	<ul style="list-style-type: none"> • In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging
Laparoskopie mit Histologie/Zytologie	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ zur Therapieplanung bei resektabler Erkrankung und Verdacht auf Peritonealkarzinose • Fakultativ zur Beurteilung der Leber (insbesondere bei intrahepatischem mBT oder PSC)
Limax, Elastographie (Fibroscan®) der Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Abklärung der Leberfunktion bzw. einer Leberfibrose/-zirrhose gemeinsam mit Lebersyntheseparametern

Volumetrie der Leber	<ul style="list-style-type: none"> Zur Abschätzung der Restleber nach Resektion
Gastroskopie / Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> Bei intrahepatischen mBT zum Ausschluss der Differentialdiagnose „Lebermetastase bei gastrointestinalem Primarius“
mBT = malignes biliärer Tumor; CT = Computertomographie; ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie; EUS = Endoskopische Ultraschalluntersuchung; MRT = Magnetresonanztomographie; MRCP = Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie; PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon	

Klassifikation und Stadieneinteilung

Klassifikation nach ICD-10

Das CCA wird in Deutschland nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10 (ICD-10), German Modification entsprechend 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 (Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) oder C24.9 (Gallenwege, nicht näher bezeichnet) erfasst [36]. Da das pCCA nicht durch einen dieser Codes erfasst wird, können diese Tumore ausschließlich mit dem histologischen Code für Klatskin-Tumore (8162/3) eindeutig klassifiziert werden. Ausgehend vom International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) können diese Tumore mit den Codes C22.1 und C24.0 kodiert werden [37]. Diese Klassifikation für die pCCA ist daher anfällig für Unklarheiten, was zu unterschiedlichen Graden von Fehlklassifikationen führte [7]. Die Auswirkungen von Fehlklassifikationen in Deutschland sind bisher nicht eindeutig geklärt [37].

Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung nach Tumor-Node-Metastasis (TNM)

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der Union for International Cancer Control (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Tumor-Node-Metastasis (TNM) Kriterien. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [4]. Entsprechend der TNM kann der Krankheitsverlauf in vier Stadien eingeteilt werden und ermöglicht die Einteilung in unterschiedlichen Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M).

Bei den Cholangiokarzinomen wird für jeden Tumor-Subtyp eine eigene, unterschiedliche Klassifikation nach UICC und TNM (8. Edition) vorgenommen (siehe Tabelle 3-5 und

Tabelle 3-6 nach [38]; entnommen aus [4]).

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation – Karzinome der intrahepatischen, perihilären und distalen Gallengänge

Klassifikation	Tumor
iCCA	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraduktaler Tumor)
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pCCA	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	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
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
dCCA	

T	Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 6-12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs >12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3-6: Klinische Stadieneinteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge, perihiläre Karzinome und Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge

iCCA				pCCA				dCCA			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0	I	T1a	N0	M0	Ia	T1a	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0								
Ib	T1b	N0	M0								
II	T2	N0	M0	II	T2a, T2b	N0	M0	IIa	T1	N1	M0
									T2	N0	M0
								IIb	T2	N1	M0
									T3	N0, N1	M0
IIIa	T3	N0	M0	IIIa	T3	N0	M0	IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
IIIb	T4	N0	M0	IIIb	T4	N0	M0	IIIb	T4	jedes N	M0
				IIIc	jedes T	N1	M0				
IVa	jedes T	N1	M0	IVa	jedes T	N2	M0	IV	jedes T	jedes N	M1
IVb	jedes T	jedes N	M1	IVb	jedes T	jedes N	M1				

Histopathologie des CCA

Histopathologisch sind die meisten Tumore Adenokarzinome (90-95 %) mit moderater bis geringer Differenzierung und einer charakteristischen Muzin-Expression sowie einem hoch desmoplasmischen Stroma [4, 8].

Die Tumorzellen sind quaderförmig bis säulenförmig und bilden drüsenartige und tubuläre Strukturen. Im iCCA zeigen sich multiple histopathologische Subtypen, das häufigste stellt das gut-differenzierte Adenokarzinom dar (> 95 %) [4, 39]. Seltene andere Varianten sind

- Mukoepidermoides Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Sarkomatoides Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Lymphoepitheliomartiges Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Adenosquamöses Karzinome
- Siegelringkarzinom [4]

Klassische Adenokarzinome (iCCA) können weiter klassifiziert werden in zwei histologische Subtypen entsprechend der Ebene oder der Größe der betroffenen Gallengänge. Das kleine Gallenwegs-iCCA stellt sich als ein kleines tubuläres oder azinäres Adenokarzinom mit nodulärem Wachstum dar, das in das Leberparenchym eindringt und keine oder nur minimale Muzinproduktion aufweist. Das große Gallenwegs-iCCA entsteht in größeren intrahepatischen Gallengängen und umfasst Muzin-produzierende säulenförmige Tumorzellen, die in einer großen Gallenwegs- oder Papillenarchitektur angeordnet sind [8].

Im eCCA finden sich zum Gallenblasenkarzinom vergleichbare histologische Subtypen. Das Adenokarzinom mit biliärer Differenzierung ist der mit Abstand am häufigsten vorkommenden Subtyp [4]. Seltene histologische Subtypen umfassen:

- Adenosquamöses Karzinom
- Karzinosarkom
- Kribriiformes Karzinom
- Klarzelliges Karzinom
- Hepatoides Karzinom

- Muzinöses Karzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Undifferenzierte Karzinom [4]

pCCA und dCCA zeigen sich als flache oder wenig differenzierte noduläre sklerosierende Tumore oder, weniger häufig als intraduktal papilläre Tumore [8].

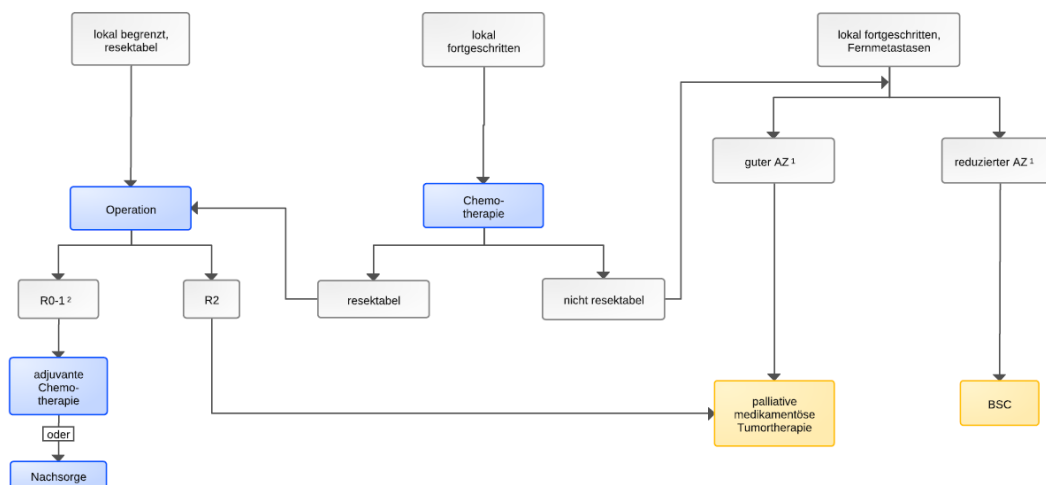
Zusätzlich kann eine Klassifikation nach makroskopischen Wachstumseigenschaften erfolgen. iCCAs können als masseformend, periduktal infiltrierend oder intraduktal-papillär klassifiziert werden. iCCAs sind zumeist masseformend (78 %) mit fibrotischen Veränderungen und wandern in die umliegenden Gefäße ein, während pCCA und dCCAs vor allem periduktal-infiltrierend oder intraduktal wachsend sind [4, 10, 39].

Aktuelle Therapie

Für die Zielpopulation von Pemigatinib existiert zurzeit keine spezifische Therapieoption, die eine Zulassung besitzt. Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement wurden mit den vorhandenen Therapieoptionen für CCA behandelt.

Als einzige potenziell kurative Therapieoption steht beim CCA zurzeit die komplette Resektion des Tumors mittels einer Operation zur Verfügung. Die meisten CCA-Patienten (> 65 %) haben jedoch einen inoperablen Tumor oder weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf (Stadium IV) [40]. Zudem wird bei 10-45 % der als resektabel eingeschätzten Tumore nach einer explorativen Laparotomie erkannt, dass diese inoperabel sind. 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].

Für CCA-Patienten, deren Tumor inoperabel ist oder bereits eine fortgeschrittene Erkrankung besteht, kann zurzeit keine kurative Therapie angeboten werden; als Behandlungsstandard wird eine palliative Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Die palliative Erstlinientherapie besteht nach der ESMO und internationalen Leitlinien in einer systemischen Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in einem gutem Allgemeinzustand (Therapieschema siehe Abbildung 3-7). Dieser Therapiestandard wird auch in Deutschland seitens der DGHO in der aktuellen Leitlinie von 2019 empfohlen [4]. Der Behandlungsstandard der Kombinationstherapie von Gemcitabin und Cisplatin wurde durch die britische ABC-02 Studie definiert [41]. Für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand kann eine Monotherapie mit Gemcitabin in Erwägung gezogen werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden [4, 6, 7, 42, 43]. Studien zur Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zeigen eine Overall Response Rate von 19,5 % (95 % KI: 8,8, 34,9) bis 26,1 %, mediane PFS Dauer von 5,8 (95 % KI: 4,1, 8,2) bis 8,0 Monaten (95 % KI: 6,6, 8,6), und ein medianes Gesamtüberleben von 11,2 Monaten (95 % KI: 9,1, 12,5) bis 11,7 Monaten (95 % KI: 9,5, 14,3) [6, 41, 44].



Legende:

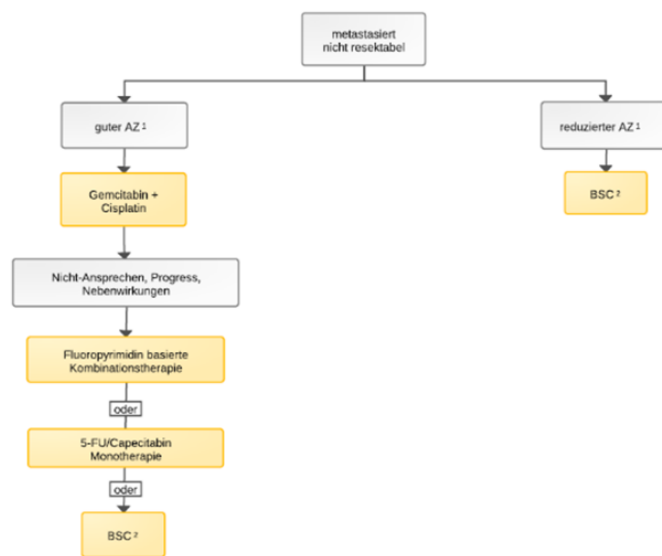
— kurative Therapie; — palliative Therapie; ¹ AZ - Allgemeinzustand; ² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors; ³ BSC - Best Supportive Care

Abbildung 3-7: Therapiealgorithmus von malignen biliären Karzinomen nach DGHO

Entnommen aus [4]

Wenn die Erstlinientherapie scheitert, gibt es für CCA-Patienten zurzeit keine etablierte Behandlungsalternative. Bisher ist die Evidenzlage zur Zweitlinientherapie nicht adäquat; vollpublizierte Daten aus randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) liegen nicht vor [4].

Generell besteht laut Leitlinie der DGHO in der Zweitlinie auch die Option einer systemischen Chemotherapie als Monotherapie (5-Fluoruracil (5-FU)/Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien aus 5-FU oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin, aber auch in Kombination mit Docetaxel und Mitomycin (siehe auch Abbildung 3-8) [4]. Die Therapien sind für die Behandlung des CCA bislang nicht zugelassen. Zudem liegen für diese Therapieregime nur Daten aus retrospektiven Auswertungen vor, so dass die DGHO keine Empfehlung hinsichtlich dieser Therapieregime ausspricht [4, 45, 46]. Die Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin wird in der Studie ABC-06 getestet [47]. Von der ESMO wird in Übereinstimmung mit der Empfehlung der DGHO generell keine der systemischen Chemotherapien nach Progression im Anschluss an die Primärtherapie empfohlen. Die Behandlung mit einem 5-FU-basierten Chemotherapie-Regime (Mono- oder Kombinationstherapie) wird als Option genannt [6].



Legende:

— palliative Therapie; ¹ AZ - Allgemeinzustand; ² BSC - Best Supportive Care

Abbildung 3-8: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV gemäß DGHO.

Entnommen aus [4]

Die zurzeit verwendeten second-line Therapien zeigen eine begrenzte Wirksamkeit und können die Überlebensdauer bisher wenig verlängern. Dies zeigen verschiedene Übersichtsarbeiten zu den Therapieregimen. Ein systematischer Review von Lamarca et al. 2014, welcher 25 Studien mit insgesamt 761 Patienten einschloss, ergab ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten (95 % KI 6,2–8,2), ein geringes mittleres progressionsfreies Überleben (PFS, 3,2 Monate; 95 % KI 2,7-3,7) und niedrige Ansprechraten (7,7 %; 95 % KI 4,6-10,9) [40]. Eine retrospektive Studie aus Italien aus dem Jahr 2015, die zudem eine gepoolte Analyse der verfügbaren Daten zur Zweitlinien-Therapie in fortgeschrittenen biliären Karzinomen präsentierte, bestätigte die Ergebnisse mit einem medianen OS von 6,3 Monaten (95 % KI 5,6-7,0) und medianen PFS von 3,1 Monaten (95 % KI 2,9, 3,4) [48]. Die retrospektive Analyse von Lowery et al. 2019 zeigte hingegen ein etwas längeres OS in einer iCCA-Population aus Nordamerika. Zur Behandlung wurden verschiedene second-line Therapieregime (5-FU basiert, GemCis-basiert und andere) eingesetzt. Das OS betrug 13,4 Monaten (95 % KI 10,9-17,9) nach Beginn eines second-line Therapie Regimes [49]. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Analysen könnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studien und des daraus entstehenden hohen Verzerrungspotentials entstehen. Zudem wurden prognostische Faktoren in den Analysen nicht berücksichtigt.

Unabhängig davon wurde nachgewiesen, dass die verschiedenen Therapieregime zu ähnlichen Behandlungsergebnissen führen. Dies wird durch retrospektiv erhobene Daten aus einer französischen, multizentrischen Studie deutlich. In der Studie AGE0 CT2BIL cohort wurden 196 Patienten mit fortgeschrittenem BTC untersucht, die eine zweite Linie Chemotherapie nach

Gemcitabin- oder Platin-basierter 1L-Therapie erhielten. Die Patienten erhielten eine duale Chemotherapie mit Irinotecan + Fluoropyrimidin, entweder 5-FU/Folinsäure [FA] (FOLFIRI) oder Capecitabin (XELIRI) (n = 64) und Oxaliplatin + 5-FU/FA (n = 38) und Oxaliplatin + Fluoropyrimidin (5-FU/FA, FOLFOX oder Capecitabin, XELOX) (n = 21). Als Monotherapie erhielten Patienten am häufigsten 5-FU/FA oder Capecitabin (n = 40). Die Analyse des OS zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieregimen [50].

Eine zuletzt veröffentlichte Meta-Analyse von Ying et al. 2019 untersuchte die Wirksamkeit verschiedener zur Verfügung stehender 2nd-line Therapieregime (Mono-/ oder Kombinationstherapie). Die Meta-Analyse aus 32 Studien mit 1.391 refraktären mBT-Patienten (23 prospektive Phase II Studien, 9 retrospektive Studien) kam zu einer gepoolten ORR von 9,5 % (95 % KI 7,2, 12,5) und berechnet ab Beginn der Therapie zu einem medianen OS von 6,5 Monaten (95 % KI 4,1, 31,0), PFS von 2,6 Monaten (95 % KI 1,6, 8,0) und einer DCR von 50,3 % (95 % KI 45,5, 55,1) [51]. Damit zeigt die verfügbare Evidenz insgesamt eine unzureichende Wirksamkeit der verfügbaren systemischen 2nd-line Therapien.

International werden vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasierten CCA allerdings verschiedene Chemotherapie-Regime (5-FU-basiert, Gemcitabin-basiert) oder auch BSC empfohlen, wobei die FOLFOX-Therapie bevorzugt wird [52]. Zudem werden für CCA-Patienten abhängig von der vorherigen Behandlung und dem Ausmaß der Leber-Dysfunktion aufgrund der erfolversprechenden Ergebnisse aus Studien eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib (*FGFR2*-Fusion oder Rearrangement) oder Ivosidenib (*IDH1*-Mutationen) als sinnvoll beschrieben [52].

Die Empfehlung von FOLFOX basiert auf ersten Daten der randomisierten Studie ABC-06 Studie in dieser Linie, die von Lamarca 2019 im Rahmen des Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology vorgestellt wurden [47]. Bei CCA-Patienten in 20 Zentren in Großbritannien, die das Therapieregime mFOLFOX (Oxaliplatin, L-Folinsäure und 5-FU) zusätzlich zu ASC (active symptom control, definiert als 4- wöchentliche klinische Überwachung zur Früherkennung und Management von krebsbedingten und mit dem Gallentrakt zusammenhängenden Komplikationen) im Vergleich zu ASC erhielten, zeigte mFOLFOX eine minimale Verlängerung des OS. ASC + mFOLFOX führte zu einem medianen OS von 6,2 Monaten vs. 5,3 Monaten mit ASC (HR 0,69 [95 % KI 0,50-0,97; p = 0,031) und eine 6-Monats und 12-Monatsüberlebensrate von 50,6 % bzw. 25,9 % vs. 35,5 % bzw. 11,4 % mit ASC [47]. Die Studie wurde in England durchgeführt; dort wird die Primärtherapie nicht bis zum Progress durchgeführt, was eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext erschwert. Lediglich 72 der Patienten (44 %) waren mit einem intrahepatischen CCA diagnostiziert [47]. Finale Ergebnisse der Studie stehen noch aus. Aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsansatzes in der first-line Therapie sind weitere Daten erforderlich, auf deren Basis dann der Stellenwert von mFOLFOX eingeordnet werden kann.

Prinzipiell stehen auch lokale Therapien für CCA Patienten zur Verfügung, deren Tumor regional begrenzt und inoperabel ist [4]. Der Zulassungsstatus dieser Therapieverfahren zur Behandlung des CCA ist unklar. Aktuell liegt zudem keine Evidenz aus RCTs zur Anwendung im Indikationsgebiet CCA vor. Daher wird lediglich eine Ergänzung mittels der folgend genannten Verfahren – in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorlokalisation und Gesamtsituation sowie auf der Expertise des jeweiligen behandelnden Zentrums – in der nationalen Leitlinie der DGHO empfohlen [4]:

Lokoregionale Therapieverfahren:

- Direkte ablativ Verfahren
- Radiofrequenzablation
- Mikrowellenablation
- CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (Methode, bei der die Strahlenquelle direkt in das betroffene Gewebe eingebracht wird)

Die lokoregionale Therapie mittels Radiotherapie kann nach der ESMO-Leitlinie für Patienten mit regional begrenztem Tumor nach Scheitern der first-line Chemotherapie erwogen werden [6]. Die Radioembolisation (selektive interne Radiotherapie, SIRT) mit Yttrium-90-Mikrosphären wird in der Leitlinie als Therapieoption nach Chemotherapie ausschließlich für regional begrenztes iCCA genannt. Diese Empfehlung begründet sich auf einer Meta-Analyse von Al-Adra et al 2015, welche basierend auf einer gepoolten Analyse von 12 Studien (prospektiv und retrospektiv) ein medianes Überleben von 15,5 Monaten zeigen konnte. Die partielle Tumor-Ansprechrates betrug 28 %, 54 % der Patienten wiesen eine stabile Erkrankung auf [53]. Eine CE-Zulassung besitzen die Y-90 Mikrosphären zurzeit nicht für diese Indikation. Die aktuell verwendeten Glas- (TheraSpheres[®], BTG, Ottawa, Kanada) oder Harzmikrosphären (SIR-Spheres[®], Sirtex, Sydney, Australien) sind für den Gebrauch bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Leberkrebs indiziert [54, 55].

Als weitere mögliche Maßnahme in der Zweitlinie wird best supportive care (BSC) in der Leitlinie der ESMO angegeben. Diese umfasst die Etablierung einer biliären Drainage und das anschließende Stenting, sowie die Behandlung von sekundärer Sepsis, die gehäuft in Verbindung mit einer möglichen Gallenwegsobstruktion auftritt. Außerdem werden ein adäquates Schmerzmanagement und die Behandlung weiterer Symptome empfohlen [6].

Belastung durch die Erkrankung/Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ist ein wichtiger Faktor für die Entscheidung für eine Therapie und kann dessen Ergebnis maßgeblich beeinflussen. Eine

positive Korrelation zwischen der HRQoL und dem Überleben wurde für Patienten mit biliären Karzinomen nachgewiesen [56].

Das CCA wird in den meisten Fällen aufgrund fehlender spezifischer Symptome erst in einem späten Stadium entdeckt und geht mit einer rapide sinkenden HRQoL nach Diagnose, vor allen Dingen begründet mit den einhergehenden Symptomen und der Angst/Unsicherheit eines Therapieerfolges, einher [57-59].

Zur Erhebung der HRQoL existieren verschiedene Messinstrumente, die in der Diagnostik und der Behandlung eingesetzt werden. Der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), QoL-BIL21, ist ein spezifischer Lebensqualitäts-Fragebogen für Patienten mit biliären Karzinomen, der im Jahr 2011 entwickelt und im Jahr 2016 validiert wurde [60, 61]. Ein weiterer häufig verwendeter Lebensqualitätsfragebogen ist FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy for hepatobiliary cancer) [62]. Diese Fragebögen messen eine Kombination von Items wie Symptome, Bewältigung, Unsicherheit und Funktion, um die HRQoL zu bewerten.

Bisher wurde nur in wenigen Studien die HRQoL von CCA-Patienten erhoben. Ein systematischer Literatur-Review von 2018 identifizierte 7 Studien mit Daten zur HRQoL in Patienten mit CCA. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass die meisten Daten von einer gemischten Patientenpopulation mit malignen biliären Karzinomen stammen und meist nicht nach Stadium oder Subtyp differenziert dargestellt werden [63].

Die prospektive Studie von Mihalache 2011 untersuchte über eine Zeitspanne von 4 Jahren die Lebensqualität (QoL) in CCA Patienten, die mit einem Stenting oder einer palliativen Operation behandelt wurden (n = 72), mithilfe des krebsspezifischen QoL-Fragebogens EORTC QLQ-C30. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die emotionale Funktion und Fatigue in den ersten 6 Monaten nach Diagnose verschlechtern. Nach Behandlung der biliären Obstruktion zeigte sich eine deutliche Verbesserung der QoL und nahm je nach Behandlung oder Tumorlokalisierung nach 9, 12 oder 15 Monaten wieder ab. Neben einer Verschlechterung des physischen Status nahm die emotionale Funktion ab und die Fatigue zu [58].

Die HRQoL von CCA-Patienten wurde in der cross-sektionalen deskriptiven Studie von Somjaivong et al. 2011 unter Verwendung des spezifischen Fragebogens FACT-Hep untersucht. Patienten, bei denen seit mindestens 1 Monat ein CCA diagnostiziert wurde, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Patienten die meisten Beeinträchtigungen der QoL aufgrund der mit der Erkrankung einhergehenden Symptomatik und der Nebenwirkung einer Behandlung sowie der begleitenden Unsicherheit/Angst, ob eine Behandlung erfolgreich ist, erfahren [57]. Die drei Symptome, die Patienten mit CCA als besonders belastend empfanden, waren Bauchschmerzen oder Dyspepsie, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Zudem sind die HRQoL-Scores für Patienten mit CCA niedriger als die Scores für Patienten mit Brustkrebs oder Kopf- und Halskrebs. Die Befragung der CCA-Patienten ergab einen höheren Grad an Unsicherheit mit einem moderaten mittleren Score von 65,39 im Vergleich zu Patienten mit Kopf- und Hals- (Mittelwert [MW] 53,90), Brust- (MW, 57,08) und Gebärmutterhalskrebs (MW, 47,1). Dies könnte auf die

wenigen Behandlungsmöglichkeiten mit begrenzter Wirksamkeit und die damit einhergehenden wiederkehrenden Symptome zurückzuführen sein [57]. Diese unvorhersehbaren und unkontrollierbaren Umstände können die Unsicherheit/Angst bei CCA-Patienten erhöhen. Dies hat einen direkten Effekt auf HRQoL, da CCA-Patienten mit höherer Unsicherheit/Angst signifikant niedrigere HRQoL-Scores aufweisen [57].

Es hat sich gezeigt, dass das Ziel und die Art der Therapie einen entscheidenden Einfluss auf die HRQoL von CCA-Patienten hat. Generell ist in CCA-Patienten bei Verwendung des spezifischen Fragebogens EORTC-BIL-21 ein geringer mittlerer Score in den Domänen Gelbsucht, Schmerzen, Angstzustände in Patienten mit einer Therapie mit kurativem Ziel, als mit palliativer Therapie zu verzeichnen [60]. Kaupp-Roberts et al. 2016 untersuchten den Einfluss der Therapie auf die HRQoL in Patienten mit biliären Karzinomen über 2 Monate nach/während einer Therapie: Gruppe 1 Operation inkl. Stents, Gruppe 2 verschiedene medizinische Interventionen (u. A. Chemotherapie, Radiotherapie) und Gruppe 3 Best supportive care. In Gruppe 1 und 2 verbesserte sich über die Beobachtungsdauer von 2 Monaten signifikant der Score im Item Gelbsucht (Gruppe 1 $p = 0,008$, Gruppe 2 $p = 0,031$). In der Gruppe 2 verbesserte über die Zeit der Score im Item Angst ($p < 0,01$), jedoch stiegen die Scores in den Items Schmerz und Sorgen über Nebenwirkungen in Gruppe 2 gleichzeitig an (jeweils $p < 0,01$). Eine Betrachtung der Baseline-Scores nach Subgruppe iCCA, eCCA und Gallenblasenkarzinom zeigte in fast allen Items keine signifikanten Unterschiede. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen extra- und intrahepatischem Cholangiokarzinom in den Fragen zu Drainage-Stellen und zur Gewichtsabnahme. Dies war klinisch zu erwarten, da Drainagen eher für intrahepatische als für extrahepatische Erkrankungen verwendet werden und Gewichtsabnahme bei einem erheblichen Anteil an intrahepatischen Erkrankungen zu erwarten ist [61].

Somit haben Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenem/metastasiertem CCA und einer palliativen Behandlungsoption eine deutlich geringere HRQoL als solche, die eine kurative Therapie beginnen können. Damit besteht auch ausgehend von diesen Daten betreffend der geringen HRQoL in der relevanten Patientenpopulation der Bedarf von besser wirksamen Behandlungsoptionen.

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.

Pemigatinib hat seit dem 22. November 2018 die Orphan Drug Designation der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung von Karzinomen des biliären Trakts [64]. Orphan Drugs sind zur Behandlung seltener Krankheiten (Inzidenz in Europa < 1/2.000) bestimmt. Sie werden für Patienten entwickelt, die an einer seltenen Krankheit leiden, für die noch keine ausreichende Behandlung zur Verfügung steht [65].

Pemigatinib wird zugelassen zur Behandlung vom lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Fusion oder anderen Rearrangements, wenn deren Erkrankung nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie fortgeschritten ist [11]. Für diese Patienten existiert zurzeit nach der aktuellen, nationalen Leitlinie der DGHO und der europäischen Leitlinie der ESMO keine etablierte Standardtherapie, da die Evidenzlage aus prospektiv geplanten Studien unzureichend ist [4, 6].

Dies spiegelt sich auch darin wider, dass zurzeit nur ein geringer Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA therapiert wird. Eine Analyse der US National Cancer Database zeigt einen Anteil von 23 % an unbehandelten iCCA-Patienten im Jahr 2014 [66]. Daten aus einem US-Register aus Texas zeigen, dass in den Jahren zwischen 2000-2008 ein Anteil von 66,4 % der iCCA-Patienten nicht behandelt wurden oder BSC erhielten [67]. Verschiedene Gründe führen vermutlich zu dem hohen Anteil an unbehandelten Patienten: CCA-Patienten haben eine schlechte Prognose, oft einen schlechten Allgemeinzustand oder vertragen die Therapie nicht [68]. Als Voraussetzung für eine zytotoxische Chemotherapie ist aber ein guter Allgemeinzustand erforderlich [68]. Darüber hinaus haben Patienten oft die mit der mBT einhergehenden inhärenten Probleme der Gallenwegsobstruktion und Sepsis, die eine weitere Behandlung verhindern können [69]. Aus verschiedenen retrospektiven Analysen geht hervor, dass ca. 25-45 % der mBT-Patienten mit einer 2L-Therapie behandelt werden und dementsprechend fit genug für die Therapie sind (siehe Tabelle 3-7) [40, 48, 70-73]. In diesen Studien wurden teilweise prognostische Faktoren für das OS in einer multivariaten Analyse identifiziert (siehe Tabelle 3-7). Als unabhängig positiv erwiesen sich der ECOG-Performance-Staus 0-1, ein erhöhter CA-19-9- oder CEA-Serumspiegel und der Ausgang der Primärtherapie (Partielles Ansprechen/Stabile Erkrankung mit L1). Neuziellet et al. 2019 führten Analysen basierend auf der französischen AGEO CT2BIL-Kohorte und externen europäischen Validierungskohorten durch, um prognostische Faktoren für das Überleben in einer größeren Kohorte von ca. 800 Probanden zu evaluieren. In ihrem Modell konnten Sie die vorherigen Studiendaten bestätigen und einen weiteren unabhängigen Faktor - die Peritonealkarzinose - identifizieren; Einige prognostische Faktoren waren mit dem Überleben nach 1st-line Therapie mit Gemcitabine + Oxaliplatin (GEMOX) oder GEMCIS assoziiert. Zu den unabhängigen prognostischen Faktoren zählten der ECOG-Performance Status zu Beginn der 2nd-line Therapie (ECOG 0, 1 oder 2), der Grund für den Abbruch der first-line Therapie (Toxizität/andere oder progressive Erkrankung), eine vorherige Resektion des Primärtumors (Ja/Nein) und Peritonealkarzinose (Ja/Nein). Um festzustellen, welche Patienten am ehesten von der Verabreichung einer Chemotherapie profitieren, sollte aus Sicht der Autoren eine Risikostratifizierung nach den genannten Faktoren durchgeführt werden.

Tabelle 3-7: Anteil der CCA-Patienten mit 2L-Chemotherapie und prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben nach 1L-Therapie

Studie / Quelle	Studienort(e)	Population	N	Anteil mit 2L-Therapie	Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (Multivariate Analyse)
Walter et al. 2013 [70]	Kanada / Frankreich	ABC iCCA 32 % eCCA 29 %	96	25 %	NB
Brieau et al. 2015 [72]	Frankreich	ABC iCCA 50 % eCCA 25,8 %	196	33%	<ul style="list-style-type: none"> • PS 0-1 • PR/SD mit L1 • CA19-9 ≤ 400 UI/ml
Schweitzer et al. 2019 [71]	Deutschland	ABC iCCA 56,3 % eCCA 23,6 %	144	45 %	<ul style="list-style-type: none"> • CEA > ULN • Cholinesterase < ULN • Leukozytose
Fornaro et al. 2014 [48]	Italien	ABC iCCA 52 % eCCA 21 %	811	44 %	<ul style="list-style-type: none"> • PS 0 • CA-19-9 < 152 UI/ml • PFS mit L1 ≥ 6 Monate • Resektion des Primärtumors
Takahara et al. 2018 [74]	Japan	ABC iCCA 35 % eCCA 28 %	294	47 %	<ul style="list-style-type: none"> • PS 0-1 • CA 19-9 ≥ 200 IU/mL • CEA ≥ 5.0 ng/mL • PD mit L1 • L2
Kim et al. 2017 [73]	Korea	ABC iCCA 43,9 % eCCA: 32,4 %	321	44 %	<ul style="list-style-type: none"> • iCCA • TTP mit L1 > 4 Monate • C19-9 bei Diagnose • Metastasen bei Diagnose

ABC = advanced biliary cancer; CA-19-9 = Carbohydrat-Antigen; CEA = Carcinoembryonales Antigen
eCCA = extraheptisches Cholangiokarzinom; iCCA = intraheptisches Cholangiokarzinom; L1 = first-line Chemotherapie; L2 = second-line Chemotherapie; N = Anzahl; NB = Nicht berichtet; PS = Performance Status (ECOG); ULN = Obere Normgrenze; TTP = Zeit bis zur Progression

Schwächen der aktuellen Therapie

Aufgrund der fehlenden Evidenz aus prospektiv geplanten Phase 3 RCTS zu den verschiedenen Chemotherapie-Regimen wird bisher keine Behandlung von der DGHO oder der ESMO empfohlen [4, 6]. Die Daten aus verschiedenen retrospektiven Analysen und/oder Meta-Analysen zeigen ein medianes OS mit einer systemischen 2L-Therapie von durchschnittlich 6-10 Monaten für das mBT (siehe Tabelle 3-8) [40, 48, 70-72, 74]. Bei diesen Daten handelt es sich jeweils um eine gemischte mBT-Population aus Patienten mit iCCA, eCCA, Karzinomen der Ampulla vateri und Gallenblasenkarzinom [40, 48, 71]. Die retrospektive Studie von Lowery et al. 2019 untersuchte das OS von CCA-Patienten (> 80 % in fortgeschrittenem

Stadium), ab 2L-Chemotherapie getrennt nach Tumor-Subtyp. 60 % der Patienten erhielten eine 5-FU-basierte Chemotherapie (5-FU + Irinotecan [FOLFIRI] oder Oxaliplatin [FOLFOX], 18 % eine Gemcitabin-basierte Therapie, 5,6 % eine intrahepatische Fluorodeoxyuriden-Therapie oder andere Therapieregime, die aber keine zielgerichtete Therapie gegen eine bestimmte Mutation einschloss. Ca. 52 % der untersuchten Patienten erhielten eine 3. Linie Chemotherapie nach Progression folgend auf die 2L-Therapie. Die Analyse ergab ein OS von 13,7 Monaten (95 % KI 10,7-17,8) für das iCCA, 6,8 Monate (95 % KI 5-10,6) für das eCCA und 9,4 Monate (95 % KI 7,2-12,3) für Gallenblasenkarzinom nach 2L Chemotherapie (siehe Abbildung 3-9). Die mediane Zeit zum Therapieversagen (TTF) betrug 2,2 Monate (95 % KI 1,8-2,7). Die kumulative Inzidenz der TTF nach 2L-Therapie nach 6 Monaten betrug 79,3 % (95 % KI 73 %-84 %). Die TTF war nicht signifikant mit der Tumorlokalisation, dem Alter der Diagnose (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) oder der Histologie (Adenokarzinom vs. andere) assoziiert [49]. Die kurze TTF zeigt die limitierte Wirksamkeit der untersuchten 2L-Therapieregime und verdeutlicht den therapeutischen Bedarf zur Behandlung des CCAs.

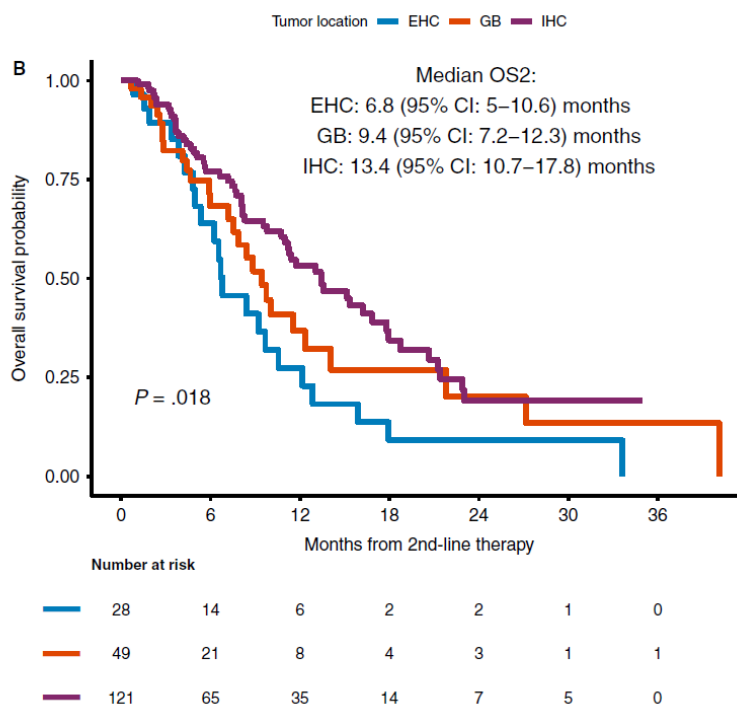


Abbildung 3-9: OS entsprechend der Lokalisation des Primärtumors.

KI = Konfidenzintervall; EHC = extrahepatisches Cholangiokarzinom; GB = Gallenblasenkarzinom; ICH = intrahepatisches Cholangiokarzinom; OS2 = Gesamtüberleben nach Beginn der Zweitlinien-Chemotherapie. Entnommen aus [49].

Tabelle 3-8: Daten aus retrospektiven Analysen zur Wirksamkeit der 2L-Chemotherapie bei fortgeschrittenen biliären Karzinomen

Autor	Anzahl Studien, Probanden	Population	Behandlung	Response Rate in % (95 % KI)	Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	Medianes OS ab 2L-Therapie in Monaten (95 % KI)
Lamarca et al. 2014 [40]	23 n = 761	ABC	2L Chemotherapie; Mono- oder kombinierte Therapie	7,7 (4,6-10,9)	3,2 (2,7-3,7)	7,2 (6,2-8,2)
Fornaro et al. 2015 [48]	5 n = 499	ABC iCCA: 52 % eCCA 21 %	2L Chemotherapie; Mono- oder kombinierte Therapie	10,2 (7,3-13,1)	3,1 (2,9-3,4)	6,3 (5,6-7,0)
Lowery et al. 2019 [49]	1 n = 121	iCCA	2L Chemotherapie; Mono- oder kombinierte Therapie	-	-	13,4 (10,7-17,8)
Schweitzer et al. 2019 [71]	1 n = 144	ABC iCCA 56,3 % eCCA 23,6 %	2L Chemotherapie	-	3,61 (3,15, 4,07)	9,9 (8,05, 11,8)
Walter et al. 2013 [70]	1 n = 96	ABC iCCA 32 % eCCA 29 %	2L Chemotherapie	-	2,8 (2,2, 3,4)	7,5 (4,8, 10,2)
Brieau et al. 2015 [72]	1 n = 196	ABC iCCA 50 % eCCA 25,8 %	2L Chemotherapie	-	3,2 (2,8, 4,0)	6,7 (5,6, 7,8)
Takahara et al. 2018 [74]	1 n = 294	ABC iCCA 35 % eCCA 28 %	2L Chemotherapie	4 (1, 9)	2,8 (2,5, 3,5)	7,7 (5,7, 9,3)
Kim et al. 2017 [73]	1 n = 321	ABC iCCA 43,9 % eCCA: 32,4 %	2L- Chemotherapie (Fluoropyrimidin- basiert)	-	1,9 (1,6, 2,2)	6,5 (5,9, 7,0)
Lamarca et al. 2019 [47]	1 n = 162	ABC iCCA 44,0 % eCCA 28 %	mFOLFOX + ASC vs. ASC	-	-	6,2 vs. 5,3
Autor	Anzahl Studien, Probanden	Population	Behandlung	Medianes OS ab Diagnose in Monaten (95 % KI)		
Jain et al. 2018 [22]	1 n = 95	mBT Stadium III/IV mit FGFR GA	Standardtherapie vs. (experimentelle)	24,0 (19, 65) vs. 44,8 (24,5, NR)		

			anti-FGFR Therapie	
	1 n = 50	mBT, Stadium I-IV mit FGFR GA iCCA 87,4 % eCCA 4,2 %	Standardtherapie (keine [experimentelle] anti-FGFR Therapie)	24,3 (18,2, 49,8)
1L = first-line; 2L = second-line, A, ABC = advanced biliary cancer; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom, FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, GA = Genomische Veränderung, KI = Konfidenzintervall; mBT = malignes biliäres Karzinom, mFOLFOX = Chemotherapieregime aus 5-Fluoruracil, Oxaliplatin und L-Folinsäure; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressions-freies Überleben				

Aktuelle Ergebnisse zum Therapieregime mFOLFOX + ASC könnten dazu führen, dass diese Therapie Standard of Care wird. Erste Ergebnisse aus der Studie ABC-06 zeigen ein geringfügig verlängertes OS durch das Therapieregime mFOLFOX in Kombination mit ASC im Vergleich zu ASC (5,3 Monate vs. 6,2 Monate). Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 35,5 % (ASC) vs. 50,6 % (mFOLFOX + ASC) und nach 12 Monaten 11,4 % (ASC) vs. 25,9 % (mFOLFOX + ASC) und wurden daher von den Autoren als klinisch relevant eingestuft [17, 47]. Die aktuelle NCCN-Guideline hat die FOLFOX-Therapie bereits in die Empfehlung als Therapie in der zweiten Linie aufgenommen [52].

Neben den systemischen, nicht-selektiven Therapien nimmt bei CCAs auch die Möglichkeit von zielgerichteten Therapien einen immer höheren Stellenwert ein, da eine individualisierte Behandlung aufgrund der molekularen Diversität der genomischen Veränderung des CCA erfolgversprechend ist. Ausgangspunkt dazu waren Ergebnisse des MOSCATO-01 Studie, die ein verlängertes Überleben von Patienten mit identifizierten genetischen Veränderungen und einer zielgerichteten Therapie zeigten (Medianes OS 17 vs. 5 Monate; p = 0,008) [75].

Abgesehen von der begrenzten Wirksamkeit gehen die zytotoxischen Chemotherapie-Regime häufig mit starken Nebenwirkungen einher und ein großer Anteil der Patienten muss die Therapie aus diesem Grund abbrechen [40, 71, 72]. So brachen z. B in der retrospektiven Studie von Brieau und Kollegen, in der 173 Patienten in der 2. Linie mit 5-FU-basierter Therapie (88 %) oder Platin-basierter Chemotherapie (34,2 %) behandelt wurden, 13,6 % der Patienten die Therapie ab. Die berichteten Nebenwirkungen umfasste bei 45 Patienten (31,9 %) Grad 3/4 Toxizität; Am häufigsten wurden Neutropenie (7,4 %), Anämie (4,3 %), Übelkeit/Erbrechen und Neurotoxizität (beide 2,5 %) als UE mit Grad 3/4 berichtet. Eine periphere Neuropathie wurde am häufigsten im Zusammenhang mit Oxaliplatin und Cisplatin berichtet (jeder Grad 63 %, Grad 3 2,5 %). Das Regime FOLFIRI war mit schwerem Durchfall (20 %) und Neutropenie (44 %) assoziiert; FOLFOX war mit schwerer Thrombozytopenie (33 %) assoziiert [72].

Von Lamarca et al. 2014 werden aus der Meta-Analyse von 14 Studien mit gängigen Therapieregimen (Gemcitabin-basiert, 5-FU basiert) ähnliche Nebenwirkungen berichtet. Als häufigste Nebenwirkungen (Grad 3/4) wurde u. A. von Anämie, Neutropenie, Leukopenie,

Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Mukositis berichtet. Am Häufigsten tritt hämatologische Toxizität auf [40].

Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit und der damit einhergehenden Progression erhält ein hoher Anteil der Patienten zudem eine dritte Linie Chemotherapie. In der retrospektiven Studie von Fornaro et al. erhalten 42,5 % eine dritte Linie Chemotherapie; Von Lowery et al. 2019 werden aus einer multizentrischen retrospektiven Studie 50,2 % der Patienten als zum dritten Mal mit Chemotherapie behandelt angegeben [49, 76].

Dies zeigt, dass die verfügbaren Therapien in der zweiten Linie eine begrenzte Ansprechrate mit ungünstigen Nebenwirkungen aufweisen, und unterstützt die Notwendigkeit einer wirksamen und gut verträglichen Zweitlinientherapie.

Mortalität

Das CCA ist für ca. 20 % der Todesfälle aufgrund von hepatobiliären Erkrankungen verantwortlich, die weltweit 13 % der gesamten Sterblichkeit durch Krebs verursachen [77]. Das CCA ist eine der tödlichsten Krebsarten; Die Mortalitätsrate des CCA, insbesondere des iCCA ist weltweit steigend. Aktuelle Daten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)-Register aus den USA zeigen für das iCCA und eCCA steigende Inzidenz-basierte Mortalitätsraten zwischen 2000-2013, während eine sinkende Mortalitätsrate zwischen 2013-2015 festgestellt wurde (siehe Abbildung 3-10) [78]. Frühere Daten des SEER-Registers zeigen zwar eine verbesserte 1-Jahres-Mortalität, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber immer noch bei nur 10 % [79].

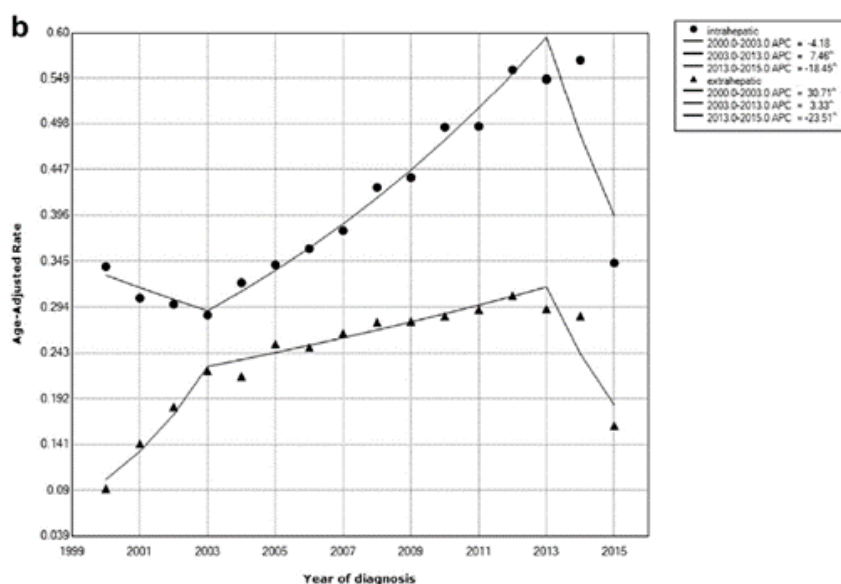


Abbildung 3-10: Inzidenz-basierte Mortalität in den USA
Entnommen aus [78]

Eine Auswertung von WHO-Daten hinsichtlich der globalen Mortalität vom CCA wurde von Bertuccio et al. 2012 / 2019 vorgenommen. Die Auswertung zeigt, dass die Mortalität des iCCA zwischen 1990-2008 in Europa um 9 % in beiden Geschlechtern ansteigt und eine Mortalitätsrate von 1,1/100.000 Personenjahre (PJ) für Männer und 0,75/100.000 PJ für Frauen erreichte. Die höchsten Raten verzeichneten Großbritannien, Frankreich und Deutschland (siehe Tabelle 3-9). Global zeigte sich ebenso ein steigender Trend in der Mortalitätsrate des iCCA. Vor dem Jahr 2000 lag diese für Männer noch unter 1/100.000 PJ und stieg zum Jahr 2010-2014 auf 1-2/100.000 PJ in den meisten Ländern [80, 81].

Tabelle 3-9: Altersstandardisierte (Weltbevölkerung) Gesamtmortalitätsraten von intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) pro 100.000 Personenjahre (Männer und Frauen) in ausgewählten europäischen Ländern und der Europäischen Union um 2002 (2000-2004), 2007 (2005-2009) und 2012, und die entsprechenden prozentualen Veränderungen der Raten.

Entnommen aus [80, 81].

iCCA	Männer				Frauen			
	2002	2007	2012	% Veränderung 2012/2002	2002	2007	2012	% Veränderung 2012/2002
EU (2005-2008) ¹	0,79	1,07	NB	36,5 ²	0,55	0,75	NB	36,2 ²
Deutschland	0,64	1,06	1,15	79,7	0,46	0,72	0,82	78,3
Frankreich	1,04	1,35		71,2	0,59	0,84	1,04	76,3
Groß-Britannien	1,00	1,24	1,55	84,5	0,87	1,12	1,46	100,0
Österreich	1,02	1,5	1,75	33,6	0,71	1,07	1,16	31,8

¹ Eingeschlossen sind Daten aus 13 EU-Ländern: Deutschland, Dänemark, Frankreich, Finnland, Großbritannien, Irland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Schweden, Tschechien, Österreich.
² Prozentuale Veränderung 2007 / 2002
NB = nicht berichtet

Die Mortalität des CCA ist insgesamt betrachtet in Deutschland ansteigend, was ebenfalls aus Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) zwischen den Jahren 1998-2015 hervorgeht. Die Mortalitätsrate ist geschlechtsunabhängig ansteigend. Zwischen 1998 und 2015 wurde ein Anstieg der iCCA-Mortalität sowohl bei Frauen (Average annual percentage changes [AAPC] 7,8, 6,9 - 8,8) als auch bei Männern (AAPC 6,5, 95 % KI 6-7,1) beobachtet. Dagegen nahm die Mortalität der eCCA bei Männern nur leicht zu (AAPC 2,1, 95 % KI 1,6-2,6) oder ging bei Frauen sogar zurück (AAPC - 0,6, 95 % KI -1,9-0,8, Abbildung 3-11).

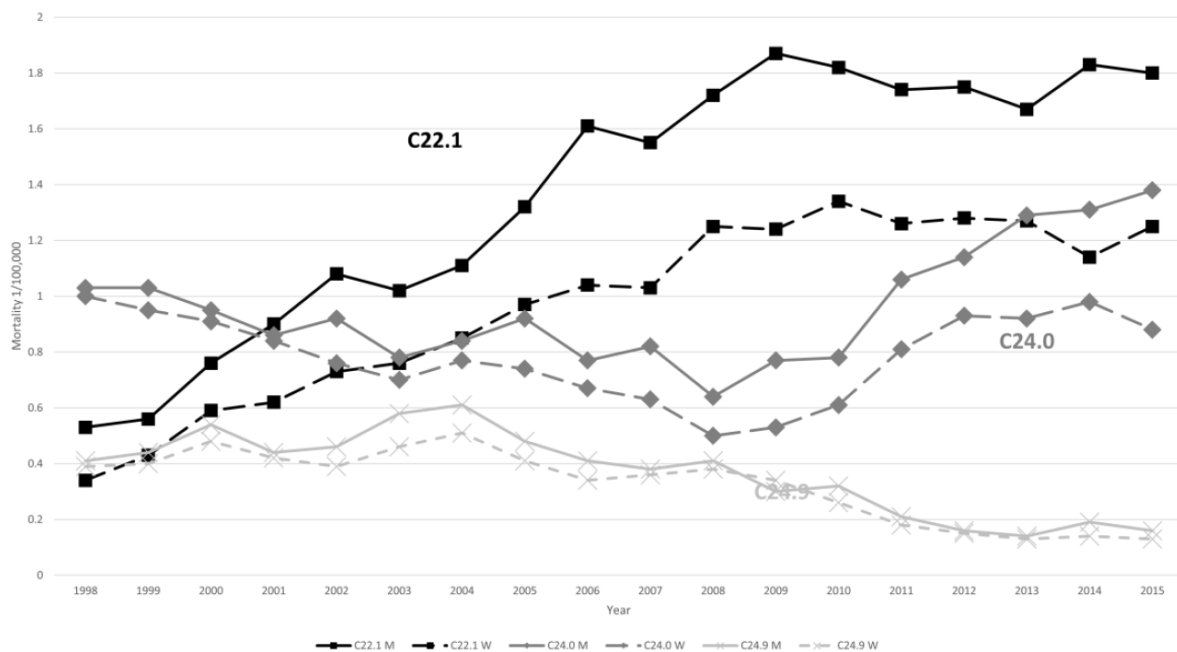


Abbildung 3-11: Mortalitätsraten in Deutschland 1998-2015

Während die Mortalität des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (C22.1) bei beiden Geschlechtern zunahm, stieg die Mortalität des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (C24.0) bei Männern (M, durchgezogene Linien) an und war bei Frauen stabil (W, gepunktete Linien). Die Mortalität von nicht spezifizierten Gallengangstumoren (C24.9) nahm ab. Die Mortalität von überlappenden extrahepatischen Läsionen (C24.8) lag unter 0,05 und war nicht eingeschlossen. Entnommen aus [37].

Überleben nach Stadium

Daten aus dem SEER-Register mit 1.008 iCCA-Patienten zeigen ein Stadien-abhängiges Überleben. Die meisten Tumore waren T1 oder T2 (n = 413, 41,0 % und n = 329, 32,6 %), während die übrigen Tumore fortgeschrittene T3 (n = 80, 7,9 %) oder T4 (n = 147, 14,6 %) waren. Fast ein Fünftel der Patienten hatte Lymphknotenmetastasen (n = 223, 22,1 %) und ungefähr jeder zehnte Patient hatte eine metastatische Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (n = 103, 10,2 %). Das mediane OS (siehe Abbildung 3-12) mit Stadium IA beträgt nach der Auswertung des SEER-Registers 81 Monate (95 % KI 60-116) während in Stadium IIIA und IIIB nur noch 24 Monate (95 % KI 15-31) und 15 Monate (95 % KI 13-19) sowie in Stadium IV 9 Monate (95 % KI 6-12) angegeben werden [82].

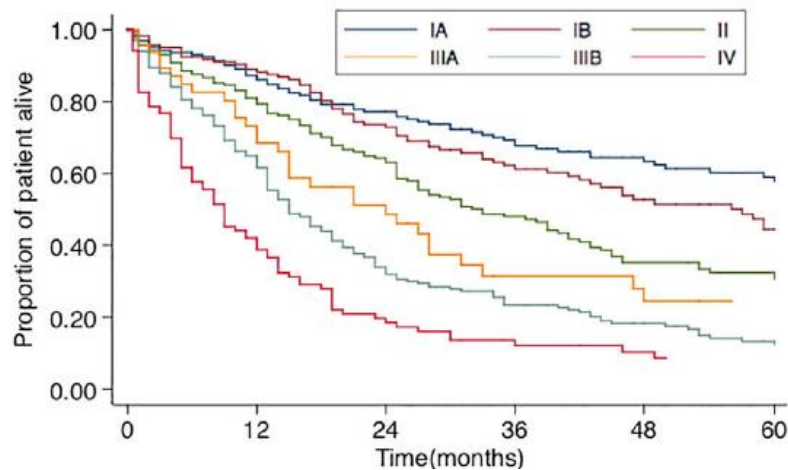


Abbildung 3-12: Kaplan-Meier Kurven stratifiziert entsprechend der 8. Edition des AJCC Entnommen aus [82].

Zusammenfassend besteht aufgrund der begrenzt wirksamen Behandlungsoptionen in der Zweitlinie und fehlender Evidenz, die mit keiner empfohlenen / etablierten Therapie und einer hohen Mortalitätsrate einhergeht, ein hoher medizinischer Bedarf in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Cholangiokarzinoms. Pemigatinib stellt für Patienten mit einer *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement aktuell die einzige zugelassene und wirksame Behandlungsoption dar [11].

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.

Prävalenz des CCA

Zur Prävalenz des CCA liegen keine Daten vor. Da das mediane OS nach 2L-Standardtherapie für CCA-Patienten unter 12 Monaten liegt, kann die Inzidenz für die Prävalenz übernommen werden.

Inzidenz des CCA

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch Institut (RKI) sammelt die Daten der Landeskrebsregister. Auf Basis der lokal erhobenen Daten ermittelt das ZfKD die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland. In Deutschland beträgt nach Daten des RKI im Jahr 2014 die altersstandardisierte Inzidenz des CCA 2,61/100.000 für Frauen und 3,93/100.000 für Männer. Die Daten des RKI zeigen für den Zeitraum 2001-2014 eine nahezu gleiche Verteilung von iCCA mit 46 % und 54 % mit eCCA (davon 41 % dCCA und einen geringeren Anteil von 13 % des pCCA) [37].

Die Inzidenzrate in der Studienperiode zwischen 2003-2014 zeigt eine ansteigende Inzidenz des iCCA bei Frauen (Average annual percentage changes [AAPC] 3,3; 95 % KI 1,5-5,2) und Männern (AAPC 3,8; 2,8-4,8). Die Inzidenz des eCCA blieb im gleichen Zeitraum stabil bei Frauen (AAPC -0,2, 95 % KI -1,6,-1,3) und stieg leicht an bei Männern (AAPC 1,0, 95 % KI -0,1-2,1). Der überlappende und unspezifische Gallenwegskrebs (C24.8 und C24.9) verzeichnete eine deutlich sinkende Inzidenzrate in beiden Geschlechtern, was auf die Kodierung zurückzuführen sein könnte. Im Jahr 2014 erreichte die Inzidenzrate des iCCA nahezu das Level der eCCA Inzidenzrate in Frauen (1,29 vs. 1,32) und Männern (1,89 vs. 2,03) (Abbildung 3-13) [37]. Die steigende Zahl des iCCA könnte zum einen mit der sinkenden Rate an Fehlklassifizierung des pCCA als iCCA zusammenhängen, welche für den Zeitraum 2003-2005 35 % betrug und auf 12 % zwischen 2012-2014 sank und weiterhin durch die alternde Bevölkerung bedingt sein [37].

Tabelle 3-10: Charakteristika der CCA Patienten nach Daten des RKI

Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) von intrahepatischen (C22.1) und extrahepatischen Cholangiokarzinomen (C24.0) sowie von unspezifischen Gallengangstumoren (C24.8: überlappende Läsion der Gallenwege, C24.9: Gallenwege, nicht anders spezifiziert) zwischen 2001 und 2014 [37].

	iCCA	eCCA	unspezifischer Gallengangstumor	
ICD-10	C22.1	C24.0	C24.8	C24.9
Geschlecht				
Männer	5.808 (52,0)	6.077 (52,4)	162 (47,8)	1.653 (44,4)
Frauen	5.353 (48,0)	5.513 (47,6)	177 (52,2)	2.073 (55,6)
Total	11.161	11.590	339	3.726
Alter				
< 55	1.237 (11,1)	822 (7,1)	25 (7,4)	215 (5,8)
55-64	2.075 (18,6)	1.776 (15,3)	56 (16,5)	410 (11,0)
65-74	3.901 (35,0)	3.688 (31,8)	115 (33,9)	953 (25,6)
< 75	3.948 (35,4)	5.304 (45,8)	143 (42,2)	2.148 (57,6)
Medianes Alter				
Männer	69	71	71	74
Frauen	73	76	75	79

In der altersspezifischen Analyse wurde sowohl für die eCCA als auch für die iCCA in allen Subtypen eine höhere Inzidenz für Männer im Vergleich zu Frauen festgestellt. Das mediane Alter bei der Diagnose war bei Frauen sowohl beim iCCA (73 Jahre vs. 69 Jahre) als auch beim eCCA (76 Jahre vs. 71 Jahre) höher als bei Männern. Patienten mit unspezifischen Gallengangstumoren hatten das höchste Alter bei der Diagnose (w: 79 Jahre, m: 74 Jahre) [37].

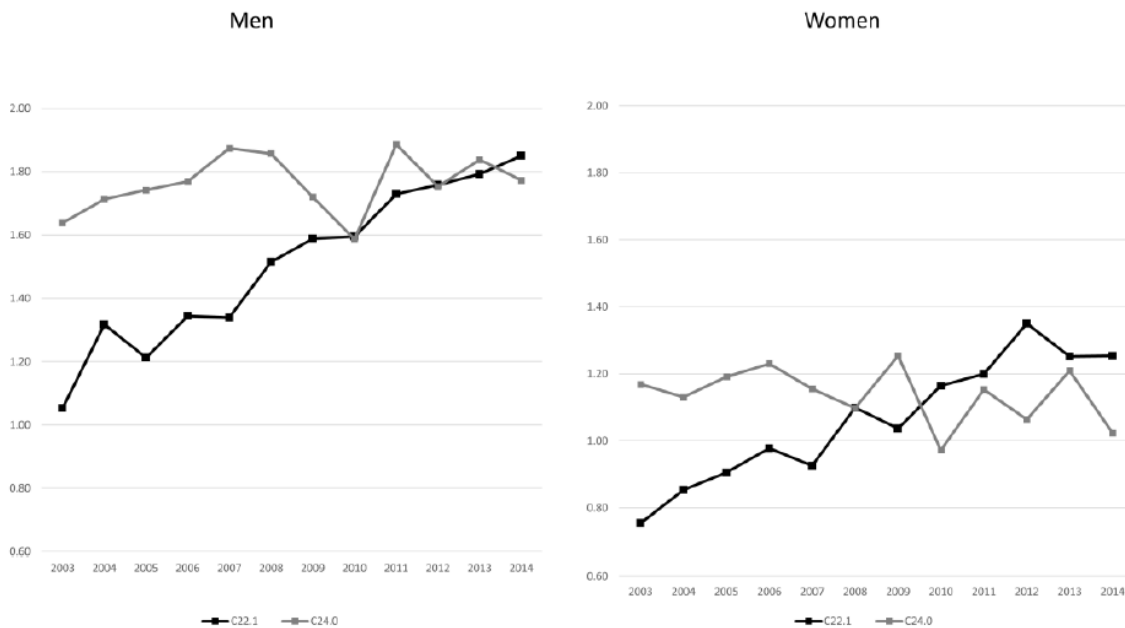


Abbildung 3-13: Inzidenzrate des iCCA und eCCA in Deutschland zwischen 2001 und 2014. C22.1 = intrahepatisches Cholangiokarzinom, C24.0 = extrahepatisches Gallengangskarzinom. Entnommen aus [37].

Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

Zur Bestimmung der Inzidenz des iCCA wurden aktuelle Diagnosedaten beim RKI nach Diagnosecode angefragt. Das Cholangiokarzinom wird mit dem Diagnosecode C22.1 oder aufgrund der Heterogenität des Tumors alternativ mit C22.7 (Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) oder C22.9 (Leber, nicht näher bezeichnet) kodiert.

Das RKI hat Daten zur Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms nach Diagnosecode C22.1, C22.7 und C22.9 von 2012 bis 2016 stratifiziert nach Alter und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Die Daten zum Code C22.1 zeigen eine Anzahl an Neuerkrankungen von 948 Männern und 836 Frauen (Gesamt 1.784) im Jahr 2012. Bis zum Jahr 2014 stieg die Inzidenz auf eine Fallzahl von 1.139 Männern und 923 Frauen (Gesamt 2.062) an. Die Fallzahlen verzeichneten zwischen 2013 bis 2014 ein hohes Wachstum mit 18,85 %. Die Fallzahl erhöhte sich weiter bis zum Jahr 2016 auf 1.108 Männer und 1.051 Frauen an (Gesamt 2.159 Fälle) [83]. Damit lässt sich insgesamt ein steigender Trend ablesen. Die meisten Patienten waren bei Diagnose 65 Jahre und älter [83].

Unter Einbezug der Maßzahlen der Diagnosecodes C22.7 und C22.9 ergibt sich eine höhere Fallzahl von gesamt 1.677 Männern und 1.389 Frauen, die im Jahr 2016 neu erkrankten. Insgesamt liegt die Fallzahl somit bei 3.067 Neuerkrankungen im Jahr 2016 [83].

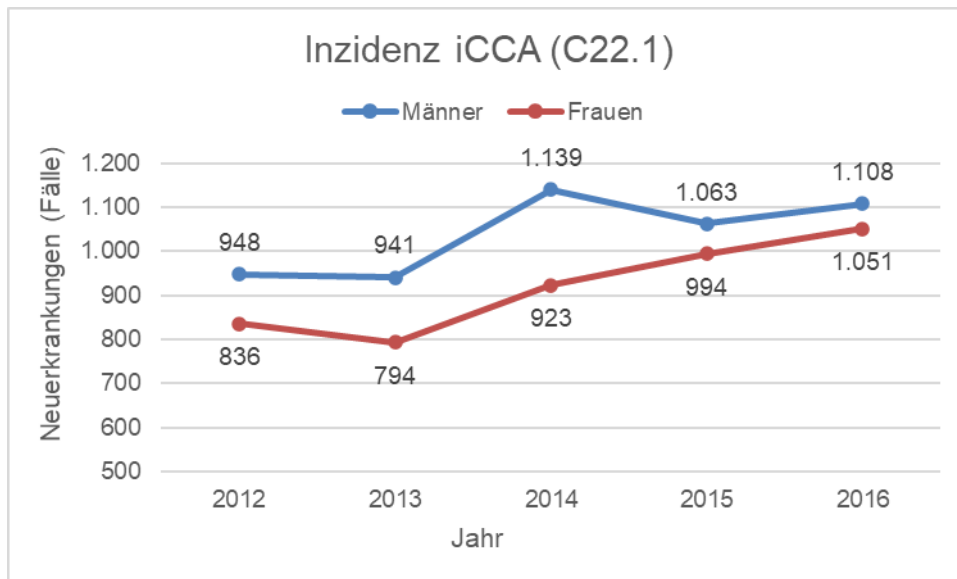


Abbildung 3-14: Fallzahlen des Cholangiokarzinoms (C22.1) zwischen 2012 und 2016 nach Daten des RKI.

Quelle: [83]

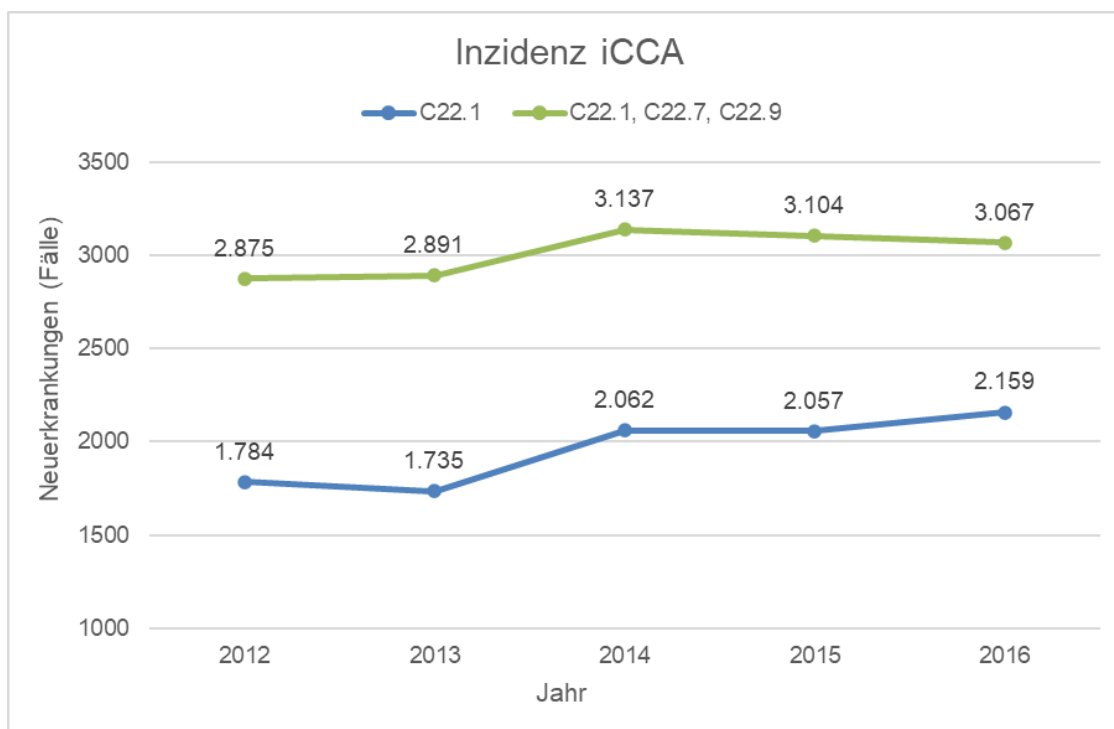


Abbildung 3-15: Fallzahlen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (iCCA) nach Diagnosecode zwischen 2012 und 2016 nach Daten des RKI.

C22.1 = intrahepatisches CCA, C22.7 = Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber, C22.9 = Leber, nicht näher bezeichnet.

Quelle: [83]

Weitere Daten zur Inzidenz liegen aus einer Sonderauswertung der Daten der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) von 2002-2015 vor, die der aktuellen Leitlinie der DGHO zu biliären Karzinomen entnommen wurde. Diese Analyse zeigt ebenso eine steigende Rate der altersstandardisierten Inzidenz (alter Europastandard) des iCCA in Deutschland, die in Abbildung 3-16 dargestellt ist. Die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt laut Daten des GEKID im Jahr 2014 2,8/100.000 für Männer und 1,6/100.000 für Frauen. Eine Anzahl von 1.718 Männern und 1.287 Frauen wurde laut GEKID im Jahr 2014 neu mit iCCA (ICD-10 C22.1, C22.7, C22.9) diagnostiziert (siehe Abbildung 3-17). Die Mortalitätsrate lag im Jahr 2014 bei 3,1/100.000 für Männer und 1,6/100.000 für Frauen und zeigt einen relativ konstanten Verlauf seit 2002 [4]. Das mittlere Erkrankungsalter des mBT lag nach Daten des GEKID zwischen 72 Jahren (Männer, iCCA) und 78 Jahren (Frauen, Gallenblase). Genaue Kennzahlen zum medianen Erkrankungsalter des iCCA bei Frauen liegen aus diesem Datensatz nicht vor. Eine Übersicht der Altersverteilung des iCCAs ist Abbildung 3-18 zu entnehmen [4].

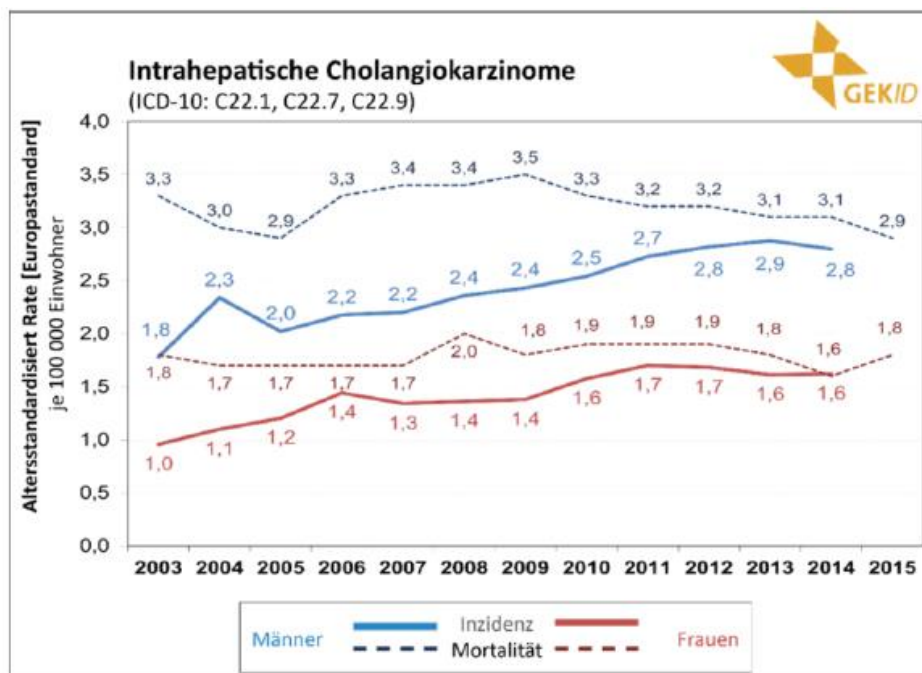


Abbildung 3-16: Altersstandardisierte Inzidenzrate des iCCA im zeitlichen Verlauf. Entnommen aus [4].

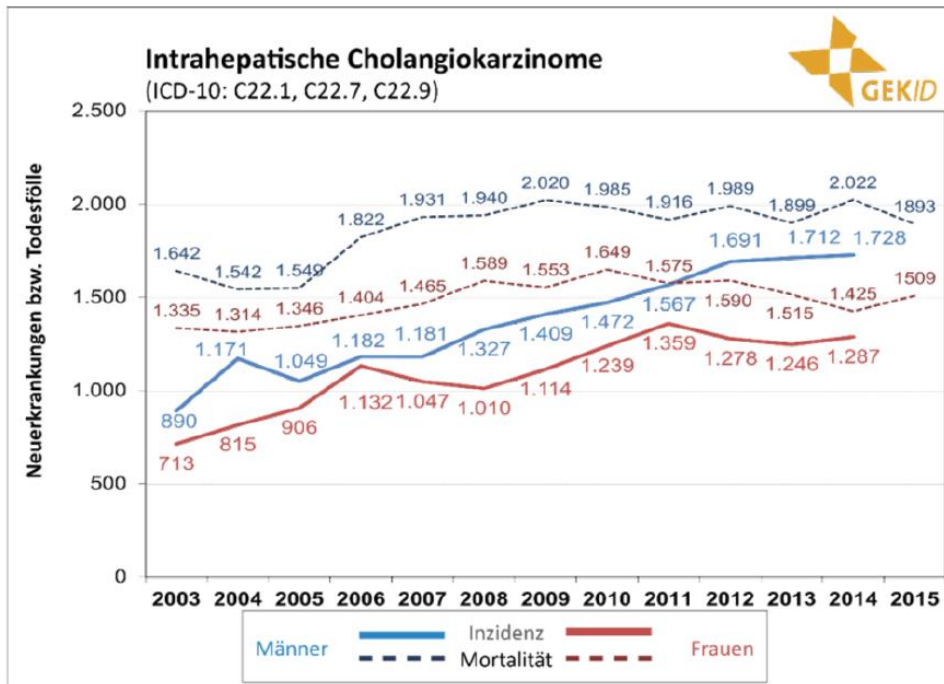


Abbildung 3-17: Neuerkrankungen und Todesfälle des iCCA im zeitlichen Verlauf. Entnommen aus [4].

Tabelle 3-11: Epidemiologische Kennzahlen des RKI und GEKID

Maßzahlen	2014		2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamtinzidenz CCA, (je 100.000), RKI	3,93	2,61	NE	NE
Neuerkrankungen iCCA (C22.1) ^a	1.139	923	1.108	1.051
Neuerkrankungen iCCA (C22.1) ^a 65 Jahre u. älter	782	663	735	760
Neuerkrankungen iCCA (C22.1, C22.7, C22.9) ^a	1.793	1.345	1.677	1.389
Neuerkrankungen iCCA (C22.1, C22.7, C22.9) GEKID	1.728	1.287	NB	
Altersstandardisierte Inzidenzrate iCCA (C22.1; je 100.000), RKI	1,29	1,32		
Altersstandardisierte Inzidenzrate iCCA (je 100.000), GEKID	2,8	1,6		
Sterbefälle iCCA, GEKID	2.022	1.425		
Mittleres Erkrankungsalter RKI (Median 2003-2014)	69	73		
^a Datenauswertung RKI GEKID = Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; NB = Nicht berichtet; NE = Nicht berechnet; RKI = Robert-Koch-Institut				

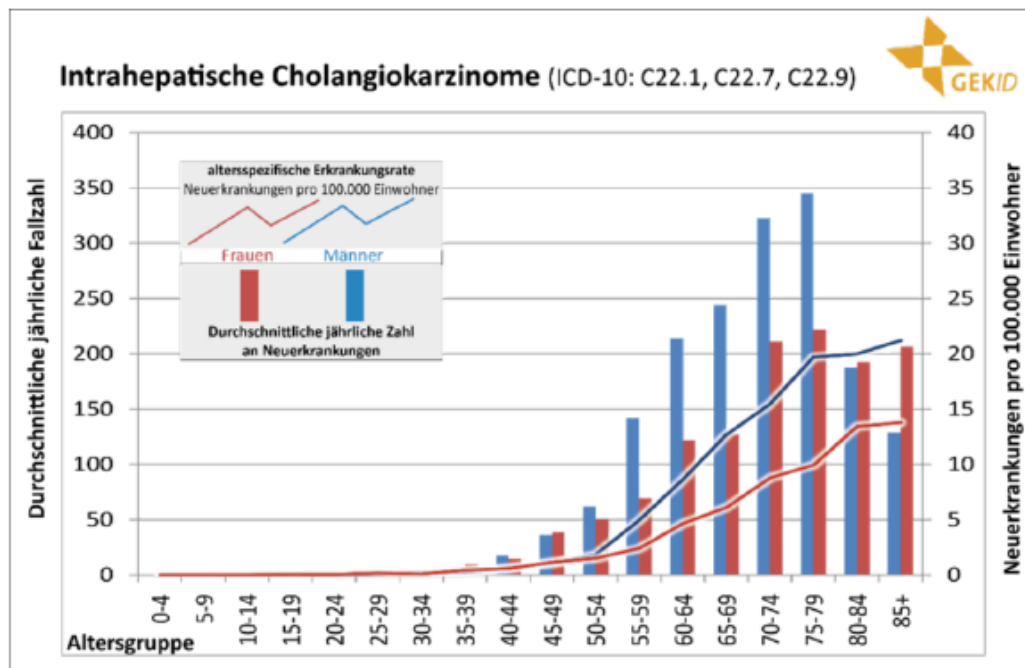


Abbildung 3-18: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz des iCCA.

Entnommen aus [4].

Damit zeigt sich in der Gesamtschau, dass die Daten des GEKID und des RKI eine ähnliche Fallzahl für das iCCA ausweisen (siehe Tabelle 3-11). Es ist zu beachten, dass einzig der Code C22.1 spezifisch das intrahepatische CCA bezeichnet. Die anderen Diagnosecodes stehen für „nicht näher bezeichnete Karzinome der Leber“ (C22.7) und „Leber, nicht näher bezeichnet“ (C22.9). Daher könnten hier auch hepatozelluläre Karzinome einbezogen sein, die nicht dem iCCA zuzuordnen sind. Aufgrund der Unsicherheit der Verwendung dieses eher unspezifischen Diagnosecodes werden die Daten des RKI zum Code C22.1 als untere Grenze und die der gesamten Gruppe C22.1, C22.7 und C22.9 als obere Grenze für die Berechnung der Fallzahlen der Zielpopulation für Pemigatinib herangezogen. Die Daten des GEKID sind weniger aktuell als die des RKI und werden daher in der Berechnung nicht einbezogen.

Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms

Um die Inzidenz des eCCA zu bestimmen, wurden Daten zur Inzidenz beim RKI nach Diagnosecode angefragt. Das eCCA wird übergreifend mit dem Code C24.0 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) kodiert und spezifisch mit dem Code C24.0 (extrahepatischer Gallengang). Das RKI hat rohe Inzidenzen zum eCCA nach Diagnosecode C24 und C24.0 von 2012 bis 2016 stratifiziert nach Geschlecht und Alter zur Verfügung gestellt [84]. Die Betrachtung der Inzidenz der gesamten Gruppe zeigt eine stabile rohe Inzidenz zwischen 2012 bis 2016 bei Frauen mit 1.545 Neuerkrankungen im Jahr 2012 und 1.624 im Jahr 2016. Bei Männern zeigt sich im gleichen Zeitraum ein leichter Anstieg ausgehend von 1.798 Neuerkrankungen im Jahr 2012 und folgend 1.982 Fällen im Jahr 2016 (Abbildung 3-19). Die Betrachtung des Diagnosecodes C24.0 (extrahepatischer Gallengang) ergibt für Frauen und Männer jeweils geringere Fallzahlen (Abbildung 3-19).

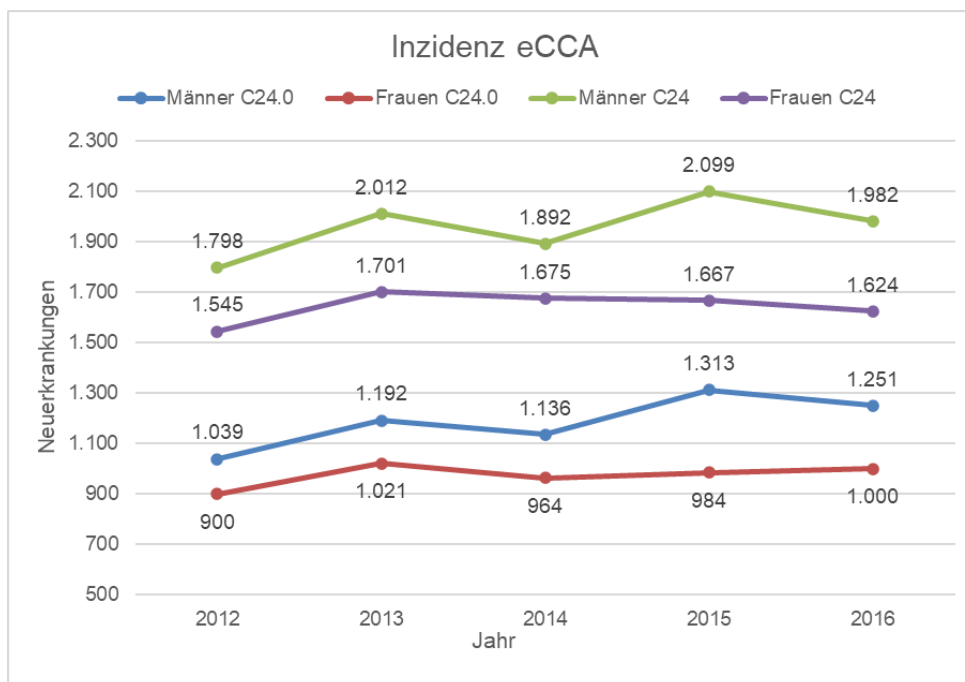


Abbildung 3-19: Fallzahlen des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (eCCA) zwischen 2012 und 2016 nach Diagnosecode C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) und C24.0 (Extrahepatischer Gallengang) aus Daten des RKI.

Quelle: [84]

Für das eCCA werden in der Leitlinie der DGHO ebenso Fallzahlen und die Inzidenzrate bis zum Jahr 2014 präsentiert. Hier wurden die Diagnosecodes aus C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) wie folgt einbezogen

- C24.0 - Extrahepatischer Gallengang
- C24.1- Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]
- C24.8 - Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend, und
- C24.9 - Gallenwege, nicht näher bezeichnet

Die Auswertung der Daten des GEKID zeigt für das eCCA eine seit 2003 relativ stabile altersadjustierte Inzidenzrate, die im Jahr 2014 bei 1,8 / 100.000 für Frauen und 2,9 / 100.000 für Männer liegt (siehe Abbildung 3-20). Die altersadjustierte Mortalitätsrate liegt für beide Geschlechter etwas unter der Inzidenzrate mit 1,2 / 100.000 für Frauen und 1,8 / 100.000 für Männer. Die rohe Inzidenz ist in Abbildung 3-21 dargestellt. Die höchste Inzidenz ist in der Altersklasse der > 70-Jährigen zu verzeichnen (Abbildung 3-22) [4].

In der Gesamtschau zeigen die Daten des RKI und des GEKID ähnliche Fallzahlen für das eCCA. Da die Daten des RKI mit Fallzahlen aus dem Jahr 2016 aktueller sind, werden diese zur Berechnung der Zielpopulation für Pemigatinib herangezogen. Es wird die gesamte Gruppe des eCCA, d. h. der Diagnosecode C24.0 als Obergrenze der Berechnung der Patientenpopulation herangezogen. Da ausschließlich mit dem Code C24.1 das eCCA spezifisch codiert wird, werden die Fallzahlen dieses Codes als untere Grenze herangezogen.

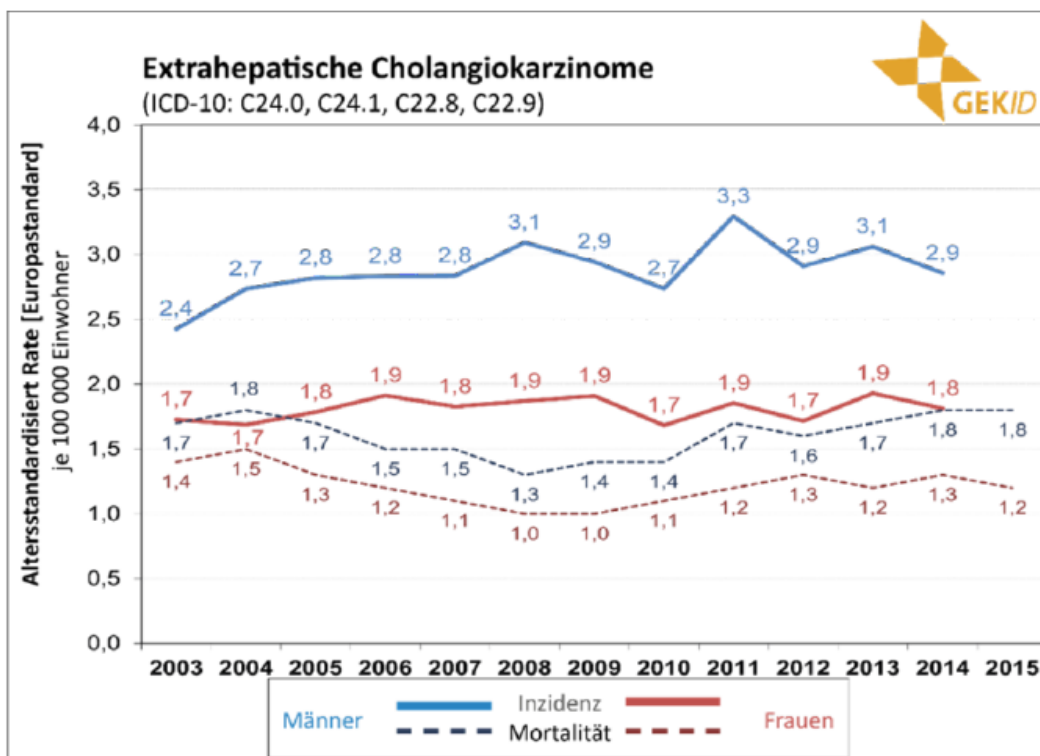


Abbildung 3-20: Altersstandardisierte Inzidenzrate des eCCA im zeitlichen Verlauf.
Entnommen aus [4].

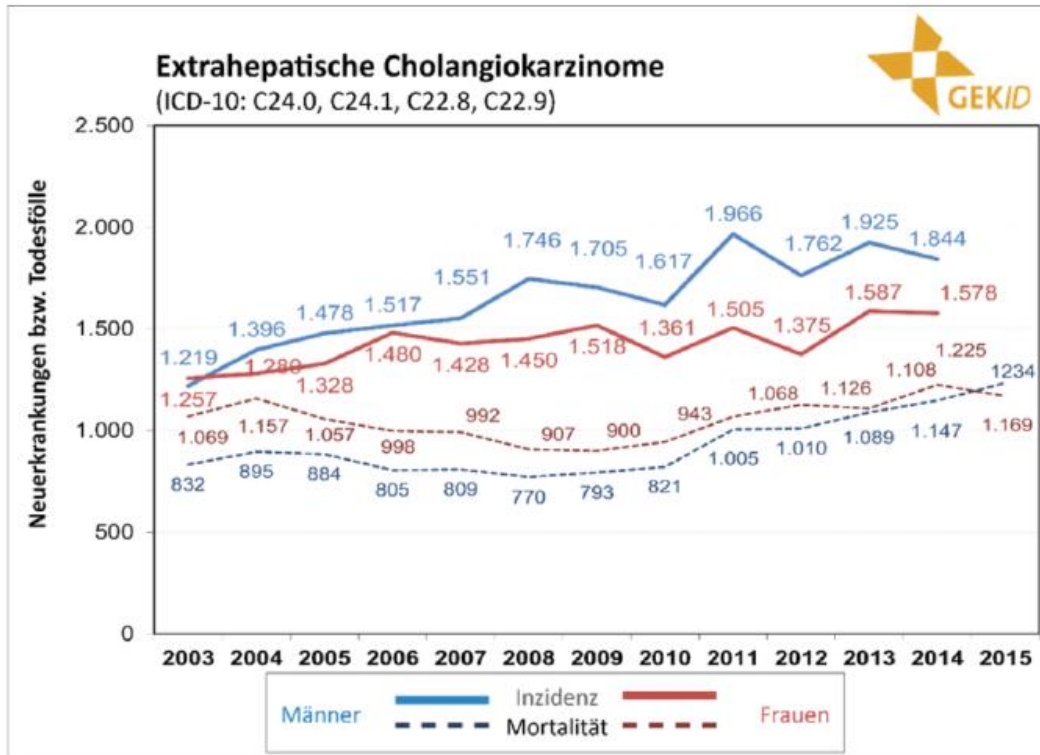


Abbildung 3-21: Neuerkrankungen und Todesfälle des eCCA im zeitlichen Verlauf
Entnommen aus [4].

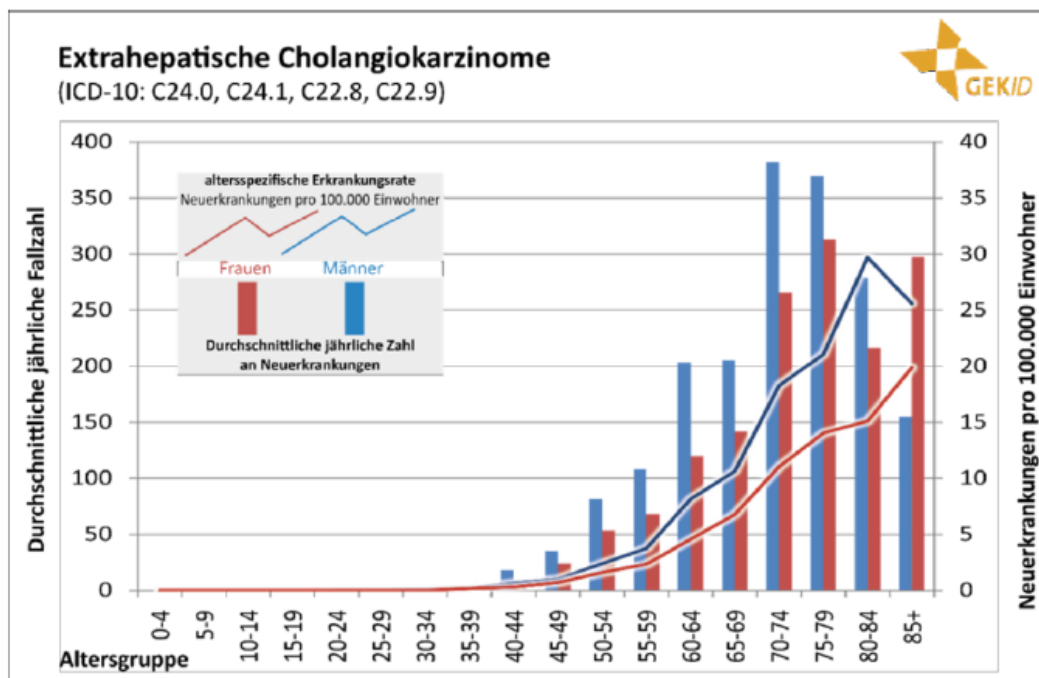


Abbildung 3-22: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz des eCCA
Entnommen aus [4].

Inzidenz des CCA in Europa und auf internationaler Ebene

Die Inzidenz von CCA variiert weltweit, mit Inzidenzraten von 2,8 pro 100.000 in den USA und 0,5-3,36 pro 100.000 in Europa [77, 85]. Die höchsten Inzidenzraten sind in Thailand zu verzeichnen (> 80 Fälle pro 100.000), was auf die Prävalenz von Infektionen durch den Leberegel (*Opisthorchis viverrini*) in dieser Region zurückzuführen ist, die einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines CCA darstellen [77].

Ausgehend von einer aktuellen Analyse von Florio et al. 2020, welche Daten der Five Continents Plus Datenbank des Zeitraums 1993-2010 zugrunde legt, steigt weltweit die Inzidenz des iCCA mehr als die des eCCA, zeigt aber länderspezifisch eine Variabilität. In europäischen Ländern wie Frankreich, Großbritannien und Frankreich ergibt sich wie in Deutschland ein steigender Trend beim iCCA (Abbildung 3-23). Die Inzidenz des iCCA und eCCA ist bei Männern weltweit höher als bei Frauen [76].

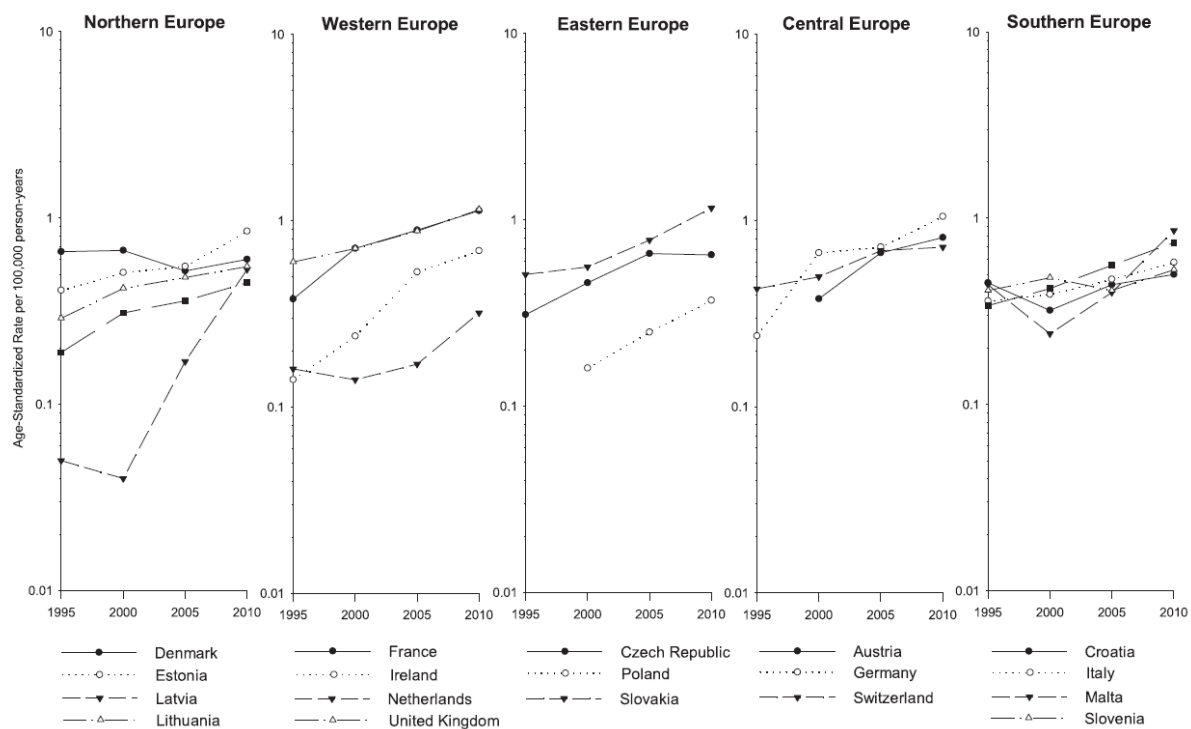


Abbildung 3-23: Altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100.000 Person-Jahre

Entnommen aus [76]

Eignung für eine Therapie mit Pemigatinib

Nur CCA-Patienten, die eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung mit *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement aufweisen und nach einer Linie systemischer Therapie fortgeschritten sind, sind laut Fachinformation für die Therapie mit Pemigatinib zugelassen [11, 12].

Aus den Daten des SEER-Registers wird geschätzt, dass ca. 65 % der CCA-Patienten eine inoperable fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung aufweisen [82]. Aus den Daten des RKI lässt sich die Zahl der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nicht genau entnehmen. Daten zu ICD-10 Code C22 (Leberkrebs), die auch die iCCA-Patienten einschließen (C22.1), ergeben einen Anteil von 57-64 % Patienten in Stadium III und IV [29]. Patienten mit intrahepatischem CCA, welche sich einer Resektion unterziehen erfahren in etwa 49-64 % der Patienten innerhalb von 2-3 Jahren ein Rezidiv [10]. Für das eCCA beträgt die Rezidivrate nach Operation zwischen 25,8 – 41 % [86-88]. Die refraktären Patienten können für eine systemische 1L-Chemotherapie nach den zuvor beschriebenen Standards der DGHO in Frage kommen.

CCA-Patienten, die nicht für eine Operation in Frage kommen, können mit einer 1L-Chemotherapie behandelt werden. Wie im Abschnitt zuvor beschrieben, werden ca. 25-45 % der mBT-Patienten in der klinischen Praxis mit einer 2L-Therapie behandelt. Ein Großteil der Patienten ist aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder individueller Faktoren nicht für die 2L-Therapie geeignet [48, 70-72, 74].

CCA-Patienten, die für Therapie mit Pemigatinib in Frage kommen, müssen laut der Fachinformation eine *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement im Tumor aufweisen [11, 12]. *FGFR2*-Fusionen kommen fast exklusiv im iCCA vor und sind kaum im eCCA zu finden [19]. Daher wird der überwiegende Anteil der Patienten mit dieser genetischen Veränderung ein iCCA aufweisen. Auf diese Population wird sich im Folgenden hauptsächlich bezogen. Zum Anteil der *FGFR2*-Fusionen und Rearrangements im iCCA und eCCA liegen Daten aus verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Kohortengrößen vor, welche in Tabelle 3-12 zusammengefasst sind. Daten aus Europa zur Inzidenz der *FGFR2*-Fusionen liegen von Sia et al. 2015 vor, welche 107 Proben von iCCA-Patienten untersuchten. Hier wird basierend auf einer Next Generation Sequencing Analyse ein Anteil von 45 % an *FGFR2*-Fusionen angegeben. Weitere Publikationen aus den USA, Kanada und Japan geben geringere Anteile zwischen 6-28 % an. Hervorzuheben ist die große Studie von Javle et al. 2019, welche 412 CCA-Proben (von gesamt 3.634 CCA-Proben) untersuchte, und einen Anteil von 11 % an *FGFR1-3* Fusionen und Rearrangements identifizieren konnte [24]. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien ist von einer hohen Variabilität des Auftretens von *FGFR2*-Fusionen auszugehen. Inwiefern regionale Unterschiede im Anteil der *FGFR2*-Veränderungen eine Rolle spielen, ist bisher weitgehend unklar. Eine asiatische Studie konnte eine Assoziation zwischen einer HBV- und HCV-Infektion und dem Auftreten von *FGFR2*-Fusionen nachweisen [89]. Orientierend an den Studien mit größeren Kohorten (Javle et al. 2016, Javle et al. 2019, Jain et al. 2018) ist ein Anteil von ca. 13-15 % an *FGFR2*-Fusionen im iCCA anzunehmen.

Für das eCCA konnten vereinzelt in Studien Fälle identifiziert werden, die eine *FGFR2*-Fusion oder Veränderung des *FGFR*-Signalwegs aufwiesen [22, 26, 90]. Jain et al. 2018 berichten von einem Fall einer genomischen *FGFR*-Veränderung aus insgesamt 4 eCCA-Proben [22]; Weinberg et al 2019 von einem eCCA-Fall mit *FGFR2*-Veränderung aus 149 CCA-Proben [90]. In der Mehrzahl der Studien wurden in den untersuchten Proben keine *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements detektiert [19, 23, 89, 91, 92]. In einer Studie, in der 99 eCCA Proben untersucht wurden, ergab sich ebenso kein Fall einer *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements [93]. Daher wird in der Gesamtschau mit einem geringen Anteil von 1-3 % an eCCA mit *FGFR2*-Veränderungen ausgegangen.

Tabelle 3-12: Übersicht des Anteils an *FGFR2*-Fusionen und *FGFR2*-Rearrangements im CCA.

Autor	Land	N	Anteil (%) der <i>FGFR2</i> -Fusionen / Rearrangements	
			iCCA	eCCA
Churi 2014 [26]	USA	55	6 (13 ¹)	5 ¹
Graham 2014 [19]		96	13	0
Ross 2014 [21]		28	11	ND
Javle 2016 [23]		412	7	0
Goyal 2017 [94]		32	28	ND
Lowery 2018 [91]		158	10	0
Jain 2018 [22]		377	22	25 (1 von 4 Proben)
Javle 2019 [24]		412	11 (<i>FGFR1-3</i> Fusionen und Amplifikationen)	
Weinberg 2019 [90]		149 ² (mBT)	10	< 1 (1 von 149 Proben) ²
TCGA 2017 [95]		USA, Kanada	32	16 ²
Sia 2015 [25]	USA, Spanien, Italien	107	45	ND
Arai 2014 [89]	Japan	66	14	0
Nakamura 2015 [92]		109	6	0
Lee 2015 [93]	USA	99	ND	0

¹ Mutationen im *FGFR*-Signalweg
² Analysierte Proben: 84 % = iCCA; 11 % eCCA
FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; N = Anzahl, ND = Nicht ermittelt; mBT = malignes biliäres Karzinom

Berechnung der Prävalenz und der Fallzahlen im Anwendungsgebiet

Zur Prävalenz des CCA liegen keine Daten vor. Da das mediane OS nach 2L-Therapie für CCA-Patienten unter 12 Monaten liegt, kann die Inzidenz für die Prävalenz übernommen werden.

Die Kalkulation der Fallzahlen des iCCA beruht auf den Angaben zur rohen Inzidenz des iCCA anhand des Diagnosecodes C22.1, sowie der Kombination der Codes C22.1, C22.7 und C22.9 aus dem Jahr 2016, die vom RKI zur Verfügung gestellt wurden [83]. Die Daten des RKI mit dem Diagnosecode C22.1 wurden als untere Grenze herangezogen, da es sich ausschließlich um als iCCA kodierte Fälle handelt; die Daten der Codes C22.1+C22.7+C22.9 wurden als obere Grenze herangezogen, da das iCCA aufgrund der Heterogenität des Tumors auch unter den unspezifischen Diagnosecodes C22.7 und C22.9 erfasst werden könnte. Mit dieser Spanne werden alle möglichen iCCA-Fälle inkludiert. Damit wurde dem Vorgehen des GEKID, wie in der aktuellen Leitlinie der DGHO dargestellt, gefolgt. Ausgehend der Veröffentlichung von Walter et al. 2019 wird für das iCCA - kodiert unter C22.1 - eine jährliche prozentuale Steigerung von 3,5 % der Neuerkrankungen für jedes Jahr angenommen. Im Jahr 2020 wird basierend hierauf eine Fallzahl von 2.478 iCCA-Patienten als untere Grenze geschätzt. Die Zahlen zu den Codes C22.1+C22.7+C22.9 wurden ebenso für das Jahr 2020 hochgerechnet. Zur Schätzung der zu erwartenden rohen Inzidenz im Jahr 2020 wurde ein lineares Regressionsmodell zugrunde gelegt; da die Analyse von Walter et al. 2019 sich ausschließlich auf den Diagnosecode C22.1 bezieht, werden hier nicht die AAPC von 3,5 % herangezogen [37]. Basierend auf diesen Annahmen ergibt sich eine obere Grenze von geschätzt 3.362 iCCA-Patienten im Jahr 2020.

Der Anteil an Patienten mit inoperabler, fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Stadium III/IV) wird ausgehend der Daten des RKI und Angaben in der Literatur auf 65 % geschätzt [29, 40]. Hieraus ergibt sich dementsprechend eine Anzahl von 1.611 – 2.185 iCCA-Patienten mit inoperabler / fortgeschrittener Erkrankung, die für eine 1st-line Chemotherapie in Frage kommen. Zudem werden Patienten, die nach einer Operation zur Resektion des Tumors rezidiviert sind (49 - 65 %, d. h. 425 – 753 Patienten) als für die 1st-line Therapie in Frage kommend in die Kalkulation miteinbezogen [10]. Insgesamt ergibt sich eine Anzahl an 2.036 – 2.938 iCCA-Patienten, die für eine 1st-line Chemotherapie in Frage kommen. Verschiedene Studien zum Einsatz der 2nd-line Therapie zeigten, dass ein Anteil von 25 – 47 % für eine 2nd-line Chemotherapie geeignet sind [48, 70-72, 74]. Einschränkungen ergeben sich zumeist aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes nach 1st-line Chemotherapie oder anderen negativen prognostischen Faktoren wie zu hohem Alter [70, 71, 74]. Damit wird eine Anzahl von 509 – 1.381 Patienten geschätzt, die geeignet für die 2nd-line Therapie ist.

Eine weitere Voraussetzung für die Behandlung mit Pemigatinib ist das Vorhandensein von *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements im Tumor. Die Auswertung der Literatur zum Anteil der iCCA-Patienten mit *FGFR2*-Rearrangement im Abschnitt 3.2.2 ergab einen Anteil von 13 - 15 % der iCCA-Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements. Daher ist eine Anzahl von 66 – 207 iCCA-Patienten geeignet für eine Behandlung mit Pemigatinib.

Das Anwendungsgebiet von Pemigatinib umfasst die Gesamtpopulation der erwachsenen CCA-Patienten in fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium [11, 12]. Daher wurden für die Kalkulationen der Zielpopulation ebenso eCCA-Patienten mit einbezogen; die Berechnung wird im folgenden Abschnitt vorgestellt.

Für die Berechnung der in Frage kommenden Patientenzahlen des eCCA wurden die Daten des RKI aus dem Jahr 2016 zugrunde gelegt [84]. Als untere Grenze dienten die Daten zum Diagnosecode C24.0 (eCCA) mit 2.251 Patienten; Als obere Grenze wurden die Fallzahlen der gesamten Gruppe C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) herangezogen mit einer rohen Inzidenz von 3.606 Patienten [84]. Diesem Vorgehen wurde gefolgt, da eCCA-Tumore aufgrund ihrer Heterogenität mit verschiedenen Codes unter C24 kodiert werden können, eine eindeutige Zuordnung aber nur mit dem Code C24.0 erfolgt. Mit diesem Ansatz sind daher alle möglichen eCCA-Patienten erfasst. Zur weiteren Kalkulation wurden die gleichen Schritte wie beim iCCA angewendet. Aus der Publikation von Walter et al. 2019 wird eine AAPC von 1,0 % für das eCCA geschätzt [37]. Damit ergibt sich eine geschätzte Inzidenz von 2.342 – 3.875 Patienten im Jahr 2020. Aus der Literatur geht hervor, dass ein Anteil von 65 % der CCA-Patienten als inoperabel und/ oder im Stadium III/IV diagnostiziert wird [40]. Basierend hierauf ergibt sich eine Anzahl von 1.522 – 2.439 Patienten in diesem Stadium. Der Anteil an rezidierten Patienten nach Operation wird in der Literatur mit 26-41 % für das eCCA angegeben [73]. Hieraus resultiert ein Anteil von 205 – 538 Patienten, die nach einer Operation rezidiert sind und für eine 1st-line Chemotherapie in Frage kommen. Insgesamt ergibt sich aus der Addition der Patientenzahl in Stadium III+IV und den nach Operation rezidierten Patienten eine Anzahl von 1.727 – 2.977 Patienten, die eine systemische 1L-Therapie erhalten können. Ausgehend von Studiendaten zum Anteil der Patienten mit 2nd-line Therapie (25 – 47 %) sind 432 – 1.399 Patienten für eine 2nd-line Therapie geeignet [48, 70-72, 74]. Der Anteil der eCCA-Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements ist in den meisten Studien sehr gering oder es wurden keine Fälle detektiert; Es wird basierend auf der Literatur ein Anteil von 1-3 % mit diesen genetischen Veränderungen geschätzt [24, 26, 90]. Damit sind eine Spanne von 4 - 42 eCCA-Patienten für die Behandlung mit Pemigatinib geeignet.

In der Gesamtschau ergibt sich aus der Addition der geeigneten iCCA- und eCCA-Patienten eine Anzahl von 70 – 249 CCA-Patienten, die für eine Behandlung mit Pemigatinib in Frage kommen.

Tabelle 3-13: Berechnung der Fallzahlen im relevanten Anwendungsgebiet

Nr.	Item	Fallzahl	Quelle
iCCA			
1	Rohe Fallzahl C22.1 2016 (RKI)	2.159	RKI 2020 [83]
2	Rohe Fallzahl C22.1+C22.7+C22.9 2016 (RKI)	3.067	RKI 2020 [83]
3	Geschätzte Fallzahl 2020 ¹ (+3,5 % jährlich)	2.478 – 3.362	Walter et al. 2019 [37]
4	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.611 – 2.185	RKI, 2016 [83]; Lamarca et al. 2014 [40]
5	Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)	425 - 753	Blechacz et al. 2017[10]
6	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	2.036 – 2.938	Item 4 + Item 5 dieser Tabelle
7	Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25-47 %)	509 - 1.381	Schweitzer et al. 2019 [71] Walter et al 2013 [70] Brieau et al. 2015 [72] Fornaro et al. 2015 [48] Takahara et al. 2018 [74]
8	Anteil mit <i>FGFR2</i> -Rearrangements (13-15 %)	66 – 207	Javle et al. 2016 [23], Javle et al. 2019 [24], Jain et al. 2018 [22]
eCCA			
9	Rohe Fallzahl C24.0 im Jahr 2016 (RKI)	2.251	RKI 2020 [83]
10	Rohe Fallzahl C24 im Jahr 2016 (RKI)	3.606	RKI 2020 [83]
11	Geschätzte Fallzahl 2020 ¹ (+1 % jährlich)	2.342 – 3.875	Walter et al. 2019[37]
12	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.522 – 2.439	Lamarca et al. 2014
13	Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (26 – 41 %)	205 - 538	Kim et al. 2017 [73]
14	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	1.727 – 2.977	Item 12 + Item 13 dieser Tabelle
15	Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25 - 47 %)	432 – 1.399	Schweitzer et al. 2019 [71] Walter et al 2013 [70] Brieau et al. 2015 [72] Fornaro et al. 2015 [48] Takahara et al. 2018 [74]
16	Anteil mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder Rearrangements (1 – 3 %)	4 - 42	Weinberg et al. 2019 [90] Javle et al. 2019 [24] Churi et al. 2014[26]
17	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	70 - 249	Item 8 + Item 16 dieser Tabelle
¹ Die geschätzte Fallzahl basierend auf den Daten der Diagnosecodes C22.1+C22.7+C22.9 wurde mithilfe einer linearen Regression geschätzt DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom			

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 Auswertungen des RKI der altersstandardisierten Inzidenzrate zwischen 2003-2014, den vom RKI übermittelten Fallzahlen wird ein Anstieg der Inzidenz um 3,5 % pro Jahr für das iCCA als Untergrenze angenommen. Als Obergrenze wird basierend auf den Daten des GEKID die voraussichtliche Fallzahl über eine lineare Regression geschätzt [4, 37, 83]. Für das eCCA wird ein Anstieg von 1,0 % erwartet [37, 84].

Tabelle 3-14: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz zwischen 2021-2025

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025
Bevölkerung zum letzten Tag des Jahres ¹	83.494.000	83.591.000	83.654.000	83.681.000	83.672.000
Prozentuale Veränderung	+0,12 %	+0,08 %	+0,03 %	+0,01 %	-0,01 %
iCCA					
Geschätzte Fallzahl (+3,5 % jährlich) ²	2.564 – 3.412	2.654 – 3.440	2.747 – 3.514	2.843 – 3.581	2.942 – 3.625
Anpassung Bevölkerungsentwicklung	2.568 – 3.417	2.657 – 3.444	2.749 – 3.517	2.844 – 3.583	2.942 – 3.624
Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.699 – 2.221	1.727 – 2.239	1.787 – 2.286	1.849 – 2.329	1.912 – 2.356
Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)	899 – 1.196	930 – 1.205	962 – 1.231	995 – 1.254	1.030 – 1.268
Patienten mit 1st-line Chemotherapie	2.110 – 2.987	2.183 – 3.010	2.258 – 3.074	2.336 – 3.131	2.417 – 3.168
Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25-47 %)	527 – 1.404	546 – 1.415	565 – 1.445	584 – 1.472	604 – 1.489
Anteil mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder Rearrangements (13-15 %)	69 – 211	71 – 212	73 – 217	76 – 221	79 – 223
eCCA					
Geschätzte Fallzahl (+1 % jährlich)	2.583 – 3.790	2.627 – 3.828	2.691 – 3.866	2.742 – 3.905	2.804 – 3.944
Anpassung Bevölkerungsentwicklung	2.587 – 3.796	2630 – 3832	2.693 – 3.869	2.743 – 3.906	2.804 – 3.943
Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.682 – 2.467	1.709 – 2.491	1.751 – 2.515	1.783 – 2.539	1.822 – 2.563

Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (26-41 %)	226 – 545	230 – 550	236 – 555	240 – 561	245 – 566
Patienten mit 1st-line Chemotherapie	1.908 – 3.012	1.940 – 3.041	1.956 – 3.070	2.023 – 3.099	2.068 – 3.129
Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25-47 %)	286 – 1.416	291 – 1.429	2.98 – 1.443	303 – 1.457	310 – 1.471
Anteil mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder Rearrangements (1-3 %)	3 - 42	3 - 43	3 - 43	3 - 44	3 - 44
Zielpopulation im Anwendungsgebiet	71 – 253	74 – 255	76 – 260	79 – 264	82 – 267
<p>¹herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-001 [96]. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo.</p> <p>²Die geschätzte Fallzahl basierend auf den Daten des GEKID der Diagnosecodes C22.1+C22.7+C22.9 wurde mithilfe einer linearen Regression geschätzt</p> <p>eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-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)
Pemazyre® (Pemigatinib)	70 - 249	60 - 240

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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.

Die Prävalenz und Inzidenz der CCA-Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement, die nach mindestens einer systemischen Therapielinie fortgeschritten sind, wurden wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2020 (Stichtag 31. Juli 2020) im Durchschnitt rund 88,2 % der Bevölkerung (83.157.201 Mio.) in der GKV versichert (73.357.859 Mio.) [97, 98].

Ausgehend von einer Prävalenz der CCA-Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement, die nach mindestens einer systemischen Therapie fortgeschritten sind mit einer Spanne von 70 -249 Patienten, ergibt sich somit eine Anzahl von 60 – 240 GKV-Patienten.

Die Herleitung der Prävalenz ist in Tabelle 3-16 zusammengefasst; die Schritte 1 -17 der Herleitung werden ausführlich im Abschnitt 3.2.3 erläutert.

Tabelle 3-16: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation

Nr.	Item	Fallzahl	Quelle
iCCA			
1	Rohe Fallzahl C22.1 2016 (RKI)	2.159	RKI 2020 [83]
2	Rohe Fallzahl C22.1+C22.7+C22.9 2016 (RKI)	3.067	RKI 2020 [83]
3	Geschätzte Fallzahl 2020 ¹ (+3,5 % jährlich)	2.478 – 3.362	Walter et al. 2019[37]
4	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.611 – 2.185	RKI, 2016 [83]; Lamarca et al. 2014 [40]
5	Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)	425 - 753	Blechacz et al. 2017[10]

6	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	2.036 – 2.938	Item 4 + Item 5 dieser Tabelle
7	Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25-47 %)	509 - 1.381	Schweitzer et al. 2019 [71] Walter et al 2013 [70] Brieau et al. 2015 [72] Fornaro et al. 2015 [48] Takahara et al. 2018 [74]
8	Anteil mit <i>FGFR2</i> -Rearrangements (13-15 %)	66 – 207	Javle et al. 2016 [23], Javle et al. 2019 [24], Jain et al. 2018 [22]
eCCA			
9	Rohe Fallzahl C24.0 im Jahr 2016 (RKI)	2.251	RKI 2020 [84]
10	Rohe Fallzahl C24 im Jahr 2016 (RKI)	3.606	RKI 2020 [84]
11	Geschätzte Fallzahl 2020 ¹ (+1 % jährlich)	2.342 – 3.875	Walter et al. 2019[37]
12	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (65 %)	1.522 – 2.439	Lamarca et al. 2014
13	Anteil operabel (35 %) und nachfolgendem Rezidiv (26 – 41 %)	205 - 538	Kim et al. 2017 [73]
14	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	1.727 – 2.977	Item 12 + Item 13 dieser Tabelle
15	Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25 - 47 %)	432 – 1.399	Schweitzer et al. 2019 [71] Walter et al 2013 [70] Brieau et al. 2015 [72] Fornaro et al. 2015 [48] Takahara et al. 2018 [74]
16	Anteil mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder Rearrangements (1 – 3 %)	4 - 42	Weinberg et al. 2019 [90] Javle et al. 2019 [24] Churi et al. 2014[26]
17	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	70 - 249	Item 8 + Item 16 dieser Tabelle
18	Anteil Versicherte in der GKV (88,2 %)	60 - 240	Bundesgesundheitsministerium [98]
¹ Die geschätzte Fallzahl basierend auf den Daten der Diagnosecodes C22.1+C22.7+C22.9 wurde mithilfe einer linearen Regression geschätzt DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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
Pemazyre® (Pemigatinib)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangements, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Beträchtlich	60 - 240

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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 nicht systematischen Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (Medline) und Cochrane sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten. Außerdem wurden öffentlich zugängliche Quellen herangezogen, welche die vom RKI zur Verfügung gestellten Daten und öffentliche Berichte des RKIs sowie des Bundesministeriums für Gesundheit einschließt.

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. Banales, J. M., Cardinale, V., Carpino, G., Marzioni, M., Andersen, J. B. 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.
2. Vogel, A., Wege, H., Caca, K., Nashan, B., Neumann, U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(44): 748-54.
3. Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T., Gores, G. J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(9): 512-22.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Sinn, M., Arnold, D., Borner, M. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaereturmoren/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019
5. Ghouri, Y. A., Mian, I., Blechacz, B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1.

6. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v28-v37.
7. Khan, S. A., Emadossady, S., Ladep, N. G., Thomas, H. C., Elliott, P. et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56(4): 848-54.
8. Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020.
9. Rizvi, S., Gores, G. J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145(6): 1215-29.
10. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.
11. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021
12. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation) - PEMAZYRE URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pemazyre_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021
13. Liu, P. C. C., Koblisch, H., Wu, L., Bowman, K., Diamond, S. et al. INCB054828 (pemigatinib), a potent and selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors 1, 2, and 3, displays activity against genetically defined tumor models. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231877.
14. Knights, V., Cook, S. J. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. *Pharmacol Ther* 2010; 125(1): 105-17.
15. Turner, N., Grose, R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(2): 116-29.
16. Presta, M., Chiodelli, P., Giacomini, A., Rusnati, M., Ronca, R. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 171-187.

17. Lamarca, A., Barriuso, J., McNamara, M. G., Valle, J. W. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2020.
18. Helsten, T., Elkin, S., Arthur, E., Tomson, B. N., Carter, J. et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res* 2016; 22(1): 259-67.
19. Graham, R. P., Barr Fritcher, E. G., Pestova, E., Schulz, J., Sitailo, L. A. et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45(8): 1630-8.
20. Jain, A., Kwong, L. N., Javle, M. Genomic Profiling of Biliary Tract Cancers and Implications for Clinical Practice. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17(11): 58.
21. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19(3): 235-42.
22. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018(2): 1-12.
23. Javle, M., Bekaii-Saab, T., Jain, A., Wang, Y., Kelley, R. K. et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24): 3838-3847.
24. Javle, M. M., Murugesan, K., Shroff, R. T., Borad, M. J., Abdel-Wahab, R. et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4087-4087.
25. Sia, D., Losic, B., Moeini, A., Cabellos, L., Hao, K. et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087.
26. Churi, C. R., Shroff, R., Wang, Y., Rashid, A., Kang, H. C. et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9(12): e115383.

27. Silverman, I. M., Murugesan, K., Lihou, C. F., Féliz, L., Frampton, G. M. et al. Comprehensive genomic profiling in FIGHT-202 reveals the landscape of actionable alterations in advanced cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4080-4080.
28. Borad, M. J., Gores, G. J., Roberts, L. R. Fibroblast growth factor receptor 2 fusions as a target for treating cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 264-268.
29. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland - C22 Leber. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf?_blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 12.06.2020]. 2019
30. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland - C23+C24 Gallenblase + Gallenwege. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c23_c24_gallenblase.pdf?_blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 12.06.2020]. 2019
31. Athauda, A., Fong, C., Lau, D. K., Javle, M., Abou-Alfa, G. K. et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 101998.
32. Kayhanian, H., Smyth, E. C., Braconi, C. Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9(7): 268-280.
33. Ong, C. K., Subimerb, C., Pairojkul, C., Wongkham, S., Cutcutache, I. et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(6): 690-3.
34. Jiao, Y., Pawlik, T. M., Anders, R. A., Selaru, F. M., Streppel, M. M. et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Nature genetics* 2013; 45(12): 1470-1473.
35. Mahipal, A., Tella, S. H., Kommalapati, A., Anaya, D., Kim, R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2019; 78: 1-7.
36. DIMDI, ICD-10-GM Version 2018. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/>, [Aufgerufen am: 20.05.2020]. 2017

37. Walter, D., Ferstl, P., Waidmann, O., Trojan, J., Hartmann, S. et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2): 316-323.
38. Wiley-VCH, Wittekind, C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. URL: <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>, [Aufgerufen am: 20.05.2020]. 2017
39. Saleh, M., Virarkar, M., Bura, V., Valenzuela, R., Javadi, S. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. *Abdom Radiol (NY)* 2020.
40. Lamarca, A., Hubner, R. A., David Ryder, W., Valle, J. W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-38.
41. Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273-81.
42. Bridgewater, J., Galle, P. R., Khan, S. A., Llovet, J. M., Park, J. W. et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60(6): 1268-89.
43. Furuse, J., Takada, T., Miyazaki, M., Miyakawa, S., Tsukada, K. et al. Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(1): 55-62.
44. Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103(4): 469-74.
45. Ke, Q., Lin, N., Deng, M., Wang, L., Zeng, Y. et al. The effect of adjuvant therapy for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(2): e0229292.
46. Kruth, J., Nissen, J., Ernst, T., Kripp, M., Lukan, N. et al. Efficacy and safety of capecitabine in combination with docetaxel and mitomycin C in patients with pre-treated pancreatic, gallbladder, and bile duct carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2010; 136: 1845-51.

47. Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4003-4003.
48. Fornaro, L., Vivaldi, C., Cereda, S., Leone, F., Aprile, G. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 156.
49. Lowery, M. A., Goff, L. W., Keenan, B. P., Jordan, E., Wang, R. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer* 2019; 125(24): 4426-4434.
50. Neuzillet, C., Casadei Gardini, A., Brieu, B., Vivaldi, C., Smolenschi, C. et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 2019; 111: 94-106.
51. Ying, J., Chen, J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139: 134-142.
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Benson, A. B., 3rd; D'Angelica, M.I., Abbott, D.E. NCCN Guidelines Version 3.2020 Hepatobiliary Cancers.[Aufgerufen am: 03.06.2020]. 2020
53. Al-Adra, D. P., Gill, R. S., Axford, S. J., Shi, X., Kneteman, N. et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(1): 120-7.
54. Sirtex Medical Europe GmbH SIR-Spheres® Microspheres (Yttrium-90 Microspheres) - Package insert. URL: <http://www.sirtex.com/media/8163/pi-ec-11.pdf>, [Aufgerufen am: 04.05.2020]. 2013
55. Mirada Medical, Mirada Medical and BTG announce CE Mark Certification for Simplicit90Y dosimetry software in Europe. URL: <https://mirada-medical.com/mirada-medical-and-btg-announce-ce-mark-certification-for-simplicit90y-dosimetry-software-in-europe/>, [Aufgerufen am: 04.05.2020]. 2016

56. Steel, J. L., Geller, D. A., Robinson, T. L., Savkova, A. Y., Brower, D. S. et al. Health-related quality of life as a prognostic factor in patients with advanced cancer. *Cancer* 2014; 120(23): 3717-21.
57. 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.
58. Mihalache, F., Tantau, M., Diaconu, B., Acalovschi, M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(3): 285-90.
59. Steel, J. L., Hammond, J., Carr, B. I., Gamblin, T. C. Expressed emotion, depression, and survival in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(15_suppl): e20597-e20597.
60. Friend, E., Yadegarfar, G., Byrne, C., Johnson, C. D., Sezer, O. et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer* 2011; 104(4): 587-92.
61. Kaupp-Roberts, S. D., Yadegarfar, G., Friend, E., O'Donnell, C. M., Valle, J. W. et al. Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *Br J Cancer* 2016; 115(9): 1032-1038.
62. Heffernan, N., Cella, D., Webster, K., Odom, L., Martone, M. et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2229-39.
63. Cho, Y., Chadwick, C., Barrett, S., Bibeau, K., El-Hadi, W. et al. Health-related quality-of-life in patients with cholangiocarcinoma: Results of a systematic literature review. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): e15623-e15623.
64. European Medicines Agency Orphan designation Pemigatinib for the treatment of biliary tract cancer URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2066-public-summary-opinion-orphan-designation-pemigatinib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf, [Aufgerufen am: 10.06.2020]. 2018
65. Rare diseases URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN, [Aufgerufen am: 10.06.20]. 2012

66. Uhlig, J., Sellers, C. M., Cha, C., Khan, S. A., Lacy, J. et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Socioeconomic Discrepancies, Contemporary Treatment Approaches and Survival Trends from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(7): 1993-2000.
67. Kneuert, P. J., Kao, L. S., Ko, T. C., Wray, C. J. Regional disparities affect treatment and survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma--a Texas Cancer Registry analysis. *J Surg Oncol* 2014; 110(4): 416-21.
68. Vienot, A., Neuzillet, C. Cholangiocarcinoma: the quest for a second-line systemic treatment. *Translational Cancer Research* 2018: S275-S288.
69. 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): 943-962.
70. Walter, T., Horgan, A. M., McNamara, M., McKeever, L., Min, T. 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.
71. Schweitzer, N., Kirstein, M. M., Kratzel, A. M., Mederacke, Y. S., Fischer, M. et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2019; 39(5): 914-923.
72. Brieu, B., Dahan, L., De Rycke, Y., Boussaha, T., Vasseur, P. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-7.
73. Kim, B. J., Yoo, C., Kim, K.-p., Hyung, J., Park, S. J. et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *British Journal of Cancer* 2017; 116(5): 561-567.
74. Takahara, N., Nakai, Y., Isayama, H., Sasaki, T., Saito, K. 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): 1093-1102.
75. Verlingue, L., Malka, D., Allorant, A., Massard, C., Ferte, C. et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer* 2017; 87: 122-130.

76. Florio, A. A., Ferlay, J., Znaor, A., Ruggieri, D., Alvarez, C. S. et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer* 2020; 126(11): 2666-2678.
77. Kirstein, M. M., Vogel, A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016; 32(6): 395-400.
78. Gad, M. M., Saad, A. M., Faisaluddin, M., Gaman, M. A., Ruhban, I. A. et al. Epidemiology of Cholangiocarcinoma; United States Incidence and Mortality Trends. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020.
79. Everhart, J. E., Ruhl, C. E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1134-44.
80. Bertuccio, P., Bosetti, C., Levi, F., Decarli, A., Negri, E. et al. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1667-74.
81. Bertuccio, P., Malvezzi, M., Carioli, G., Hashim, D., Boffetta, P. et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2019; 71(1): 104-114.
82. Kim, Y., Moris, D. P., Zhang, X. F., Bagante, F., Spolverato, G. et al. Evaluation of the 8th edition American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging system for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Surg Oncol* 2017; 116(6): 643-650.
83. Robert-Koch-Institut, Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (C22.1) von 2012 bis 2016 in Deutschland [Aufgerufen am: 03.08.2020]. 2020
84. Robert-Koch-Institut, Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (C24 und C24.0) von 2012 bis 2016 in Deutschland. [Aufgerufen am: 03.08.2020]. 2020
85. Mukkamalla, S. K. R., Naseri, H. M., Kim, B. M., Katz, S. C., Armenio, V. A. Trends in Incidence and Factors Affecting Survival of Patients With Cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(4): 370-376.

86. Kim, B. H., Kim, K., Chie, E. K., Kwon, J., Jang, J. Y. et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat* 2017; 49(2): 473-483.
87. Song, S. C., Heo, J. S., Choi, D. W., Choi, S. H., Kim, W. S. et al. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011; 81(3): 187-94.
88. Choi, H. S., Kang, K. M., Jeong, B. K., Jeong, H., Lee, Y. H. et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiation Oncology* 2018; 13(1): 85.
89. Arai, Y., Totoki, Y., Hosoda, F., Shiota, T., Hama, N. et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59(4): 1427-1434.
90. Weinberg, B. A., Xiu, J., Lindberg, M. R., Shields, A. F., Hwang, J. J. et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 652-662.
91. Lowery, M. A., Ptashkin, R., Jordan, E., Berger, M. F., Zehir, A. et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24(17): 4154-4161.
92. Nakamura, H., Arai, Y., Totoki, Y., Shiota, T., Elzawahry, A. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47(9): 1003-10.
93. Lee, H., Wang, K., Johnson, A., Jones, D. M., Ali, S. M. et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016; 69(5): 403-8.
94. Goyal, L., Saha, S. K., Liu, L. Y., Siravegna, G., Leshchiner, I. et al. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(3): 252-263.
95. Farshidfar, F., Zheng, S., Gingras, M. C., Newton, Y., Shih, J. et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 18(11): 2780-2794.

96. Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 24.09.2020].

97. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, [Aufgerufen am: 24.09.2020]. 2020

98. Bundesgesundheitsministerium, Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) 2020 URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>, [Aufgerufen am: 24.09.2020]. 2020

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 3-18 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 3-18: 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)
Pemazyre® (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 Tage
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pemazyre® ist indiziert 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 ist.. Die empfohlene Dosis von Pemazyre[®] laut Fachinformation beträgt 13,5 mg oral, einmal täglich über 14 Tage eingenommen, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause [1].

Die Anzahl der Zyklen pro Patient hängt von dem Ansprechen des Patienten ab. Die Behandlung soll laut Fachinformation so lange fortgesetzt werden, wie beim Patienten kein Nachweis für eine Progression der Erkrankung erbracht wird oder keine inakzeptable Toxizität auftritt [1].

Im Durchschnitt betrug die mittlere Zeit bis zum objektiven Ansprechen in der Studie FIGHT-202 bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit *FGFR2*-Rearrangements, die nach mindestens einer systemischen Therapielinie fortgeschritten sind, knapp 3 Monate (MW 2,89, SD 1,707) [2]. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 300,5 Tagen (SD 244,74) [3]. Patienten können bei anhaltendem Ansprechen gemäß Fachinformation so lange therapiert werden, wie keine Progression der Erkrankung nachgewiesen ist [1]. Damit kann hochgerechnet auf ein Jahr maximal von 17,38 Zyklen ausgegangen werden. Im Durchschnitt werden ausgehend von den Studiendaten aus FIGHT-202 eine Anzahl von 14,31 Zyklen erwartet, die sich aus der durchschnittlichen Tagen mit Behandlung ergibt. Die maximale Behandlungsdauer von 17,38 Zyklen wird aus der maximal möglichen Anzahl an Zyklen pro Jahr (365 Tage) mit einem nach Fachinformation vorgegebenen 21-tägigen Behandlungszyklus abgeleitet.

Angaben zum Behandlungsmodus mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe Abschnitt 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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)
Pemazyre® (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	243 Tage
<i>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.</i>			

Ausgehend von einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr und einem 21-tägigen Behandlungsmodus von Pemigatinib (14 Tage Therapie, 7 Tage Therapiepause) wird mit einer Anzahl von 243 Behandlungstagen pro Jahr gerechnet [1].

Angaben zu den Behandlungstagen mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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)
Pemazyre® (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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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. Pemazyre® wird laut Fachinformation in einem 21-tägigen Zyklus (14 Tage Therapie, 7 Tage Therapiepause) mit einer empfohlenen Dosis von 13,5 mg täglich verabreicht [1].

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 auf 9 mg und 4,5 mg im Fall von Nebenwirkungen möglich [1]. Die Studiendaten zeigen, dass die meisten Probanden (74,1 %) eine finale Dosis von 13,5 mg erhielten [3]. Da die 13,5 mg Dosis die in der Fachinformation empfohlene Dosis darstellt und von der Mehrheit der Probanden eingenommen wurde, werden die niedrigeren Dosen von 9 mg und 4,5 mg nicht als relevant für die Berechnung der Therapiekosten erachtet und in die folgenden Berechnungen nicht einbezogen.

Angaben zum Jahresverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe 3.1.1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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
Pemazyre® (Pemigatinib)	Pemazyre®, 4,5 mg, 14 Filmtabletten PZN = 16908606	
	AVP: 9534,49 €	8.991,48 €
	Pemazyre®, 9 mg, 14 Filmtabletten PZN = 16908629	
	AVP: 9534,49 €	8.991,48 €
	Pemazyre®, 13,5 mg, 14 Filmtabletten PZN = 16908658	
	AVP: 9534,49 €	8.991,48 €

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

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung, berechnet nach Arzneimittelpreisverordnung mit der gültigen

Mehrwertsteuer. Die Kosten wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2 zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte, die hier nicht relevant sind) berechnet.

Pemigatinib steht als 4,5 mg, 9 mg und 13,5 mg Tablette zur Verfügung. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden für die 4,5 mg, 9 mg und 13,5 mg Pemigatinib 14 Stk. Packung folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 541,24 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des Herstellerabgabepreises (PPU))
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (1,77 €) [4, 5]

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 8.991,48 € für 4,5 mg, 9 mg und 13,5 mg Pemigatinib 14 Tabletten.

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 3-22 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 3-22: 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
Pemazyre® (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	1x
		Augenärztliche Untersuchung EBM-Ziffer: 06212 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM.Ziffer: 06220	1x vor Therapiebeginn 0,5x pro Zyklus bis zum 6. Monat der Behandlung, ab dem 6. Monat alle 3 Monate Abrechenbar 1x pro Quartal	je 4x
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336 Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	1x vor Therapiebeginn 0,5x pro Zyklus bis zum 6. Monat der Behandlung, ab dem 6. Monat alle 3 Monate	je 5x
		Überwachung des Blut-Phosphatspiegels EBM-Ziffer 32197	1x pro Quartal	4x

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Pemazyre® anfallen und über die Routineversorgung der Patientenpopulation hinausgehen:

- Bestimmung des *FGFR2*-Status: Laut Fachinformation zu Pemazyre® muss der Status des *FGFR2*-Gens hinsichtlich einer Fusion/Rearrangements vor Therapiebeginn mit einem geeigneten Test bestimmt werden [1].
- Überwachung des Phosphatspiegels: Hyperphosphatämie ist eine pharmakologische Nebenwirkung, die bei der Verabreichung von Pemazyre® erwartet wird. Zu den Empfehlungen für die Behandlung der Hyperphosphatämie gehört die Einschränkung der Phosphataufnahme über die Nahrung, Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und gegebenenfalls Dosisänderung. Daher sollte der Phosphatspiegel während der Therapie überwacht werden. Spezifische Vorgaben für ein Zeitintervall gehen aus der Fachinformation nicht hervor [1].
- Pemazyre® kann eine seröse Netzhautablösung hervorrufen, die mit folgenden Symptomen einhergehen kann: verschwommenes Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsien. Eine ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie, sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monaten der Behandlung, danach alle 3 Monate und jederzeit dringend bei visuellen Symptomen durchgeführt werden [1].

Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften	75,42 €
Augenärztliche Grundversorgung - Grundpauschale ab 60. Lebensjahr EBM-Ziffer: 06212	14,94 €
Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer: 06220	2,31 €
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	44,94 €
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	44,94 €
Überwachung des Phosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	10,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Recherche im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog nach entsprechenden Ziffern ergab folgendes

1. Bestimmung des *FGFR2*-Status:

- EBM-Ziffer 19453 - Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften

- Diese EBM-Ziffer wird mit Kosten von 75,42 € pro Einheit angegeben und als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen [6].

Die molekulargenetische Analyse mittels Next Generation Sequencing (NGS) ist zur Identifikation des Mutationsstatus nötig. Eine umfassende molekulargenetische Untersuchung wird von der DGHO in der Diagnostik des CCA generell empfohlen, da in prospektiven Studien wie der MOSCATO-01 Studie bei bis zu 70 % der Patienten genetische Alterationen nachgewiesen werden konnten, die potenziell für zielgerichtete Therapien in Frage kommen. Neben genetischen Veränderungen des *FGFR2* sind auch *NTRK* Fusionen und *IDH* und *BRCA1/2* Mutationen als potenzielle Targets zu nennen [7].

Alternativ kann bei gezielter Analyse eine gezielte Suche nach einem Translokation/Fusionsgens mittels Fluoreszenz-in situ Hybridisierung durchgeführt werden, welche in der alternativen Gebührenposition mit der EBM-Ziffer 19452 umfasst ist (Nomenklatur nach der Cytogenetic Nomenclature and Reporting)

- EBM-Ziffer 19452 - Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens
- Diese EBM-Ziffer wird mit Kosten von 94,27 € pro Einheit angegeben aber aufgrund der Empfehlung der DGHO nicht als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen [7, 8].

2. Augenärztliche Untersuchung:

- EBM-Ziffer 06212 - Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [9] (das mediane Erkrankungsalter des CCA liegt durchschnittlich bei 69 - 73 Jahren [10]).
 - Diese EBM-Ziffer wird mit Kosten von 14,94 € pro Einheit angegeben und als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen
- Zuschlag mit EBM Ziffer 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung gemäß Allgemeiner Bestimmung 4.3.8 zu den Gebührenordnungspositionen 06210 bis 06212 [11].
 - Diese EBM-Ziffer wird mit Kosten von 2,31 € pro Einheit angegeben und als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen
- EBM-Ziffer 06336 Optische Kohärenztomographie am rechten Auge zur Diagnostik gemäß Nr. 29 der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses [12]
- EBM-Ziffer 06337 Optische Kohärenztomographie am linken Auge zur Diagnostik gemäß Nr. 29 der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“

der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses [13]

- Diese beiden EBM-Ziffern werden jeweils mit Kosten von 44,94 € pro Einheit angegeben und als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen [12, 13]

3. Kontrolle des Serum-Phosphatspiegels

- Die Überwachung des Phosphorspiegels ist eine Empfehlung und sollte während der Therapie erfolgen [1]
- EBM-Ziffer 32197 - Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance [14]
 - Diese EBM-Ziffer wird mit Kosten von 10,00 € pro Einheit angegeben und als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: 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
Pemazyre® (Pemigatinib)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements, welche nach mindestens einer systemischen Therapie rezidiert oder refraktär sind.	Bestimmung des <i>FGFR2</i> -Status EBM-Ziffer: 19453	75,42 €
		Augenärztliche Untersuchung EBM-Ziffer: 06212	59,76 €
		Zuschlag augenärztliche Grundversorgung EBM-Ziffer 06220	9,24 €
		Optische Kohärenztomographie rechtes Auge	224,70
		Optische Kohärenztomographie rechtes Auge	224,70
		Kontrolle des Blut-Phosphatspiegels EBM-Ziffer 32197	40,00 €

Die Bestimmung des FGFR2-Status soll laut Fachinformation vor Beginn der Therapie mit Pemigatinib durchgeführt werden [1]. Eine einmalige Testung beläuft sich mit Bezug auf die EBM-Ziffer 19453 auf einen Betrag von 75,42 € pro Patient [6]. Alternativ kann die Diagnostik mittels FISH und der EBM-Ziffer 19452 mit einem einmaligen Betrag von 94,27 € durchgeführt werden [8]. Die Empfehlung der DGHO ist die umfassende Diagnostik mittels NGS [7].

Die Augenärztliche Untersuchung, einschließlich Diagnostik mittels optischer Kohärenztomographie, soll mindestens 1x vor Therapiebeginn und dann alle 2 Monate 1x bis zum 6. Monat der Therapie und danach alle 3 Monate erfolgen [1]. Die Augenärztliche Untersuchung kann einmal pro Quartal abgerechnet werden (4 Einheiten). Pro Einheit der augenärztlichen Untersuchung wird mit Bezug auf die EBM-Ziffer 06212 von 14,94 € ausgegangen [9]. Der Zuschlag beträgt pro Untersuchung 2,31 € nach EBM-Ziffer 06220 [11]. Für die Diagnostik mittels optischer Kohärenztomographie fallen pro Auge Kosten von 44,94 € an. Die Abrechnung erfolgt im Behandlungsfall und ist daher ausgehend vom vorgegebenen Untersuchungsrythmus in der Fachinformation 5x pro Auge durchzuführen [12, 13]. Für die Kontrolle des Blut-Phosphatspiegels werden ebenso 4 Einheiten angenommen (1 Einheit pro Quartal). Bezugnehmend auf die EBM-Ziffer 32197 werden pro Einheit 10,00 € abgerechnet [14].

Damit ergeben sich insgesamt für die zusätzlichen GKV-Leistungen durchschnittlich pro Patient pro Jahr Kosten von 633,82 €.

Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe 3.1.1).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: 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
Pemazyre® (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.	152.855,13	633,82	Entfällt	153.488,95

In Tabelle 3-25 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Pemigatinib dargestellt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr belaufen sich bei einer Anzahl von 17,38 Zyklen auf 152.855,13 €.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr belaufen sich durchschnittlich auf 633,82 €.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr entstehen nicht und entfallen daher.

Insgesamt ergeben sich damit durchschnittliche Kosten pro Patient pro Jahr von 153.488,95 €, wobei die Kosten für die Bestimmung des *FGFR2*-Status nur einmalig vor Beginn der Behandlung anfällt.

Angaben zu den Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe 3.1.1).

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.

Pemigatinib ist angezeigt 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 [1].

Für diese Population existiert zurzeit keine etablierte Standardtherapie [7, 15]. In der klinischen Praxis können verschiedene systemische Chemotherapieeregime (meist Gemcitabine- oder 5-FU basiert) eingesetzt werden [7]. Diese Therapien sind für die Behandlung in der zweiten Linie allerdings nicht zugelassen. Die DGHO und die ESMO empfehlen aufgrund fehlender Evidenzen aus prospektiv geplanten Studien keine dieser Therapieeregime; eine Teilnahme an Studien wird empfohlen [7, 15].

Für die Berechnung der Inzidenz und der Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 und der Patientenzahlen der Zielpopulation wurden nur solche Patienten mit einbezogen, die fit genug für eine 2nd-line Therapie sind (ECOG-Status 0-2). Denn viele Patienten können aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes nicht mit einer 2nd-line Therapie (Chemotherapie) behandelt werden. Die

Patienten mit einem guten Performance-Status erscheinen aus Sicht des pU geeignet für die Therapie mit Pemigatinib, da diese auch in der Studie FIGHT-202 eingeschlossen waren [2]. Es könnte der Fall sein, dass im Versorgungsalltag nicht alle Patienten ein molekulares Profiling zur Überprüfung des *FGFR2*-Status erhalten. Über den Anteil der Testungen existieren keine seriösen Schätzungen. Die DGHO empfiehlt ausdrücklich ein molekulares Profiling für alle CCA-Patienten, um die Möglichkeit einer Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie zu prüfen. Daher wird keine Einschränkung der Versorgungsanteile angenommen [7]. Wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt, ist die Behandlungsdauer mit Pemigatinib-Therapie ausgehend von der maximalen Behandlungsdauer pro Jahr berechnet worden. Wie die Daten aus der Studie FIGHT-202 zeigen wurden Patienten durchschnittlich 14,31 Zyklen behandelt [3]. Damit kann im klinischen Alltag mit einer geringeren Zyklusanzahl und dementsprechend einem geringeren Verbrauch gerechnet werden.

Eine Kontraindikation für die Therapie mit Pemigatinib ergibt sich laut Fachinformation aufgrund einer Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder der anderen Bestandteile des Medikamentes. Weitere Einschränkungen werden nicht berichtet [1]. Hieraus ergeben sich keine veränderten Versorgungsanteile.

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.

Es ergeben sich basierend auf den zuvor genannten Informationen keine veränderten Versorgungsanteile.

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.

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Pemigatinib ist die Fachinformation und der klinische Studienreport zur Studie FIGHT-202.

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung abgebildet. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden gemäß §§ 130 und 130a SGB V berechnet. Zur Ermittlung der EBM-Ziffern für notwendige Zusatzleistungen wurde die EBM Version mit Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2020 verwendet.

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. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

2. Incyte Biosciences, Clinical Study Report FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202) [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019

3. Incyte Corporation, Clinical Study Report Addendum 2 FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 17.11.2020]. 2020

4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html, [Aufgerufen am: 28.09.2020].

5. GKV-Spitzenverband Deutscher Apothekerverband e.V., Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf), [Aufgerufen am: 28.09.2020].

6. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1 erstellt am 04.02.2021 - Nr. 19453 - Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

7. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Sinn, M., Arnold, D., Borner, M. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaereturmoren/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 - Nr. 19452 - Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

9. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1 erstellt am 04.02.2021 - 06212 Grundpauschale ab 60. Lebensjahr. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

10. Walter, D., Ferstl, P., Waidmann, O., Trojan, J., Hartmann, S. et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2): 316-323.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 - 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

12. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 - Nr. 06336 - Optische Kohärenztomographie am rechten Auge zur Diagnostik gemäß Nr. 29 der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

13. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 - Nr. 06337 - Optische Kohärenztomographie am linken Auge zur Diagnostik gemäß Nr. 29 der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie Methoden vertragsärztliche

Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Einheitlicher Bewertungsmaßstab der Krankenkassen (EBM) , Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 - Nr. 32197 Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance. URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021

15. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v28-v37.

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 folgende Beschreibung wurde aus dem aktuell vorliegenden Anhang 1 der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Pemazyre[®] entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Der Status der FGFR2-Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre[®]-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung der FGFR2-Fusionspositivität in der Tumorprobe sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 13,5 mg Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie.

Wenn eine Dosis von Pemigatinib um 4 oder mehr Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression zeigt und keine inakzeptable Toxizität zeigt.

Bei allen Patienten sollte eine phosphatarme Diät eingeleitet werden, wenn der Serumphosphatspiegel > 5,5 mg/dl ist, und eine zusätzliche phosphatsenkende Therapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Spiegel > 7 mg/dl beträgt. Die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte angepasst werden, bis der Serumphosphatspiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlungspausen mit Pemazyre oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden.

Die Stufen der Dosisreduzierung von Pemigatinib sind in Tabelle 3-26 zusammengefasst.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisreduktionsstufen

Dosis	Dosisreduktionsstufen	
	Zum ersten Mal	Zum zweiten Mal
13,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	9 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause	4,5 mg einmal täglich oral über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient 4,5 mg Pemigatinib einmal täglich nicht verträgt.

Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie sind in Tabelle 3-27 aufgeführt.

Tabelle 3-27: Dosisänderungen bei Hyperphosphatämie

Nebenwirkung	Pemigatinib-Dosisänderung
>5.5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden.
>7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden, die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beginn einer phosphatsenkenden Therapie auf < 7 mg/dl zurückkehrt. Pemigatinib und die

	<p>phosphatsenkende Therapie sollten in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, wenn der Spiegel auf < 7 mg/dl zurückkehrt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Wiederauftreten eines Serumphosphatspiegels von > 7 mg/dl unter phosphatsenkender Therapie sollte Pemigatinib um 1 Dosisstufe reduziert werden.
>10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden, eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, das Phosphat im Serum sollte wöchentlich überwacht werden und die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte bei Bedarf angepasst werden, bis der Spiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. • Pemigatinib sollte ausgesetzt werden, wenn der Spiegel für 1 Woche > 10 mg/dl bleibt. Pemigatinib und die phosphatsenkende Therapie sollten 1 Dosisstufe niedriger wieder aufgenommen werden, wenn das Phosphat im Serum < 7 mg/dl ist. • Wenn es nach 2 Dosisreduktionen zu einem Wiederauftreten des Serumphosphatspiegels > 10 mg/dl kommt, sollte Pemigatinib dauerhaft abgesetzt werden.

Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung sind in Tabelle 3-28 angegeben.

Tabelle 3-28: Dosisänderungen bei seröser Netzhautablösung

Nebenwirkung	Pemigatinib-Dosisänderung
Asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib sollte in der aktuellen Dosis fortgesetzt werden. Eine Überwachung sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben durchgeführt werden.
Mäßige Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser oder ≤ 3 Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline); Einschränkung der instrumentellen Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung sollte Pemigatinib in der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.
Deutliche Abnahme der Sehschärfe (bestkorrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40 oder oder ≤ 3 Linien vermindertes Sehvermögen ab Baseline bis auf 20/200); Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.
Sehschärfe schlechter als 20/200 im betroffenen Auge; Einschränkung der Alltagsaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib sollte bis zur Abheilung ausgesetzt werden. Bei einer Verbesserung in der nachfolgenden Untersuchung kann Pemigatinib möglicherweise in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. • Bei Wiederauftreten, Fortbestehen der Symptome oder ausbleibender Besserung in der Untersuchung sollte je nach klinischem Zustand ein dauerhaftes Absetzen von Pemigatinib erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Dosis von Pemigatinib ist bei älteren Patienten die gleiche wie bei jüngeren erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) unter Hämodialyse ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pemigatinib bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pemazyre ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten die Tabletten nicht zerdrücken, kauen, teilen oder auflösen. Pemigatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Pemigatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.2). Weichteilmineralisation, einschließlich kutaner Kalzifizierung und Kalzinose, wurde unter der Behandlung mit Pemigatinib beobachtet.

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

Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 28,5 % der Patienten während der Behandlung mit Pemigatinib angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Hypophosphatämie

Während der Behandlungspausen mit Pemigatinib oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.2). Hypophosphatämie-Reaktionen waren bei 12,3 % der Teilnehmer \geq Grad 3. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, führte zum Abbruch oder zu einer Dosisreduktion. Bei 1,4 % der Teilnehmer kam es zu einer Dosisunterbrechung.

Bei Patienten mit Hyperphosphatämie oder Hypophosphatämie wird eine zusätzliche engmaschige Überwachung und Nachbeobachtung hinsichtlich einer Dysregulation der Knochenmineralisation empfohlen.

Seröse Netzhautablösung

Pemigatinib kann Reaktionen einer serösen Netzhautablösung verursachen, die möglicherweise mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT), sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate 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 OCT, um asymptomatische seröse Netzhautablösungen zu erkennen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Pemigatinib 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 Netzhautablösung, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

Trockene Augen

Pemigatinib kann trockene Augen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okulare Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung von trockenen Augen verwenden.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie (siehe Abschnitt 5.3) kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib 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 Pemigatinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Erhöhter Kreatininwert im Blut

Pemigatinib kann möglicherweise das Kreatinin im Serum erhöhen, indem es die renale tubuläre Sekretion von Kreatinin vermindert; dies könnte aufgrund einer Hemmung der renalen Transporter OCT2 und MATE1 auftreten und hat keinen Einfluss auf die glomeruläre Funktion. Innerhalb des ersten Zyklus stieg das Kreatinin im Serum an (mittlerer Anstieg von 0,2 mg/dl) und erreichte am 8. Tag den Steady-State, um dann während der 7 therapiefreien Tage zu sinken (siehe Abschnitt 4.8). Alternative Marker der Nierenfunktion sollten in Betracht gezogen werden, wenn anhaltende Erhöhungen des Kreatinins im Serum beobachtet werden.

Kombination mit Protonenpumpenhemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erfordert eine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

ZNS-Metastasen

Da unbehandelte oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen in der Studie nicht zugelassen waren, wurde die Wirksamkeit in dieser Population nicht untersucht und es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden, jedoch wird erwartet, dass die Penetration der Blut-Hirn-Schranke von Pemigatinib gering ist (siehe Abschnitt 5.3).

Empfängnisverhütung

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemazyre, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Pemigatinib

Starke CYP3A-Inhibitoren

Ein starker CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol 200 mg einmal täglich) erhöhte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 88 % (90 %-KI: 75 %, 103 %), was möglicherweise die Inzidenz und den Schweregrad von Nebenwirkungen von Pemigatinib erhöhen kann. Bei Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 9 mg und bei Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, sollte die Dosis auf einmal täglich 4,5 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A-Induktoren

Ein starker CYP3A4-Induktor (Rifampin 600 mg einmal täglich) verringerte den geometrischen Mittelwert der AUC von Pemigatinib um 85 % (90 %-KI: 84 %, 86 %), was möglicherweise die Wirksamkeit von Pemigatinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin) sollte während der Behandlung mit Pemigatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls erforderlich, sollten andere Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz) unter engmaschiger Überwachung eingesetzt werden.

Protonenpumpenhemmer

Die geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) für C_{\max} und AUC von Pemigatinib betragen 65,3 % (54,7; 78,0) bzw. 92,1 % (88,6; 95,8), wenn es bei gesunden Probanden zusammen mit Esomeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) verabreicht wurde, im Vergleich zu Pemigatinib allein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Protonenpumpenhemmers (Esomeprazol) führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

Allerdings wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten, die Protonenpumpenhemmer (proton pump inhibitors, PPIs) erhielten, eine signifikante Verringerung der Exposition von Pemigatinib beobachtet. PPIs sollten bei Patienten, die Pemigatinib erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

H₂-Rezeptor-Antagonisten

Die gleichzeitige Verabreichung von Ranitidin führte nicht zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Pemigatinib-Exposition.

Wirkungen von Pemigatinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Pemigatinib auf CYP2B6-Substrate

In-vitro-Studien zeigen, dass Pemigatinib CYP2B6 induziert. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit CYP2B6-Substraten (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon, Efavirenz) kann deren Exposition möglicherweise verringern. Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Pemigatinib zusammen mit diesen Arzneimitteln oder einem P-gp-Substrat mit einem engen therapeutischen Index verabreicht wird.

Wirkung von Pemigatinib auf P-gp-Substrate

In vitro ist Pemigatinib ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung von Pemigatinib mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) kann deren Exposition und damit deren Toxizität möglicherweise erhöhen. Die Verabreichung von Pemigatinib sollte mindestens

6 Stunden vor oder nach der Verabreichung von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen/gebärfähigen Frauen

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemigatinib behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden. Da die Wirkung von Pemigatinib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pemigatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten und der Pharmakologie von Pemigatinib darf Pemazyre während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pemigatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frauen erforderlich ist. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pemigatinib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Abschluss der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pemigatinib hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Ermüdung und visuelle Störungen wurden mit Pemigatinib in Verbindung gebracht. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung von Pemigatinib vor.

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E-460)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (E-572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Blisterpackung mit 14 Tabletten. Faltschachtel mit 14 oder 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem aktuell vorliegenden Anhang II der Produktinformation zu Pemazyre® entnommen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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 (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14 a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemazyre bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, soll der Zulassungsinhaber die finalen Ergebnisse der FIGHT-202 (INCB 54828-202)-Studie, einer Phase-2-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom einschließlich FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorherige Therapie versagt hat, vorlegen.	Dezember 2021
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemazyre bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie rezidiert oder refraktär ist, soll der Zulassungsinhaber die FIGHT-302 (INCB 54828-302)- Ergebnisse, eine Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib vs. Gemcitabin- plus Cisplatin-Chemotherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Rearrangement, vorlegen.	Dezember 2026

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem aktuell vorliegenden Entwurf des Anhangs IIb der Produktinformation zu Pemazyre® entnommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

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).

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die sich neben der im Anhang I der Zusammenfassung des Arzneimittels genannten Angaben, hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Pemazyre® ergeben.

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.

Die Beschreibung wurde aus der vorliegenden Produktinformation zu Pemazyre® entnommen

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. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

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 3-29: 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	Der Status der <i>FGFR2</i> -Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung auf <i>FGFR2</i> -Fusionspositivität in Tumorproben sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Augenärztliche Untersuchung	<p>Pemigatinib kann Reaktionen einer serösen Netzhautablösung verursachen, die möglicherweise mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).</p> <p>Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT), sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). (Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der 03. März 2021 [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.

Nicht zutreffend

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

Es wurde die EBM Version mit Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2020 verwendet [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. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Version mit Stand 2021/1, erstellt am 04.02.2021 URL: <https://www.kbv.de/tools/ebm/>, [Aufgerufen am: 23.02.2021]. 2021