Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Ivosidenib (Orphan > 30 Mio: Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 20. August 2026

Inhalt

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger 3

B. Bewertungsverfahren 4

1. Bewertungsgrundlagen 4

2. Bewertungsentscheidung 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 4

2.2 Nutzenbewertung 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 11

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 12

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 12

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 13

5.1 Stellungnahme Servier Deutschland GmbH 13

5.2 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. 71

5.3 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS 84

5.4 Stellungnahme LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann 110

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 119

D. Anlagen 124

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 124

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....136

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1322/#beschluesse

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 18.09.2026 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Ivosidenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivosidenib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivosidenib
- **Handelsname:** Tibsovo
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholangiokarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-01-D-1305

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 786,85 kB)

Modul 2
(PDF 617,07 kB)

Modul 3
(PDF 1,65 MB)

Modul 4
(PDF 4,48 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4
(PDF 1.013,01 kB)

Anhang 4-H zu Modul 4
(PDF 4,57 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4
(PDF 333,09 kB)

Anhang 4-J zu Modul 4
(PDF 593,62 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1.002,88 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivosidenib (Tibsovo)

Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivosidenib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage),
- Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),
- Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage)
- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und
- Best-Supportive-Care

Hinweis:

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen.

Stand der Information: Januar 2026

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 681,47 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 239,83 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2026
- Mündliche Anhörung: 06.07.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivosidenib - 2026-03-01-D-1305*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.03.2026 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Juli 2026 um 10:50 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Ivosidenib

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	19.06.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.06.2026
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	22.06.2026
LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann	22.06.2026
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2026

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Deutschland GmbH						
Herr Dr. Ezernieks	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Boukovala	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Glaser	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Corazza	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Kucka	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Herr Prof. Dr. Arnold	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Dr. Götze	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Heinemann	nein	ja	ja	ja	ja	nein
LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann						
Herr Prof. Dr. Heinemann	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Servier Deutschland GmbH

Datum	19.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	*Servier Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. In der vorliegenden Stellungnahme zur Nutzenbewertung hat die männliche Sprachform lediglich formale Gründe, die der besseren Lesbarkeit dienen sollen. Die Verwendung dieser Schreibvariante beinhaltet keinerlei Wertung und gilt im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ivosidenib (Tibsovo®) zu der am 01.06.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2026-03-01-D-1305) Stellung. Beim vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze im Indikationsgebiet: „Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.“ Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie ClarIDHy. Bei der Studie ClarIDHy handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Phase-3-Studie, die spezifisch erwachsene Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit IDH1-R132-Mutation nach einer bis zwei Vortherapien untersuchte. Die folgenden Sachverhalte sind im Rahmen der Nutzenbewertung hervorzuheben:	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Verfahrensgrundlage: 1. Basierend auf den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA, ist bei einer „individualisierten Therapie“ im Anwendungsgebiet Zanidatamab bei HER2-positivem (IHC 3+) CCA als weitere Therapieoption zu berücksichtigen. Zu Ivosidenib: 2. Ivosidenib ist die erste und einzige zugelassene zielgerichtete Therapie für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA und hat einen hohen Stellenwert als Therapieoption im Anwendungsgebiet, was sich auch in den Empfehlungen der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien widerspiegelt. 3. Die Gesamtpopulation der ClarIDHy-Studie entspricht der Zielpopulation im Anwendungsgebiet und ist daher die maßgebliche Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens. 4. Die Studie ClarIDHy ist zur Nutzenbewertung geeignet, da sie BSC als Behandlungsoption adäquat abbildet. 5. Das Cross-over-Design der ClarIDHy-Studie ermöglichte Patienten im Placebo-Arm nach Progress einen Wechsel auf Ivosidenib. Durch die präspezifizierte RPSFT-Adjustierung wird die Unterschätzung des OS-Effekts korrigiert und zeigt einen ausgeprägteren Überlebensvorteil unter Ivosidenib.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist beim CCA ein patientenrelevanter und unverzerrter Endpunkt und sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Unter Ivosidenib wurde eine signifikante Verlängerung des PFS gezeigt. 7. In der prognostisch günstigen Patientengruppe mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status (PS) = 0 zeigt sich der größte Behandlungseffekt zugunsten von Ivosidenib im medianen Gesamtüberleben bereits vor Cross-over und bei weiteren patientenrelevanten Endpunkte. In der Gesamtschau resultiert für Ivosidenib im Anwendungsgebiet ein beträchtlicher Zusatznutzen. Zur Verfahrensgrundlage: <u>Zu 1.:</u> Seit Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Januar 2026 hat sich die Versorgungssituation im Anwendungsgebiet verändert. Für eine vollständige Abbildung der zVT „individualisierte Therapie" ist neben den vom G-BA genannten Therapieoptionen nunmehr auch Zanidatamab für Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive (Immunhistochemie [IHC] 3+) CCA als weitere Behandlungsoption zu berücksichtigen. Zanidatamab ist seit Februar 2026 auf dem deutschen Markt verfügbar, der Zusatznutzen wird aktuell durch den G-BA festgestellt und die aktuellen klinischen	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DGHO-Leitlinien empfehlen diese Therapieoption bei Patienten mit HER2-positiven (IHC 3+) biliärem Karzinom. Zu Ivosidenib: <u>Zu 2.:</u> Im vorliegenden Indikationsgebiet stellt Ivosidenib die einzige zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit IDH1-Mutation nach Vortherapie dar. In der Studie ClarIDHy zeigt Ivosidenib eine signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Therapieansprechens sowie in der adjustierten Analyse des OS bei gleichzeitig erhaltener Lebensqualität und günstigem Sicherheitsprofil. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch ergänzende Daten aus dem Versorgungsalltag. In der Gesamtschau der Evidenz ergibt sich damit für die Gesamtpopulation eine bisher nicht erreichte, klinisch bedeutsame und patientenrelevante Verbesserung durch die Therapie mit Ivosidenib. <u>Zu 3.:</u> Die Studie ClarIDHy bildet die Versorgungsrealität der Zielpopulation sachgerecht ab. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren die vom G-BA benannten Therapieoptionen weder zugelassen noch etabliert. Das vom IQWiG hervorgehobene FOLFOX ist bis heute nicht im Anwendungsgebiet zugelassen und zeigt bei begrenzter Wirksamkeit (medianes OS 6,2 vs. 5,3 Monate) eine hohe Toxizität (69 % Grad 3–5).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusätzlich ist nach platinbasierter Vortherapie FOLFOX für die Mehrheit der Patienten klinisch nicht empfohlen. BSC stellt daher für die IDH1-mutierte Population einen realitätsnahen Versorgungsstandard dar und ist als zVT sachgerecht umgesetzt. <u>Zu 4.:</u> Die Studie ClarIDHy ist aufgrund der vom G-BA festgelegten zVT „individualisierte Therapie“ grundsätzlich geeignet. Insbesondere stellt BSC eine aktive und für einen relevanten Teil der Patienten alleinige Therapieoption dar, die im Placebo-Arm adäquat abgebildet wird. Daher ermöglicht die Studie einen sachgerechten Vergleich und die Ableitung eines Zusatznutzens. <u>Zu 5.:</u> In der Studie ClarIDHy wurde den Patienten im Placebo + BSC-Arm nach Progression im Rahmen eines patientenzentrierten Studiendesigns ein Behandlungswechsel (Cross-over) auf Ivosidenib ermöglicht, den 70,5 % nutzten. Der Behandlungswechsel führte erwartungsgemäß zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts in der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zur Adjustierung dieses methodisch erwarteten Effekts wurde eine präspezifizierte statistische Analyse unter Anwendung der Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT-) Methode durchgeführt. Die Ergebnisse dieser adjustierten	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Analyse zeigen konsistent einen ausgeprägteren Überlebensvorteil unter Ivosidenib gegenüber Placebo + BSC und ermöglichen somit eine unverzerrte Schätzung des tatsächlichen Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch konsistente Daten aus der einarmigen, early access Phase-3b-Studie ProvIDHe sowie aus unabhängigen Real-World-Evidence (RWE)-Studien. <u>Zu 6.:</u> Die Verlängerung des PFS beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA ist patientenrelevant, da sie das Fortschreiten der Erkrankung, tumorassoziierte Symptome sowie den Beginn belastender Folgetherapien hinauszögert und damit auch die emotionale Belastung der Patienten reduziert. Aus Sicht des G-BA weist das PFS zudem ein geringes Verzerrungspotenzial auf, da es nicht durch einen Behandlungswechsel beeinflusst wird. Insbesondere vor dem Hintergrund des Behandlungswechsels in der Studie ClarIDHy ist das PFS für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. In der Studie ClarIDHy wurde unter Ivosidenib eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS im Vergleich zu Placebo + BSC (Hazard Ratio [HR]: 0,37) gezeigt, was auf eine deutliche Reduktion des Progressionsrisikos hinweist.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zu 7.:</u> Der ECOG-PS ist ein klinisch relevanter prognostischer Faktor und bestimmt maßgeblich Mortalität, Therapieansprechen und Therapiefähigkeit. Patienten mit ECOG-PS = 0 weisen ein geringeres Mortalitätsrisiko auf. In der Studie ClarIDHy zeigt sich in dieser Subpopulation der größte Behandlungseffekt zugunsten von Ivosidenib über mehrere patientenrelevante Endpunkte hinweg, insbesondere hinsichtlich des statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberlebens, auch ohne Cross-over-Adjustierung. Vor diesem Hintergrund kommt dieser Subpopulation eine besondere Bedeutung zu, da sie die prognostisch günstigste Patientengruppe mit konsistentem und besonders ausgeprägtem Therapieeffekt darstellt. Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib (Tibsovo®) gegenüber BSC ein beträchtlicher Zusatznutzen. Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Gliederung der Stellungnahme: I.Tabelle 1: Gliederung der Stellungnahme I.**Abschnitt** / I.**Thema** V.1 / V.Ergänzung von Zanidatamab als weitere Therapieoption der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.2	Stellenwert von Ivosidenib im Anwendungsgebiet	
I.3	Geeignete Patientenpopulation in der ClarIDHy zur Ableitung des Zusatznutzens	
I.4	Relevanz der ClarIDHy-Studie im Anwendungsgebiet	
X.5	Berücksichtigung des Cross-overs im Studiendesign durch präspezifische Adjustierung mittels RPSFT-Methode	
X.6	I.PFS als patientenrelevanter Endpunkt	
I.7	I.Relevanz der ECOG-PS = 0 Subpopulation XIV.7.1 Klinisches Profil der Subpopulation ECOG-PS = 0 XV.7.2 Konsistenz und besondere Ausprägung des Therapieeffekts in der Subpopulation ECOG-PS = 0	
I.8	I.Zusammenfassung und Fazit	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 Z 3-16	**1. Ergänzung von Zanidatamab als weitere Therapieoption der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *individualisierte Therapie unter Auswahl von* • *Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage),* • *Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),* • *Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage)* • *Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und* • *Best supportive Care* **Anmerkungen Servier:** Im Anwendungsgebiet sind mit Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und Zanidatamab zielgerichtete Therapieoptionen verfügbar, die jeweils unterschiedliche molekulare Zielstrukturen	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM NutzenV:</u> […] In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieregime für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinom, insbesondere unter Berücksichtigung von molekulargenetischen Veränderungen, empfohlen. Neben Ivosidenib bei IDH1-R132-Mutation sind die Wirkstoffe Entrectinib, Futibatinib, Larotrectinib, Pembrolizumab, Pemigatinib, Repotrectinib, Selpercatinib und Zanidatamab für Teilpopulationen mit entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen bzw. Veränderungen in der Genexpression im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen: Futibatinib und Pemigatinib bei FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Entrectinib, Larotrectinib und Repotrectinib bei Vorliegen von Fusionsgenen mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC (NTRK-Genfusionen), Selpercatinib bei RET-Fusion, Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR sowie Zanidatamab bei HER2-Positivität. Die Leitlinien erachten Futibatinib, Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten als angezeigt, die die entsprechende molekulargenetische Veränderung aufweisen. Die

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	adressieren. Bisher wird in der Auswahl der zVT Zanidatamab nicht berücksichtigt. Zanidatamab (Ziihera®) ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2 positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. Die Zulassung von Zanidatamab durch die Europäische Arzneimittel-agentur (EMA) erfolgte im Juni 2025. Die Marktverfügbarkeit in Deutschland besteht seit Februar 2026 (Jazz Pharmaceuticals 2025b). Zum Zeitpunkt der zVT-Festlegung für Ivosidenib durch den G-BA war Zanidatamab noch nicht verfügbar. Die Markteinführung erfolgte einen Monat nach der zVT-Festlegung. Zanidatamab befindet sich derzeit im Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch den G-BA. Vom Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der EMA ist Zanidatamab am 19. Juli 2021 (EU/3/21/2458) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) für die Indikation biliäres Karzinom	Fachgesellschaften erachten in ihrer schriftlichen Äußerung den Wirkstoff Ivosidenib als Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ivosidenib handelt, scheidet Ivosidenib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Im Rahmen des vorliegend durchgeführten Stellungnahmeverfahrens führen dieselben Fachgesellschaften aus, dass die oben genannten Aberrationen fast nie gemeinsam mit einer IDH1-Mutation aufträten. In den Leitlinien sind hierzu allerdings keine entsprechenden Aussagen oder Angaben über entsprechende Häufigkeiten vorhanden. In der Gesamtschau schließt der G-BA die zielgerichteten Wirkstoffe nicht per se bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aus. In der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs wurde für Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. In den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) und Futibatinib (Beschluss vom 22.11.2024) wurde jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausgewiesen worden (EMA 2023b). Aufgrund des Orphan-Drug-Status gilt für Zanidatamab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Für Zanidatamab ist daher im Rahmen der laufenden frühen Nutzenbewertung mindestens ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen anzuerkennen. Die Beschlussfassung durch den G-BA wird für Anfang August 2026 erwartet. Die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum biliären Karzinom (Stand: April 2024) führt Zanidatamab bereits als Therapieoption für Patienten mit HER2-positiven (IHC 3+) biliären Karzinomen in späteren Therapielinien auf (DGHO 2024). Die frühzeitige Aufnahme von Zanidatamab in die Onkopedia-Leitlinie – noch vor Erteilung der EU-Zulassung – sowie die Durchführung eines Compassionate-Use-Programms vor Markteintritt belegen den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Patientenpopulation (Jazz Pharmaceuticals 2025a, 2025c). Diese Faktoren lassen eine rasche Integration von Zanidatamab in den klinischen Versorgungsalltag erwarten.	Vergleichstherapie festgestellt, weil keine geeigneten Daten vorlagen. Für die gegen NTRK-Genfusionen und RET-Fusionen gerichteten tumoragnostisch zugelassenen Wirkstoffe liegen keine entsprechenden Empfehlungen vor. Aus Sicht des G-BA ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein nachrangiger Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet, weshalb Entrectinib, Larotrectinib, Repotrectinib und Selpercatinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet werden. Bei dem Wirkstoff Zanidatamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) Cholangiokarzinom. Der Wirkstoff wurde im Juni 2025 zugelassen, jedoch ist er erst seit Kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar (Marktverfügbarkeit seit 15.05.2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Zanidatamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen aufweisen, wird in den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ eine Therapie mit FOLFOX (Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) empfohlen. Die

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier: Zanidatamab erfüllt alle Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO): • Zulassung im Anwendungsgebiet: seit Juni 2025 • Laufendes Verfahren zur Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA: Beschluss im August 2026 erwartet • Anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet: frühe Aufnahme in die DGHO-Leitlinien Vor diesem Hintergrund ist Zanidatamab als weitere Therapieoption im Rahmen der zVT „individualisierte Therapie“ zu berücksichtigen.	Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 22. November 2024, insbesondere auf Grundlage von Lamarca et al. 20212, beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu FOLFOX in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie zu beauftragen. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen zusätzlich zur IDH1-R132-Mutation aufweisen, stehen bis auf den zugelassenen Wirkstoff Ivosidenib keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher ist es sachgerecht nach § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Für den Teil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, stellt die Best-Supportive-Care eine geeignete Behandlung im Rahmen der individualisierten Therapie dar. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt geht aus der Evidenz hervor, dass die Therapieauswahl insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen wird, sodass der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC insbesondere unter Berücksichtigung dieser Kriterien bestimmt.
S. I.7, Z 2-6	**2. Stellenwert von Ivosidenib im Anwendungsgebiet** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *In der vom pU eingeschlossenen RCT ClarIDHy entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Ivosidenib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ClarIDHy beschrieben und die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.* **Anmerkungen Servier:**	Aus den Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f. **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. […] Bewertung: Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das CCA ist eine seltene und prognostisch ungünstige Tumorerkrankung, die häufig erst in einem fortgeschrittenen, nicht operablen Stadium diagnostiziert wird. Insbesondere nach Progression unter einer Erstlinientherapie bestehen nur begrenzte Therapieoptionen, sodass weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und zugleich verträglichen Therapieoptionen besteht (AWMF 2025; DGHO 2024). Das CCA ist durch eine ausgeprägte molekulare Heterogenität charakterisiert. IDH1-Mutationen stellen hierbei eine klinisch relevante molekulare Alteration dar. Mit Ivosidenib (Tibsovo®) steht erstmals eine spezifisch gegen die IDH1-Mutation zielgerichtete Therapieoption nach mindestens einer systemischen Vortherapie zur Verfügung. Aktuelle Leitlinien empfehlen beim Vorliegen spezifischer molekularer Alterationen zielgerichtete Zweitlinientherapien, darunter Ivosidenib für Patienten mit IDH1-Mutation (AWMF 2025; DGHO 2024). Die Zulassung von Ivosidenib basiert auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ClarIDHy, die der höchsten Evidenzstufe 1b für Einzelstudien entspricht. In dieser	Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Phase III-Studie ClarIDHy eine Single-Komparator-Studie vor, in der im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + BSC möglich war. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte, individualisierte Therapieentscheidung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt war somit nicht möglich. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich nicht ableiten, dass BSC für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die am besten geeignete individuelle Therapie darstellt. Da sich auf Basis der Daten der Studie ClarIDHy nicht beurteilen lässt, wie viele Patientinnen und Patienten genau eine therapeutisch relevante molekulargenetische Veränderung (FGFR2 Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) aufwiesen, bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie für eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab in Frage gekommen wären. Darüber hinaus wird angesichts des guten Allgemeinzustands (ECOG-PS ≤ 1) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon ausgegangen, dass für die meisten der Patientinnen und Patienten, die erst eine systemische Therapielinie erhalten haben

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie zeigte Ivosidenib eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung zentraler patientenrelevanter Endpunkte. Im medianen Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Ivosidenib (Ivosidenib + BSC 10,3 Monate vs. Placebo + BSC 7,5 Monate; HR: 0,82; 95 %-KI: 0,58–1,14; p = 0,2367). In der prognostisch günstigen Subpopulation ECOG-PS = 0 war das mediane Überleben vor Cross-over signifikant verlängert (19,6 Monate vs. 12,1 Monate; HR: 0,53; 95 %-KI: 0,29–0,97; p = 0,0373) (Servier Deutschland GmbH 2026c). RWE-Studien zeigen konsistente Ergebnisse, mit einem medianen OS bei Ivosidenib zwischen 9,6 und 16,4 Monaten in größeren Kohorten (Dreikhausen et al. 2026; Niger et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2026b). Aufgrund des hohen Anteils an Behandlungswechseln (Cross-over) von 70,5 % der Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm in den Ivosidenib-Arm wird dieser Effekt in der ITT-Analyse unterschätzt. Die prädefinierte adjustierte Analyse mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) zeigt eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (10,3 vs. 5,1 Monate; HR: 0,52 für die Gesamtpopulation und 19,6 vs. 5,6 Monate; HR: 0,12 für die Subpopulation mit ECOG-PS = 0) und damit eine bislang nicht	(54 % der Patientinnen und Patienten in der Studie), eine Behandlung mit FOLFOX, welche die empfohlene medikamentöse Zweitlinientherapie ist, die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dies wird unterstützt von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den vorherigen Krebstherapien der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy, welche er mit seiner Stellungnahme vorgelegt hat. Demnach haben, insbesondere basierend auf den Angaben zu den Einzelkomponenten von FOLFOX, schätzungsweise 9 (4,9 %) Patientinnen und Patienten FOLFOX in der 1. Therapielinie erhalten (darunter 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) und 31 (16,8 %) Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit FOLFOX in der 2. Therapielinie bekommen (davon etwa 5 bis 8 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Daraus lässt sich ableiten, dass lediglich für circa 10 (16 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine erneute FOLFOX-Therapie aufgrund der Vorbehandlung nicht angezeigt wäre. Unabhängig davon liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung oder weitere Informationen, warum BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die adäquate Vergleichstherapie darstellt. Fazit: Die Daten der Single-Komparator-Studie ClarIDHy sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorgelegte Studie

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erreichte Verdopplung des Überlebens (Servier Deutschland GmbH 2026c). Das PFS, der primäre Endpunkt der Studie, ist vor Cross-over in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert (Median 2,7 vs. 1,4 Monate; HR: 0,37; $p < 0,0001$). Die PFS-Ergebnisse aus der Studie ClarIDHy werden durch die einarmige, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe unterstützt, in der das mediane PFS im klinischen Versorgungskontext 5,6 Monate betrug (siehe Tabelle 7 im Anhang) (präliminäre Analyse (Datenschnitt: 31.10.2025) bei 298 Patienten) (Servier Deutschland GmbH 2026b). In zwei weiteren retrospektiven Studien aus dem klinischen Versorgungsalltag lag das mediane PFS zwischen 3,7 und 5,6 Monaten und bestätigt somit die klinische Wirksamkeit von Ivosidenib über verschiedene Versorgungssettings hinweg (Dreikhausen et al. 2026; Niger et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2026b). Zusätzlich zeigte sich in der ClarIDHy-Studie unter Ivosidenib eine deutlich höhere Krankheitskontrollrate im Vergleich zu Placebo (53,2 % vs. 27,9 %; Relatives Risiko [RR]: 1,92; 95 %-KI: 1,25–2,95; $p = 0,0009$) (Abou-Alfa et al. 2020; Zhu et al. 2021). Bei den patientenberichteten Endpunkten zeigten sich Vorteile in einzelnen Skalen, die für die Patienten von erheblicher Bedeutung	ermöglicht weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie aus den oben ausgeführten Gründen geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Behandlungsoptionen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten individualisierten Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind. Aufgrund der Schwere der Erkrankung zeigen sich geringe Rücklaufquoten. In der Studienpublikation (Zhu et al. 2021) wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm der Gesundheitszustand und die Lebensqualität deutlich besser erhalten blieb, als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ-C30] und dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module [EORTC QLQ-BIL21]). Insgesamt unterstreichen alle Skalen konsistent den Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und die gute Verträglichkeit der Therapie mit Ivosidenib. Darüber hinaus zeigt Ivosidenib ein günstiges Sicherheitsprofil ohne Hinweis auf einen erhöhten Schaden im Vergleich zum Kontrollarm, bei gleichzeitig niedrigen Raten schwerer unerwünschter Ereignisse (UE). Auf Ebene einzelner UE zeigten sich Vorteile von Ivosidenib + BSC. Eine quantitative Nutzen-Risiko-Bewertung mit einer Multi-Criteria-Decision-Analysis (MCDA) ergab eine Wahr-scheinlichkeit von über 95 % für ein überlegenes Nutzen-Risiko-Profil	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ivosidenib gegenüber Placebo. Das Ergebnis erwies sich in sämtlichen durchgeführten Sensitivitätsanalysen als robust (Valle et al. 2025). Die Daten aus zwei unabhängigen RWE-Studien bestätigen zusätzlich ein günstiges Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Anzahl an schwere UE sowie ohne dokumentierte therapiebedingte Todesfälle (Dreikhausen et al. 2026; Niger et al. 2025). Darüber hinaus wurden im Rahmen der einarmigen, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine unerwarteten Sicherheitsbedenken identifiziert (Casadei-Gardini et al. 2025). Damit vereint Ivosidenib eine signifikante klinische Wirksamkeit mit einer für die betroffene Patientenpopulation relevanten guten Verträglichkeit. Ein solcher konsistenter und klinisch relevanter Vorteil wurde bislang für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreicht. Die deutliche und patientenrelevante Verbesserung zentraler Endpunkte unterstreicht den hohen Stellenwert von Ivosidenib als zielgerichtete Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet und spiegelt die Empfehlungen der Leitlinien wider.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier: Vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose, des bestehenden hohen medizinischen Bedarfs sowie der molekular definierten Zielpopulation stellt Ivosidenib erstmals eine spezifisch gegen die IDH1-Mutation gerichtete Therapieoption mit klinisch bedeutsamem patientenrelevantem Nutzen dar. In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet.	
S. I.18, Z 1-4	**3. Geeignete Patientenpopulation in der ClarIDHy zur Ableitung des Zusatznutzens** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Therapielinie der Patientinnen und Patienten sowie der molekulargenetischen Veränderungen des Tumors wird insgesamt davon ausgegangen, dass für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy eine Therapie mit FOLFOX in Frage kommt.* *Der pU liefert selbst keine Begründung oder weitere Informationen, warum BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die adäquate Vergleichstherapie darstellt.*	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) verwiesen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18, Z 33-34	**Anmerkungen Servier:** Das vorliegende Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA nach mindestens einer systemischen Vortherapie ist durch eine palliative Therapiesituation gekennzeichnet, für die derzeit limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (AWMF 2025; DGHO 2024). Zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung der ClarIDHy-Studie (Studienbeginn: 20.02.2017; Studienende: 17.05.2021) waren die vom G-BA benannten Therapieoptionen FOLFOX, Futibatinib, Pembrolizumab und Pemigatinib weder zugelassen noch Bestandteil der Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet. Insbesondere lag für FOLFOX zum damaligen Zeitpunkt keine belastbare Evidenz aus der Studie ABC-06 vor (EMA 2021, 2023c, 2023d; Lamarca et al. 2021). Die Einschätzung des IQWiG, wonach BSC für einen relevanten Anteil der Patienten im Vergleichsarm nicht die am besten geeignete Therapieoption darstelle, berücksichtigt die tatsächliche Versorgungssituation der Zielpopulation nicht hinreichend. In der komplexen Therapiesituation werden nach den aktuellen Leitlinien molekular stratifizierte Therapien patientenindividuell bevorzugt.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Annahme, FOLFOX stelle für einen relevanten Anteil der Patienten die individuell am besten geeignete Therapie dar, greift zu kurz. FOLFOX ist für das vorliegende Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA bis heute nicht zugelassen und wird ausschließlich im Off-Label-Use eingesetzt (AWMF 2025). Somit ist FOLFOX nur eingeschränkt auf den Behandlungsalltag übertragbar. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie ist FOLFOX nicht regelhaft einer zugelassenen, zielgerichteten Therapie vorzuziehen (AWMF 2025). Bereits im Erstverfahren wurde zudem ausgeführt, dass die Daten aus der in der UK durchgeführten ABC-06-Studie nicht 1:1 auf den deutschen Behandlungsalltag übertragbar seien. In der Studie ABC-06 betrug das mediane Gesamtüberleben unter FOLFOX 6,2 Monate gegenüber 5,3 Monaten unter aktiver symptomatischer Kontrolle. Die Verbesserung war damit zwar statistisch signifikant, jedoch numerisch gering. Gleichzeitig traten unter FOLFOX bei 69 % der behandelten Patienten Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 5 auf; zu den häufigsten schweren Toxizitäten gehörten Neutropenie, Fatigue bzw. Lethargie und Infektionen, zudem wurden therapiebedingte Todesfälle berichtet (Lamarca et al. 2021). Für den	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz von FOLFOX in der Drittlinie liegt keine belastbare Evidenzgrundlage vor. Vielmehr ist für die Drittlinientherapie beim fortgeschrittenen biliären Karzinom kein definierter Standard etabliert (AWMF 2025; DGHO 2024; Gray et al. 2023). Damit kann FOLFOX insbesondere für Patienten nach zwei systemischen Vortherapien nicht regelhaft als evidenzbasierte und individuell am besten geeignete Therapie angenommen werden (Gray et al. 2023). Die Leitlinien empfehlen für die Drittlinie eine individualisierte Therapieentscheidung (DGHO 2024). In der ClarIDHy-Studie mussten alle Patienten mindestens eine (57,3 % der Patienten) und höchstens zwei (42,7 % der Patienten) systemische Vortherapien für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Mindestens eine dieser Therapien musste Gemcitabin- oder 5-FU-haltig sein. Der Studienbericht beschreibt Gemcitabin plus Cisplatin als damaligen Erstlinienstandard. Demnach ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten Gemcitabin plus Cisplatin als Erstlinientherapie erhalten hatten. Insgesamt hatte die Mehrheit (94 %) der Patienten in der ClarIDHy Studie eine vorherige platinbasierte Therapie erhalten (Abou-Alfa et al. 2020), darunter auch Oxaliplatin (11,4 % der Patienten mit einer	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vortherapie und 13,5 % der Patienten mit zwei Vortherapien, siehe Tabelle 5 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026a). In der einarmigen, early-acces, Phase 3b-Studie ProvIDHe war in der präliminären Analyse (Datenschnitt: 17.01.2025) der Anteil der Patienten mit einer Vortherapie 39,3 %, mit zwei Vortherapien 27,1 % und mit mehr als zwei 22,9 %. Platinhaltige Vortherapien wurden wie folgt berichtet: 40,1 % Gemcitabin + Cisplatin alleine, 42 % Gemcitabin + Cisplatin mit Immuntherapie, 17,6 % FOLFOX sowie 18,7 % andere Regime, darunter Capecitabin-Oxaliplatin und Gemcitabin-Oxaliplatin (Bridgewater et al. 2025). Die platinhaltige(n) Vortherapie(n) sowie die teilweise vorliegende Drittlinien-Therapiesituation sprechen dagegen, FOLFOX für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patienten generell als die individuell am besten geeignete Therapie anzusehen. Im Erst-verfahren von Ivosidenib bestätigten die Kliniker in der mündlichen Anhörung einstimmig, dass im vorliegenden Setting BSC den adäquaten Komparator darstellt. Dies gilt insbesondere für Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, bzw. nach vorausgegangener Platintherapie (G-BA 2024).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund fehlender weiterer zugelassener zielgerichteter Therapieoptionen für die IDH1-Population stellt BSC in der klinischen Praxis häufig den tatsächlich angewandten Standard dar. Vor diesem Hintergrund ist die Studienpopulation der ClarIDHy-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Für die Population der ClarIDHy-Studie ist BSC als geeigneter Studienkomparator anzusehen. Insbesondere ist FOLFOX für einen relevanten Teil der Zielpopulation nicht regelhaft die individuell am besten geeignete Therapie. Damit ermöglicht die Studie ClarIDHy eine Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib für die Zielpopulation.	
S. I.14, Z 12-15	**4. Relevanz der ClarIDHy-Studie im Anwendungsgebiet Nutzenbewertung des IQWiG:** *Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie AG120-C-005 (nachfolgend Studie ClarIDHy genannt) [2-7] zum Vergleich von Ivosidenib gegenüber Placebo identifiziert.*	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) verwiesen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkungen Servier: Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist die Studie ClarIDHy grundsätzlich zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da der G-BA als zVT eine „individualisierte Therapie“ festgelegt hat. BSC ist als integraler Bestandteil der zVT zu verstehen. BSC umfasst alle patientenindividuell erforderlichen Maßnahmen zur Symptom-kontrolle und Erhaltung der Lebensqualität und stellt somit eine aktive Behandlungsstrategie dar. Die Studie ClarIDHy vergleicht Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC und adressiert somit die Patientengruppe, für die BSC die individuell angemessene Therapieoption darstellt. Vor diesem Hintergrund ist die Studie geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ivosidenib gegenüber der zVT abzuleiten, da sie einen direkten Vergleich zur relevanten Therapiekomponente BSC ermöglicht. Bereits im Erstverfahren hat der G-BA die ClarIDHy-Studie zur Nutzenableitung herangezogen, ein Grund für ein Abweichen ist nicht ersichtlich. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:**	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie ClarIDHy ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Ivosidenib gegenüber BSC geeignet, da sie einen Vergleich gegenüber der zVT-Therapieoption BSC adäquat abbildet und somit eine Ableitung des Zusatznutzens ermöglicht.	
S. I.19, Z 16-23	**5. Berücksichtigung des Cross-overs im Studiendesign durch präspezifische Adjustierung mittels RPSFT-Methode** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Aufgrund des Studiendesigns und der sich daraus ergebenden großen Anzahl an Behandlungswechslern, ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen Endpunkten stark eingeschränkt.* *Auf die Problematik des Behandlungswechsels wurde der pU bereits im Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) [15] hingewiesen. Den Empfehlungen, ein Studiendesign mit aktivem Komparator ohne die Möglichkeit eines Behandlungswechsels nach Krankheitsprogression zu wählen und das Gesamtüberleben als primären Endpunkt festzulegen, war der pU nicht gefolgt.* **Anmerkungen Servier:** Aufgrund eingeschränkter zugelassener Therapiealternativen zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung wurde BSC als	Aus den Tragenden Gründen, S. 10: **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung** Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Ivosidenib wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132 Mutation, die zu-vor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie bestimmt.

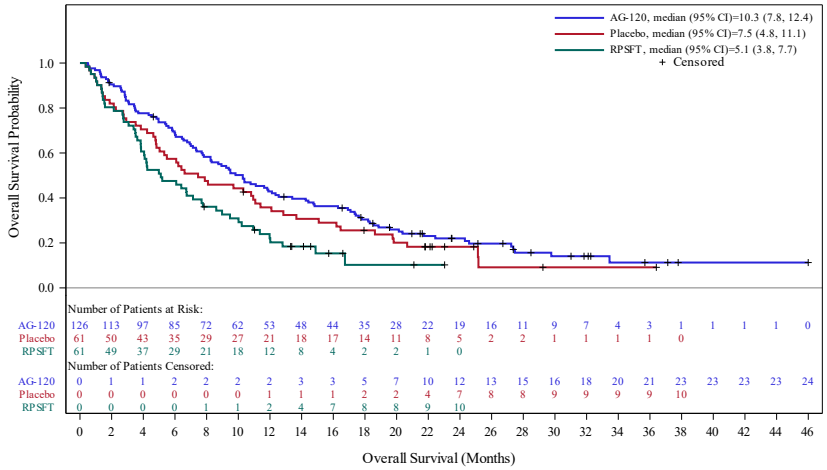
Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienkomparator gewählt und den Patienten anhand eines patientenzentrierten Studiendesigns nach einem Progress der Erkrankung ein unverblindeter Wechsel der Behandlung auf Ivosidenib angeboten. Diese Möglichkeit wurde im Sinne einer individuellen Patienten-Arzt-Entscheidung bis zum finalen Datenschnitt vom 21.06.2021 auch vom größten Teil der Patienten (70,5 %) genutzt (Zhu et al. 2021). Aufgrund der Möglichkeit des Behandlungswechsels nach Progress und der dadurch entstehenden Verzerrung für das OS wurde für diesen Endpunkt neben der ITT-Auswertung eine mittels RPSFT-Methode adjustierte Analyse präspezifiziert und durchgeführt. Das RPSFT-Modell ist eine etablierte Methode zur Adjustierung von Behandlungswechseln in onkologischen Studien und wird häufig in Zulassungsanträgen eingesetzt, um die Überlebenszeit von Patienten ohne Erhalt einer aktiven Therapie zu schätzen (EMA 2018). Es wird ein konstanter Behandlungseffekt unabhängig vom Behandlungszeitpunkt angenommen (EMA 2023a). Trotz hoher Anzahl an Behandlungswechseln in der Studie ClarIDHy ist die Wirksamkeit von Ivosidenib nachgewiesen und mit einer EMA-Zulassung bestätigt (EMA 2023a).	Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der abgeschlossenen doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vor, in der Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen wurden, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC entsprechend dem Standard des jeweiligen Prüfzentrums erlaubt waren. Die Daten dieser Single-Komparator-Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorlegte Studie ermöglicht weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Behandlungsoptionen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten individualisierten Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie, ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie ClarIDHy wurde im Placebo + BSC-Arm ein medianes OS von 7,5 Monaten (95 %-KI: 4,8–11,1) und nach Adjustierung für den Behandlungswechsel von 5,1 Monaten (95 %-KI: 3,8–7,6) in der Gesamtpopulation erreicht (Abou-Alfa et al. 2020; Zhu et al. 2021). Dies ist mit dem Ergebnis im Placebo-Arm der ABC-06-Studie (5,3 Monate; 95 %-KI: 4,1–5,8), Lamarca et al. 2021) vergleichbar und ist daher als valide und aussagekräftig zu bewerten (siehe Abbildung 1). Die adjustierte Analyse ergibt für die Gesamtpopulation ein medianes OS von 10,3 Monaten unter Ivosidenib + BSC gegenüber 5,1 Monaten im Placebo + BSC-Arm (HR: 0,52; 95 %-KI: 0,36–0,74; *p* = 0,0002) (Abou-Alfa et al. 2020; Servier Deutschland GmbH 2026c; Zhu et al. 2021). Die Robustheit dieser Ergebnisse wird zusätzlich durch eine Analyse gestützt, die mit einem alternativen Korrekturverfahren für den Behandlungswechsel eine konsistente Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivosidenib gegenüber Placebo zeigt (HR zwischen 0,49 und 0,52) (Prager et al. 2024).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 1. Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts wurde anhand von Kaplan-Meier-Analysen geprüft und durch vergleichbare OS-Verläufe bei Randomisierung von Ivosidenib + BSC und nach Behandlungswechsel bestätigt (siehe Abbildung 1) (EMA 2018). Zusätzlich dazu zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse vor	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Cross-over für PFS (Servier Deutschland GmbH 2026c). Zudem zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den Krankheitscharakteristika sowie der Art und Häufigkeit der nachfolgenden Therapien zu Studienbeginn zwischen den Patienten beider Studienarme, was die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts weiter bestätigt. Der Überlebensvorteil wird zudem unter Ivosidenib durch mehrere Datenquellen konsistent bestätigt. Die einarmige, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe umfasste in der präliminären Analyse mit (Datenschnitt: 31.10.2025) insgesamt 298 Patienten und berichtete bei vergleichbaren Patienten ein medianes OS von 16,4 Monaten (siehe Tabelle 7 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026b). In der retrospektiven multizentrischen europäischen RWE-Studie von Niger et al. wurde bei 46 Patienten unter Ivosidenib ein medianes OS von 11,5 Monaten dokumentiert (Niger et al. 2025). Auch in einer weiteren retrospektiven Analyse wurde gezeigt, dass das Gesamtüberleben in der deutschen Kohorte (n=14, medianes OS: 12,7 Monate) vergleichbar mit Werten aus dem US-Netzwerk der TriNetX- Datenbank (n=228, medianes OS: 9,6 Monate) sind (Dreikhausen et al. 2026). Damit zeigt sich über verschiedene	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbare Datenquellen hinweg ein medianes OS von Ivosidenib zwischen 9,6 und 16,4 Monaten. Der beobachtete Überlebensvorteil unter Ivosidenib in der Studie ClarIDHy wird somit im Versorgungsalltag bestätigt. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Aufgrund des Cross-overs im Studiendesign gab es einen hohen Anteil der Patienten mit Behandlungswechsel (70,5 %). Mittels präspezifizierter RPSFT-Methode ist dies bei der Analyse der Endpunkte berücksichtigt worden. Die Wirksamkeit von Ivosidenib ist nachgewiesen und belegt eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bislang nicht erreicht wurde.	
S. I.7, Z 31-33	**6. PFS als patientenrelevanter Endpunkt** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy war das progressionsfreie Überleben (PFS). Darüber hinaus wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.*	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) und auf die Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkungen Servier: Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurde der internationale Standard der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien angewandt. In der Studie ClarIDHy wurde die Version 1.1 der RECIST-Kriterien verwendet (Abou-Alfa et al. 2020). Die radiologische Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC). Die Tumorprogression ist bei Patienten mit fortgeschrittenem CCA regelhaft mit einer Verschlechterung der Symptomatik, einer Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie einer Verkürzung des Überlebens assoziiert (DGHO 2024). Die Verlängerung des PFS trägt zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei (Hui et al. 2022). Ein zentrales Ziel in der palliativen Krebsbehandlung ist das Hinauszögern einer erneuten Progression und des Auftretens tumorassoziierter Symptome sowie der resultierenden notwendigen Folgetherapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al. 2004). Sowohl die Verbesserung der	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitskontrolle als auch die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von onkologischen Arzneimitteln und von hoher Relevanz für Ärzte und Patienten. Gerade im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer begrenzten Lebenserwartung (entspricht eine Verlängerung des PFS einem klinisch bedeutsamen Anteil der verbleibenden Lebenszeit und ermöglicht Patienten wertvolle Zeit ohne Krankheitsprogression und ohne zusätzliche belastende Therapien. Das PFS wird neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten bedeutet. Die Guideline-Revision des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) begründet die klinische Relevanz und Patientenrelevanz des PFS damit, dass das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann, für den Patienten von hoher Bedeutung ist (EMA 2008, 2024).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus weist das PFS – wie auch der G-BA in seiner Bewertung schreibt – ein niedriges Verzerrungspotential auf, da es in seiner Auswertung nicht durch einen Behandlungswechsel beeinflusst wird (G-BA 2023). Daher ist das PFS für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. In der Studie ClarIDHy war das PFS in der Gesamtpopulation unter Ivosidenib statistisch signifikant länger als unter Placebo (Median 2,7 vs. 1,4 Monate; HR: 0,37; 95 %-KI: 0,25–0,54; $p < 0,0001$). Die HR von 0,37 entspricht einer Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 63 % und stellt damit einen ausgeprägten Behandlungseffekt ($p < 0,0001$) dar, die durch die alleinige Betrachtung der medianen Differenz nicht adäquat abgebildet wird. Dies wird auch durch Langzeit-Daten gestützt, die eine Progressionsfreiheit nach 6 Monaten in 32,0 % der Patienten unter Ivosidenib im Vergleich zu 0 % unter Placebo zeigen (Servier Deutschland GmbH 2026c). Unterstützende Evidenz aus der einarmigen, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe (präliminäre Analyse (Datenschnitt: 31.10.2025) medianes PFS 5,6 Monate, siehe Tabelle 7 im Anhang) sowie aus zwei großen Versorgungsstudien (medianes PFS zwischen 3,7 und 5,6 Monate) legt nahe, dass die in der Zulassungsstudie	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beobachtete Wirksamkeit auf den klinischen Alltag übertragbar ist (Dreikhausen et al. 2026; Niger et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2026b). Die konsistente Beobachtung des Effekts über randomisierte Studien, Subgruppenanalysen und Versorgungsdaten unterstreicht die Robustheit und klinische Relevanz des PFS-Vorteils. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant zu bewerten, da hierdurch das Fortschreiten der Erkrankung, tumorassoziierte Symptome sowie der Beginn belastender Folgetherapien hinausgezögert werden. Insbesondere im Kontext einer gut verträglichen molekular zielgerichteten Therapie wie Ivosidenib kommt dem Erhalt einer stabilen Erkrankung bei gleichzeitig geringer therapieassoziierter Belastung eine besondere klinische Bedeutung zu.	
-	**7. Relevanz der ECOG-PS = 0 Subpopulation** **Nutzenbewertung des IQWiG:**	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) und auf die Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Subpopulation der Patienten mit ECOG-PS = 0 wurden in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht adressiert. **Anmerkungen Servier:** **7.1 Klinisches Profil der Subpopulation ECOG-PS = 0** Aufgrund einer in den Subgruppenanalysen beobachteten Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn werden ergänzend Ergebnisse für die Subpopulation ECOG-PS = 0 dargestellt. Die Indikation ist durch eine hohe Krankheitslast und eine ungünstige Prognose mit kurzer Überlebenszeit gekennzeichnet (Casadei-Gardini et al. 2023). Der ECOG-PS beschreibt den funktionellen Allgemeinzustand, wobei ein ECOG-PS von 0 einem vollständig aktiven Patienten ohne Einschränkungen im Alltag entspricht (Scott et al. 2020). In die Studie ClarIDHy wurden Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingeschlossen. Die Subpopulation mit ECOG-PS = 0 umfasst etwa ein Drittel der Studienteilnehmer. In der einarmigen, early access, Phase-3b-Real-World-Studie ProvIDHe war der Anteil der Patienten mit ECOG-PS = 0 etwa 47,5 % (siehe	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 8 im Anhang). Da der ECOG-PS ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist und Patienten mit ECOG-PS = 0 ein geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen, kommt dieser Patientengruppe eine besondere klinische Relevanz im Anwendungsgebiet zu (Fornaro et al. 2014; Izquierdo-Sanchez et al. 2022; Vogel und Ducreux 2025). **Zwischenfazit:** Die Subpopulation mit ECOG-PS = 0 umfasst etwa ein Drittel der Studienpopulation in ClarIDHy. Die ergänzende Darstellung dieser Subgruppe ist sowohl methodisch – aufgrund der beobachteten Effektmodifikation – als auch klinisch begründet. **7.2 Konsistenz und besondere Ausprägung des Therapieeffekts in der Subpopulation ECOG-PS = 0** Die Ergebnisse in der Subpopulation der Patienten mit einem ECOG-PS = 0 sind konsistent zur Gesamtpopulation und zeigen im Vergleich zur Gesamtpopulation stärkere Behandlungseffekte mit deutlich niedrigeren Hazard Ratios sowie größeren Unterschieden in den medianen Überlebenszeiten. Darüber hinaus wurde über	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehrere patientenrelevante Endpunkte hinweg eine statistische Signifikanz erreicht. Abweichend von der Gesamtpopulation ergab sich zum Datenschnitt vom 21.06.2021 ein statistisch signifikant verlängertes OS mit einem Median von 19,6 Monaten unter Ivosidenib + BSC gegenüber 12,1 Monaten unter Placebo + BSC (HR: 0,53; 95 %-KI: 0,29–0,97; *p* = 0,0373). Die Vorteile im OS werden auch durch die Ergebnisse der einarmigen, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe bestätigt, in der bei ECOG=0-Patienten zur präliminären Analyse (Datenschnitt: 31.10.2025) ein medianes OS von 18,3 Monaten erzielt wurde (siehe Tabelle 7 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026b). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Subpopulation. Auch hinsichtlich des PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivosidenib + BSC mit einem medianen PFS von 5,5 Monaten gegenüber 1,4 Monaten unter Placebo + BSC (HR: 0,27; 95 %-KI: 0,13–0,56; *p* = 0,0001) bei Patienten mit ECOG-PS = 0. Die PFS-Ergebnisse aus der Studie ClarIDHy werden durch die einarmige, early access, Phase-3b-Studie ProvIDHe unterstützt, in der das	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mediane PFS bei 141 Patienten mit ECOC-PS = 0 im klinischen Versorgungskontext 7,5 Monate betrug (siehe Tabelle 7 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026b). Zusätzlich war die Krankheitskontrollrate in der Studie ClarIDHy unter Ivosidenib + BSC signifikant erhöht (67,3 % vs. 26,3 %; RR: 2,58; 95 %-KI: 1,19–5,60; *p* = 0,0023) (Servier Deutschland GmbH 2026c). Die Endpunkte zur Verträglichkeit zeigten in der Studie ClarIDHy in der Subpopulation ECOG-PS = 0 ein mit der Gesamtpopulation vergleichbares Sicherheitsprofil. Unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen, traten unter Ivosidenib + BSC nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo + BSC (UE: 95,9 % vs. 94,7 %, HR: 1,35; 95 %-KI: 0,77–2,35; *p* = 0,2571; schwere UE: 32,7 % vs. 31,6 %, HR: 0,52; 95 %-KI: 0,19–1,45; *p* = 0,2018; SUE: 20,4 % vs. 15,8 %, HR: 0,86; 95 %-KI: 0,23–3,27; *p* = 0,8236; UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0 % vs. 0,0 %) (Servier Deutschland GmbH 2026c). Die beobachteten Therapieeffekte werden durch die Behandlungs-dauer gestützt. In der Studie ClarIDHy betrug die mediane Behand-	

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>lungsdauer im Ivosidenib-Arm für die Subpopulation ECOG-PS = 0 im Median 6,4 Monate und war damit deutlich länger als in der Gesamtpopulation mit 2,8 Monaten. Im Placebo-Arm ist die mediane Behandlungsdauer mit 1,6 Monaten sowohl für die Gesamt- als auch die Subpopulation ECOG-PS = 0 noch deutlich kürzer.
Auch der Anteil der Personen, die ≥ 3 Monate (63,3 %), ≥ 6 Monate (53,1 %) und ≥ 12 Monate (24,5 %) behandelt wurden, war in der mit Ivosidenib-behandelten Subgruppe ECOG-PS = 0 länger als in der mit Ivosidenib-behandelten Gesamtpopulation (≥ 3 Monate: 48,0 %), ≥ 6 Monate: 37,4 %, ≥ 12 Monate: 15,4 %) (siehe Tabelle 2 und Tabelle 4 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026a).
Tabelle 2: Behandlungsdauer in der Studie ClarIDHy für die Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS = 0 für den Datenschnitt 21.06.2021
<table>
<tr><th>ClarIDHy</th><th>Placebo</th><th>Ivosidenib</th></tr>
<tr><td colspan="3">Datenbankschluss vom 21.06.2021</td></tr>
<tr><td colspan="3">Gesamtpopulation</td></tr>
<tr><td>Mediane Behandlungsdauer [Monate]</td><td>1,6</td><td>2,8</td></tr>
<tr><td colspan="3">Behandlungsdauer</td></tr>
<tr><td>≥ 3 Monate</td><td>10 (16,9)</td><td>59 (48,0)</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>≥ 6 Monate</td><td>2 (3,4)</td><td>46 (37,4)</td></tr>
<tr><td>≥ 12 Monate</td><td>0</td><td>19 (15,4)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Subpopulation ECOG-PS = 0</td></tr>
<tr><td>Mediane Behand-lungsdauer [Monate]</td><td>1,6</td><td>6,4</td></tr>
<tr><td colspan="3">Behandlungsdauer</td></tr>
<tr><td>≥ 3 Monate</td><td>3 (15,8)</td><td>31 (63,3)</td></tr>
<tr><td>≥ 6 Monate</td><td>0</td><td>26 (53,1)</td></tr>
<tr><td>≥ 12 Monate</td><td>0</td><td>12 (24,5)</td></tr>
</table>

In der einarmigen, early access, Phase-3b-Real-World-Studie ProvIDHe lag die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtpopulation bei 3,71 Monaten und 37,7 % der Patienten erhielten die Behandlung länger als 6 Monate und 17,8 % über mehr als 12 Monate. In der Subpopulation ECOG-PS = 0 war die mediane Behandlungsdauer 5,82 Monaten und 48,9 % der Patienten erhielten die Behandlung länger als 6 Monate und 24,8 % über mehr als 12 Monate (siehe Tabelle 3 und Tabelle 8 im Anhang) (Servier Deutschland GmbH 2026b).</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 3: Behandlungsdauer in der Studie ProvIDHe für die Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS = 0
<table><tr><td>ProvIDHe</td><td colspan="2">Ivosidenib</td></tr><tr><td></td><td>Gesamtpopulation</td><td>ECOG-PS = 0</td></tr><tr><td colspan="3">Gesamtpopulation</td></tr><tr><td>Mediane Behandlungsdauer [Monate]</td><td>3,71</td><td>5,82</td></tr><tr><td colspan="3">Behandlungsdauer</td></tr><tr><td>≥ 6 Monate</td><td>112 (37,7)</td><td>69 (48,9)</td></tr><tr><td>≥ 12 Monate</td><td>53 (17,8)</td><td>35 (24,8)</td></tr></table>
Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:
Vor dem Hintergrund der prognostischen und klinischen Relevanz des ECOG-PS sowie des relevanten Anteils dieser Patientenpopulation wird die Subpopulation ECOG-PS = 0 als besonders relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Die Ergebnisse zur Subpopulation sind daher zu berücksichtigen und in die Bewertung des Zusatznutzens zu integrieren.</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	**8. Zusammenfassung und Fazit** Ivosidenib ist die erste und bisher einzige zugelassene zielgerichtete Therapie für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA. Die Zulassungs-studie ClarIDHy belegt einen klinisch relevanten Vorteil von Ivosidenib gegenüber BSC, der sich konsistent über alle patienten-relevanten Endpunkte erstreckt, bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und günstigem Verträglichkeitsprofil. Daten aus dem Versorgungsalltag stützen die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis. Die Studie bildet die vom G-BA festgelegte zVT „individualisierte Therapie" sachgerecht ab, da BSC für die Zielpopulation die realitätsnahe Behandlungsoption darstellt. Alternative Therapien stehen nur für molekular definierte Subgruppen zur Verfügung; FOLFOX ist aufgrund häufiger platinbasierter Vortherapie klinisch oft nicht geeignet. Seit Januar 2026 ist zudem Zanidatamab als weitere Therapieoption im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Die Studie ClarIDHy ist zur Nutzenbewertung geeignet und die Patientenpopulation der ist als relevant für die Nutzenbewertung einzustufen. Aufgrund des Cross-over Studiendesigns war die	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) und auf die Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adjustierung des OS mittels RPSFT-Modell präspezifiziert. Die Adjustierung ermöglicht eine unverzerrte Bewertung des Behandlungseffekts von Ivosidenib. Die Ergebnisse zeigen konsistent einen ausgeprägteren Überlebensvorteil unter Ivosidenib gegenüber Placebo + BSC. Ivosidenib zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS gegenüber Placebo + BSC (HR: 0,37). Das PFS ist patientenrelevant, da es das Fortschreiten der Erkrankung, tumorassoziierte Symptome sowie den Beginn belastender Folgetherapien hinauszögert. Die Subpopulation mit ECOG-PS = 0 ist die prognostisch günstigste Patientengruppe in der ClarIDHy-Studie und zeigte den größten Behandlungseffekt über mehrere Endpunkte hinweg, einschließlich eines statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberlebens – auch ohne Cross-over-Adjustierung. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Behandlung mit Ivosidenib (Tibsovo®) basierend auf dem gegenüber der zVT deutlich verbesserten Gesamtüberleben bei erhaltener Lebensqualität und günstigem Sicherheitsprofil.	

Literaturverzeichnis

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. 2020. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.* The Lancet Oncology. 2020; 21 (6): 796–807. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*; *Langversion 5.2 – Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.

3. Bridgewater JA, Gardini AC, Wilmink H, et al. 2025. *262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProvIDHe study.* Annals of Oncology. 2025; 36 (Supplement 1): S103. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.277.

4. Casadei-Gardini A, Leone F, Brandi G, et al. 2023. *Survival trends over 20 years in patients with advanced cholangiocarcinoma: Results from a national retrospective analysis of 922 cases in Italy.* Frontiers in oncology. 2023; 13: 1128930. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1128930.

5. Casadei-Gardini A, Wilmink H, Bridgewater JA, et al. 2025. *107eP Safety of ivosidenib in patients with mIDH1 CCA: Updated results from the phase IIIb ProvIDHe study.* Annals of Oncology. 2025; 36: S235. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.540.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Biliäre Karzinome*; *Karzinome der Gallengänge und Gallenblase* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html.

7. Dreikhausen L, Olkus A, Dill M, et al. 2026. *Real-World Outcomes of Ivosidenib in IDH1-Mutant Biliary Tract Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis and Comparison with the TrinetX Database.* Targeted oncology. 2026; Keine Angabe: 1–10. https://doi.org/10.1007/s11523-026-01211-6.

8. European Medicines Agency (EMA). *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration* [online]. 2008 [Zugriff: 26.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.

9. European Medicines Agency (EMA). *Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials*; *EMA/845963/2018* [online]. 2018 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf.

10. European Medicines Agency (EMA). *Pemazyre (pemigatinib)*; *An overview of Pemazyre and why it is authorised in the EU* [online]. 2021 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pemazyre-epar-medicine-overview_en.pdf.

11. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report - Tibsovo*; *International non-proprietary name: ivosidenib*; *Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000* [online]. 2023a [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo.

12. European Medicines Agency (EMA). *EU/3/21/2458 - orphan designation for treatment of biliary tract cancer* [online]. 2023b [Zugriff: 29.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2458.

13. European Medicines Agency (EMA). *Keytruda*; *pembrolizumab* [online]. 2023c [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-138_en.pdf.

14. European Medicines Agency (EMA). *Lytgobi (futibatinib)*; *An overview of Lytgobi and why it is authorised in the EU* [online]. 2023d [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lytgobi-epar-medicine-overview_en.pdf.

15. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6*; *Stand: 18.11.2023* [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.

16. Fornaro L, Cereda S, Aprile G, et al. 2014. *Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer.* British Journal of Cancer. 2014; 110 (9): 2165–2169. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.190.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivosidenib*; *Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6839/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-955.pdf.

18. Gray S, Letissier O, d'Abrigeon C, et al. 2023. *Third-Line Palliative Systemic Therapy for Advanced Biliary Tract Cancer: Multicentre Review of Patterns of Care and Outcomes.* Cancers. 2023; 15 (11). https://doi.org/10.3390/cancers15113047.

19. Herschbach P, Keller M, Knight L, et al. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire.* British Journal of Cancer. 2004; 91 (3): 504–511. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601986.

20. Hui D, Darke AK, Guthrie KA, et al. 2022. *Association Between Health-Related Quality of Life and Progression-Free Survival in Patients With Advanced Cancer: A Secondary Analysis of SWOG Clinical Trials.* JCO oncology practice. 2022; 18 (4): e442-e451. https://doi.org/10.1200/OP.21.00407.

21. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. 2022. *Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry.* Journal of hepatology. 2022; 76 (5): 1109–1121. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010.

22. Jazz Pharmaceuticals. *An Expanded Access Treatment Protocol of Zanidatamab (ZW25) in Patients With HER2-Positive Advanced Biliary Tract Cancer* [online]. 2025a [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578444?tab=study.

23. Jazz Pharmaceuticals. *Fachinformation Ziihera 300 mg Fachinformation Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand: 12/2025* [online]. 2025b [Zugriff: 21.05.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025390/ziihera-300-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

24. Jazz Pharmaceuticals. *Jazz Pharmaceuticals Receives CHMP Positive Opinion for Zanidatamab for the Treatment of Advanced HER2-Positive Biliary Tract Cancer* [online]. 2025c [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://investor.jazzpharma.com/node/21791/pdf.

25. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.* The Lancet Oncology. 2021; 22 (5): 690–701. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

26. Niger M, Rimini M, Castet F, et al. 2025. *Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study.* Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2025; 45 (9): e70295. https://doi.org/10.1111/liv.70295.

27. Prager GW, Masetti L, Miller P 2024. *A Novel Crossover Adjustment Analysis of Overall Survival Results from the Phase 3 ClarIDHy Study of Ivosidenib Versus Placebo in Patients with mIDH1 Cholangiocarcinoma.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2024; 27 (Issue 12, Supplement 1): S440-S441. https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.10.2249.

28. Scott JM, Stene G, Edvardsen E, et al. 2020. *Performance Status in Cancer: Not Broken, But Time for an Upgrade?* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020; 38 (25): 2824–2829. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00721.

29. Servier Deutschland GmbH. *Datenanalysen der Studie ClarIDHy zur Stellungnahme. [unveröffentlicht].* 2026a.

30. Servier Deutschland GmbH. *Datenanalysen der Studie ProvIDHe zur Stellungnahme. [unveröffentlicht].* 2026b.

31. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 B: Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind* [online]. 2026c [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9616/2026_02_27_Modul4B_Ivosidenib.pdf.

32. Valle JW, Abou-Alfa GK, Kelley RK, et al. 2025. *Quantitative benefit-risk assessment of data from the phase III ClarIDHy study of ivosidenib versus placebo in patients with mIDH1 cholangiocarcinoma.* ESMO gastrointestinal oncology. 2025; 8: 100159. https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100159.

33. Vogel A, Ducreux M 2025. *ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer.* ESMO open. 2025; 10 (1): 104003. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104003.

34. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial.* JAMA oncology. 2021; 7 (11): 1669–1677. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836.

Zusätzliche Analysen zu den Studien ClarIDHy und ProvIDHe

Gliederung

I Zusätzliche Analysen zur Studie ClarIDHy 63

II Zusätzliche Analysen zur Studie ProvIDHe 67

Zusätzliche Analysen zur Studie ClarIDHy

Tabelle 4: Behandlungsdauer in der Studie ClarIDHy für die Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS = 0

ClarIDHy	Placebo	Ivosidenib	Nach Behandlungs-wechsel Ivosidenib	Gesamt Ivosidenib
Gesamtpopulation				
Datenschnitt vom 31.01.2019				
Behandlungsdauer				
n	59	121	35	156
Mittelwert (SD)	2,0 (1,50)	4,1 (4,09)	3,5 (3,59)	4,0 (3,98)
Median (Spanne)	1,6 (0,0; 6,9)	2,6 (0,1; 22,5)	1,8 (0,3; 14,9)	2,5 (0,1; 22,5)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	13 (22,0)	19 (15,7)	8 (22,9)	27 (17,3)
≥ 1 Monat	46 (78,0)	102 (84,3)	27 (77,1)	129 (82,7)
≥ 3 Monate	9 (15,3)	51 (42,1)	12 (34,3)	63 (40,4)
≥ 6 Monate	2 (3,4)	30 (24,8)	6 (17,1)	36 (23,1)
≥ 9 Monate	0	13 (10,7)	3 (8,6)	16 (10,3)
≥ 12 Monate	0	5 (4,1)	2 (5,7)	7 (4,5)
Datenschnitt vom 31.05.2020				
Behandlungsdauer				
n	59	123	43	166
Mittelwert (SD)	2,2 (1,60)	6,3 (7,12)	5,2 (6,02)	6,0 (6,85)
Median (Spanne)	1,6 (0,0; 6,9)	2,8 (0,1; 34,4)	2,7 (0,3; 29,8)	2,8 (0,1; 34,4)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	11 (18,6)	16 (13,0)	8 (18,6)	24 (14,5)
≥ 1 Monat	48 (81,4)	107 (87,0)	35 (81,4)	142 (85,5)
≥ 3 Monate	10 (16,9)	59 (48,0)	18 (41,9)	77 (46,4)
≥ 6 Monate	2 (3,4)	46 (37,4)	12 (27,9)	58 (34,9)
≥ 9 Monate	0	29 (23,6)	9 (20,9)	38 (22,9)
≥ 12 Monate	0	19 (15,4)	6 (14,0)	25 (15,1)
≥ 18 Monate	0	11 (8,9)	1 (2,3)	12 (7,2)
≥ 24 Monate	0	5 (4,1)	1 (2,3)	6 (3,6)

ClarIDHy	Placebo	Ivosidenib	Nach Behandlungs-wechsel Ivosidenib	Gesamt Ivosidenib
Datenbankschluss vom 21.06.2021				
Behandlungsdauer				
n	59	123	43	166
Mittelwert (SD)	2,2 (1,60)	6,7 (8,20)	5,6 (6,74)	6,4 (7,84)
Median (Spanne)	1,6 (0,0; 6,9)	2,8 (0,1; 45,1)	2,7 (0,3; 32,2)	2,8 (0,1; 45,1)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	11 (18,6)	16 (13,0)	8 (18,6)	24 (14,5)
≥ 1 Monat	48 (81,4)	107 (87,0)	35 (81,4)	142 (85,5)
≥ 3 Monate	10 (16,9)	59 (48,0)	18 (41,9)	77 (46,4)
≥ 6 Monate	2 (3,4)	46 (37,4)	12 (27,9)	58 (34,9)
≥ 9 Monate	0	29 (23,6)	9 (20,9)	38 (22,9)
≥ 12 Monate	0	19 (15,4)	7 (16,3)	26 (15,7)
≥ 18 Monate	0	12 (9,8)	3 (7,0)	15 (9,0)
≥ 24 Monate	0	7 (5,7)	1 (2,3)	8 (4,8)
Subpopulation ECOG-PS = 0				
Datenschnitt vom 31.01.2019				
Behandlungsdauer				
n	19	48	16	64
Mittelwert (SD)	2,1 (1,23)	5,6 (4,58)	4,4 (3,53)	5,3 (4,35)
Median (Spanne)	1,5 (1,0; 5,9)	4,2 (0,8; 18,5)	3,7 (0,9; 13,8)	4,1 (0,8; 18,5)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	1 (5,3)	1 (2,1)	1 (6,3)	2 (3,1)
≥ 1 Monat	18 (94,7)	47 (97,9)	15 (93,8)	62 (96,9)
≥ 3 Monate	2 (10,5)	27 (56,3)	9 (56,3)	36 (56,3)
≥ 6 Monate	0	19 (39,6)	3 (18,8)	22 (34,4)
≥ 9 Monate	0	9 (18,8)	2 (12,5)	11 (17,2)
≥ 12 Monate	0	4 (8,3)	1 (6,3)	5 (7,8)
Datenschnitt vom 31.05.2020				
Behandlungsdauer				
n	19	49	19	68
Mittelwert (SD)	2,4 (1,33)	8,6 (8,45)	5,4 (6,70)	7,7 (8,09)
Median (Spanne)	1,6 (1,3; 5,9)	6,4 (1,0; 34,4)	3,6 (0,9; 29,8)	4,9 (0,9; 34,4)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	0	0	2 (10,5)	2 (2,9)
≥ 1 Monat	19 (100)	49 (100)	17 (89,5)	66 (97,1)
≥ 3 Monate	3 (15,8)	31 (63,3)	10 (52,6)	41 (60,3)

ClarIDHy	Placebo	Ivosidenib	Nach Behandlungs-wechsel Ivosidenib	Gesamt Ivosidenib
≥ 6 Monate	0	26 (53,1)	4 (21,1)	30 (44,1)
≥ 9 Monate	0	15 (30,6)	3 (15,8)	18 (26,5)
≥ 12 Monate	0	12 (24,5)	1 (5,3)	13 (19,1)
Datenbankschluss vom 21.06.2021				
Behandlungsdauer				
n	19	49	19	68
Mittelwert (SD)	2,4 (1,33)	9,2 (9,83)	5,9 (7,70)	8,3 (9,35)
Median (Spanne)	1,6 (1,3; 5,9)	6,4 (1,0; 45,1)	3,6 (0,9; 32,2)	4,9 (0,9; 45,1)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)				
< 1 Monat	0	0	2 (10,5)	2 (2,9)
≥ 1 Monat	19 (100)	49 (100)	17 (89,5)	66 (97,1)
≥ 3 Monate	3 (15,8)	31 (63,3)	10 (52,6)	41 (60,3)
≥ 6 Monate	0	26 (53,1)	4 (21,1)	30 (44,1)
≥ 9 Monate	0	15 (30,6)	3 (15,8)	18 (26,5)
≥ 12 Monate	0	12 (24,5)	2 (10,5)	14 (20,6)
Die Prozentangaben werden jeweils pro Kategorie berechnet. Aufgrund von Rundungsunsicherheiten weichen die Gesamtsummen ggf. geringfügig von 100 % ab. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl; SD: Standardabweichung				

Tabelle 5: Vorherige Krebstherapien nach ATC-Kategorien der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy

ClarIDHy	Placebo (N=61) n (%)	Ivosidenib (N=124) n (%)	Gesamt (N=185) n (%)
1. Vorherige Therapielinie	36 (59,0)	70 (56,5)	106 (57,3)
Kombinationen von Antineoplastika	1 (1,6)	3 (2,4)	4 (2,2)
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	1 (1,6)	2 (1,6)	3 (1,6)
FOLFOX	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Detoxifizierende Wirkstoffe für die antineoplastische Behandlung	2 (3,3)	6 (4,8)	8 (4,3)
Calciumfolinat	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Folinsäure	2 (3,3)	5 (4,0)	7 (3,8)
Monoklonale Antikörper	1 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,1)
Bevacizumab	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Nivolumab	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Sonstige Antineoplastika	1 (1,6)	3 (2,4)	4 (2,2)
Irinotecan	1 (1,6)	3 (2,4)	4 (2,2)
Platinverbindungen	31 (50,8)	63 (50,8)	94 (50,8)

ClarIDHy	Placebo (N=61) n (%)	Ivosidenib (N=124) n (%)	Gesamt (N=185) n (%)
Cisplatin	28 (45,9)	47 (37,9)	75 (40,5)
Oxaliplatin	4 (6,6)	17 (13,7)	21 (11,4)
Proteinkinase-Inhibitoren	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Sorafenib	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Pyrimidin-Analoga	35 (57,4)	68 (54,8)	103 (55,7)
Capecitabin	3 (4,9)	5 (4,0)	8 (4,3)
Fluorouracil	2 (3,3)	7 (5,6)	9 (4,9)
Gemcitabin	31 (50,8)	57 (46,0)	88 (47,6)
Gemcitabin-Hydrochlorid	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Taxane	1 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,1)
Paclitaxel Albumin	1 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,1)
Nicht codiert	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Antineoplastische Prüfpräparate	0	1 (0,8)	1 (0,5)
2. Vorherige Therapielinien	25 (41,0)	54 (43,5)	79 (42,7)
Koloniestimulierende Faktoren	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Kombinationen von Antineoplastika	0	1 (0,8)	1 (0,5)
FOLFOX	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Detoxifizierende Wirkstoffe für die antineoplastische Behandlung	6 (9,8)	24 (19,4)	30 (16,2)
Calciumfolinat	0	2 (1,6)	2 (1,1)
Folinsäure	5 (8,2)	22 (17,7)	27 (14,6)
Levofolinsäure	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Monoklonale Antikörper	3 (4,9)	4 (3,2)	7 (3,8)
Bevacizumab	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Nivolumab	2 (3,3)	1 (0,8)	3 (1,6)
Panitumumab	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Pembrolizumab	0	2 (1,6)	2 (1,1)
Sonstige Antineoplastika	5 (8,2)	11 (8,9)	16 (8,6)
Irinotecan	5 (8,2)	10 (8,1)	15 (8,1)
Irinotecan Hydrochlorid	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Platinverbindungen	10 (16,4)	31 (25,0)	41 (22,2)
Carboplatin	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Cisplatin	4 (6,6)	11 (8,9)	15 (8,1)
Oxaliplatin	6 (9,8)	19 (15,3)	25 (13,5)

ClarIDHy	Placebo (N=61) n (%)	Ivosidenib (N=124) n (%)	Gesamt (N=185) n (%)
Proteinkinase-Inhibitoren	3 (4,9)	0	3 (1,6)
Erlotinib	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Erlotinib Hydrochlorid	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Sorafenib	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Pyrimidin-Analoga	19 (31,1)	48 (38,7)	67 (36,2)
Capecitabin	6 (9,8)	12 (9,7)	18 (9,7)
Floxuridin	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Fluorouracil	8 (13,1)	26 (21,0)	34 (18,4)
Gemcitabin	5 (8,2)	12 (9,7)	17 (9,2)
Taxane	1 (1,6)	2 (1,6)	3 (1,6)
Docetaxel	1 (1,6)	0	1 (0,5)
Paclitaxel	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Paclitaxel Albumin	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Nicht codiert	2 (3,3)	0	2 (1,1)
Antineoplastische Prüfpräparate	2 (3,3)	0	2 (1,1)
n: Anzahl			

Zusätzliche Analysen zur Studie ProvIDHe

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Studie ProvIDHe für die Gesamtpopulation und die Subpopulation ECOG-PS = 0

ProvIDHe	Ivosidenib	
	Gesamtpopulation N=298	Subpopulation ECOG-PS = 0 N=141
Alter		
n	298	141
Mittelwert (SD)	62,2 (11,37)	61,2 (10,69)
Median (Spanne)	62,5 (31; 90)	61,0 (31; 86)
Altersgruppen, n (%)		
< 65 Jahre	167 (56,0)	82 (58,2)
≥ 65 Jahre	131 (44,0)	59 (41,8)
Geschlecht n (%)		
Männlich	122 (40,9)	61 (43,3)
Weiblich	176 (59,1)	80 (56,7)
Größe (cm)		
n	294	140
Mittelwert (SD)	167,2 (9,93)	168,9 (10,14)
Median (Spanne)	167,0 (142; 192)	169,5 (145; 190)

ProvIDHe	Ivosidenib	
	Gesamtpopulation N=298	**Subpopulation ECOG-PS = 0 N=141**
Gewicht (kg)		
n	296	141
Mittelwert (SD)	71,708 (16,3771)	74,477 (17,0073)
Median (Spanne)	69,500 (40,00; 128,85)	72,300 (41,00; 128,00)
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	294	140
Mittelwert (SD)	25,61 (5,189)	26,08 (5,295)
Median (Min, Max)	24,68 (15,4; 46,5)	25,24 (17,5; 46,5)
Körperoberfläche (m^2)		
n	294	140
Mittelwert (SD)	1,82 (0,235)	1,86 (0,242)
Median (Spanne)	1,78 (1,3; 2,5)	1,85 (1,3; 2,5)
ECOG-PS zu Studienbeginn n(%)		
0	141 (47,3)	141 (100)
1	157 (52,7)	0
Cholangiokarzinomstadium bei Diagnose		
Lokal/regional	71 (23,8)	34 (24,1)
Fortgeschritten	51 (17,1)	23 (16,3)
Metastasiert	175 (58,7)	84 (59,6)
Fehlt	1 (0,3)	0
Cholangiokarzinomtyp bei Diagnose, n (%)		
Intrahepatisch	271 (90,9)	130 (92,2)
Distal extrahepatisch	4 (1,3)	1 (0,7)
Perihilär	7 (2,3)	2 (1,4)
Unbekannt	15 (5,0)	8 (5,7)
Fehlt	1 (0,3)	0
Metastasen bei Screening		
Nebennieren	10 (3,4)	5 (3,5)
Knochen	34 (11,4)	15 (10,6)
Gehirn	0	0
Leptomeningeal	0	0
Leber	230 (77,2)	119 (84,4)
Lunge	93 (31,2)	49 (34,8)
Peritonealkarzinose	53 (17,8)	16 (11,3)
Haut	2 (0,7)	1 (0,7)
Sonstige	159 (53,4)	75 (53,2)
Unbekannt	1 (0,3)	1 (0,7)
Krankheitsstadium		
Stadium I	1 (0,3)	1 (0,7)
Stadium II	4 (1,3)	1 (0,7)

ProvIDHe	Ivosidenib	
	Gesamtpopulation N=298	Subpopulation ECOG-PS = 0 N=141
Stadium III	12 (4,0)	3 (2,1)
Stadium IV	279 (93,6)	135 (95,7)
Sonstige	0	0
Unbekannt	2 (0,7)	1 (0,7)
Datenschnitt: 31.10.2025 Die Prozentangaben werden jeweils pro Kategorie berechnet. Aufgrund von Rundungsunsicherheiten weichen die Gesamtsummen ggf. geringfügig von 100 % ab. cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; n: Anzahl; SD: Standardabweichung		

Tabelle 7: Studienergebnisse der Studie ProvIDHe zu Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben für die Gesamtpopulation und die Subpopulation ECOG-PS = 0

Ivosidenib + BSC	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-Konfidenzintervall] (Monate)
Gesamtpopulation	
Gesamtüberleben	
142/298 (47,7)	16,4 [13,4; 18,3]
Progressionsfreies Überleben	
190/298 (63,8)	5,6 [3,8; 6,4]
Subpopulation ECOG-PS = 0	
Gesamtüberleben	
55/141 (39,0)	18,3 [16,4; NE]
Progressionsfreies Überleben	
86/141 (61,0)	7,5 [5,0; 10,4]
Datenschnitt: 31.10.2025 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl mit Ereignis; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar	

Tabelle 8: Behandlungsdauer in der Studie ProvIDHe für die Gesamtpopulation und die Subpopulation ECOG-PS = 0

ProvIDHe	Ivosidenib
Gesamtpopulation (N=297)	
Behandlungsdauer	
Mittelwert (SD)	6,42 (5,794)
Median (Spanne)	3,71 (0,1; 28,5)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)	
≤ 2 Monate	77 (25,9)
> 2 Monate – ≤ 6 Monate	108 (36,4)
> 6 Monate – ≤ 12 Monate	59 (19,9)

ProvIDHe	Ivosidenib
> 12 Monate	53 (17,8)
Subpopulation ECOG-PS = 0 (N=141)	
Behandlungsdauer	
Mittelwert (SD)	7,76 (6,253)
Median (Spanne)	5,82 (0,2; 23,4)
Teilnehmer nach Behandlungsdauer, n (%)	
≤ 2 Monate	31 (22,0)
> 2 Monate – ≤ 6 Monate	41 (29,1)
> 6 Monate – ≤ 12 Monate	34 (24,1)
> 12 Monate	35 (24,8)
Datenschnitt: 31.10.2025 Behandlungsdauer (Monate) = (Datum letzte Dosis − Datum erste Dosis + 1) / 30,4375. Für Studienteilnehmer mit fehlendem Enddatum der letzten Dosis, die zum jeweiligen Datenschnitt noch in Behandlung waren, wird das Datum der letzten Dosis mit dem Datenschnitt imputiert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl; SD: Standardabweichung	

5.2 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.06.2026 eine Dossierbewertung des IQWiG zu Ivosidenib (Tibsovo®) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer Vortherapie. Ivosidenib ist in diesem Anwendungsgebiet als Orphan Drug zugelassen. Auf Grundlage der ClarIDHy-Studie hat der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib als Monotherapie als nicht quantifizierbar eingestuft, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Bei ClarIDHy handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen wurde. In beiden Studienarmen waren unterstützende Maßnahmen im Sinne einer Best-Supportive-Care (BSC) erlaubt. Aus Sicht des BPI ist hervorzuheben, dass es sich um eine seltene, prognostisch ungünstige und therapeutisch weiterhin nur begrenzt behandelbare Tumorerkrankung handelt. Nach Versagen einer Erstlinientherapie stehen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom nur eingeschränkt wirksame Optionen zur Verfügung. Die Erkrankung ist häufig mit rascher	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progression, hoher Symptomlast und deutlicher Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Mit Ivosidenib steht erstmals eine molekular zielgerichtete und gut verträgliche Therapie für Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutiertem Cholangiokarzinom zur Verfügung.	
<u>Eignung der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</u> Das IQWiG führt aus, dass die Studie ClarIDHy für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib gegenüber der zVT nicht geeignet sei, da im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + Best Supportive Care (BSC) möglich gewesen sei und weitere vom G-BA benannte Therapieoptionen nicht zur Verfügung gestanden hätten. Darüber hinaus vertritt das IQWiG die Auffassung, dass insbesondere FOLFOX für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt hätte und die Eignung von BSC als Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet worden sei. Bereits in der mündlichen Anhörung des Erstverfahrens ist die Diskussion, ob BSC der richtige Komparator in der Studie war, ausführlich mit den Klinikern geführt worden. Damals war die einhellige Meinung, dass BSC aus klinischer Sicht als richtiger Komparator anzuerkennen ist (Mündliche Anhörung zu Ivosidenib (D-955), 2023). Der heutige Standard in der Erstlinie ist die Therapie mit Gemcitabin plus Cisplatin plus Durvalumab oder Pembrolizumab (Deutsche Gesellschaft für	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM NutzenV:</u> […] In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieregime für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinom, insbesondere unter Berücksichtigung von molekulargenetischen Veränderungen, empfohlen. Neben Ivosidenib bei IDH1-R132-Mutation sind die Wirkstoffe Entrectinib, Futibatinib, Larotrectinib, Pembrolizumab, Pemigatinib, Repotrectinib, Selpercatinib und Zanidatamab für Teilpopulationen mit entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen bzw. Veränderungen in der Genexpression im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen: Futibatinib und Pemigatinib bei FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Entrectinib, Larotrectinib und Repotrectinib bei Vorliegen von Fusionsgenen mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC (NTRK-Genfusionen), Selpercatinib bei

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2024). Die Zweitlinientherapie mit FOLFOX würde bedeuten, dass Patientinnen und Patienten nach einer platinhaltigen Therapie erneut eine platinhaltige Therapie erhalten würden. Laut Klinikern in der mündlichen Anhörung wäre diese Therapiefolge in der klinischen Versorgungspraxis unüblich (Mündliche Anhörung zu Ivosidenib (D-955), 2023). Seit der mündlichen Anhörung am 27.11.2023 gab es keinen Paradigmenwechsel im Anwendungsgebiet, der die Wahl der Vergleichstherapie in der Studie in Zweifel ziehen würde. Aus Sicht des BPI ist BSC als Teil der vom G-BA bestimmten zVT anzuerkennen, diese bildet die Versorgungssituation sachgerecht ab.	RET-Fusion, Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR sowie Zanidatamab bei HER2-Positivität. Die Leitlinien erachten Futibatinib, Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten als angezeigt, die die entsprechende molekulargenetische Veränderung aufweisen. Die Fachgesellschaften erachten in ihrer schriftlichen Äußerung den Wirkstoff Ivosidenib als Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ivosidenib handelt, scheidet Ivosidenib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Im Rahmen des vorliegend durchgeführten Stellungnahmeverfahrens führen dieselben Fachgesellschaften aus, dass die oben genannten Aberrationen fast nie gemeinsam mit einer IDH1-Mutation aufträten. In den Leitlinien sind hierzu allerdings keine entsprechenden Aussagen oder Angaben über entsprechende Häufigkeiten vorhanden. In der Gesamtschau schließt der G-BA die zielgerichteten Wirkstoffe nicht per se bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aus. In der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs wurde für Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. In den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) und Futibatinib (Beschluss vom 22.11.2024) wurde jeweils kein

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, weil keine geeigneten Daten vorlagen. Für die gegen NTRK-Genfusionen und RET-Fusionen gerichteten tumoragnostisch zugelassenen Wirkstoffe liegen keine entsprechenden Empfehlungen vor. Aus Sicht des G-BA ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein nachrangiger Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet, weshalb Entrectinib, Larotrectinib, Repotrectinib und Selpercatinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet werden. Bei dem Wirkstoff Zanidatamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) Cholangiokarzinom. Der Wirkstoff wurde im Juni 2025 zugelassen, jedoch ist er erst seit Kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar (Marktverfügbarkeit seit 15.05.2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Zanidatamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen aufweisen, wird in den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ eine Therapie mit FOLFOX (Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) empfohlen. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von FOLFOX

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 22. November 2024, insbesondere auf Grundlage von Lamarca et al. 20212, beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu FOLFOX in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie zu beauftragen. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen zusätzlich zur IDH1-R132-Mutation aufweisen, stehen bis auf den zugelassenen Wirkstoff Ivosidenib keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher ist es sachgerecht nach § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Für den Teil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, stellt die Best-Supportive-Care eine geeignete Behandlung im Rahmen der individualisierten Therapie dar. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt geht aus der Evidenz hervor, dass die Therapieauswahl insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen wird, sodass der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC insbesondere unter Berücksichtigung dieser Kriterien bestimmt.
<u>ClarIDHy-Studie für die Nutzenbewertung relevant</u> Das IQWiG erkennt die ClarIDHy-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als relevant an. ClarIDHy ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation nach 1 bis maximal 2 Vortherapien. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der Vortherapien im Verhältnis 2:1 auf Ivosidenib + BSC versus Placebo + BSC. Da BSC als zVT anzuerkennen ist, ist die Studie aus Sicht des BPI zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Auch der G-BA hat ClarIDHy im ersten Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ein sachlicher Grund, hiervon im aktuellen Verfahren abzuweichen, ist nicht ersichtlich.	Aus den Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f. **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. […] Bewertung: Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Phase III-Studie ClarIDHy eine Single-Komparator-Studie vor, in der im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + BSC möglich war. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte, individualisierte Therapieentscheidung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt war somit nicht möglich.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus den vorliegenden Informationen lässt sich nicht ableiten, dass BSC für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die am besten geeignete individuelle Therapie darstellt. Da sich auf Basis der Daten der Studie ClarIDHy nicht beurteilen lässt, wie viele Patientinnen und Patienten genau eine therapeutisch relevante molekulargenetische Veränderung (FGFR2 Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) aufwiesen, bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie für eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab in Frage gekommen wären. Darüber hinaus wird angesichts des guten Allgemeinzustands (ECOG-PS ≤ 1) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon ausgegangen, dass für die meisten der Patientinnen und Patienten, die erst eine systemische Therapielinie erhalten haben (54 % der Patientinnen und Patienten in der Studie), eine Behandlung mit FOLFOX, welche die empfohlene medikamentöse Zweitlinientherapie ist, die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dies wird unterstützt von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den vorherigen Krebstherapien der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy, welche er mit seiner Stellungnahme vorgelegt hat. Demnach haben, insbesondere basierend auf den Angaben zu den Einzelkomponenten von FOLFOX, schätzungsweise 9 (4,9 %) Patientinnen und Patienten FOLFOX in der 1. Therapielinie erhalten (darunter 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) und 31 (16,8 %) Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit FOLFOX in der 2. Therapielinie bekommen (davon etwa 5 bis 8 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Daraus lässt

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich ableiten, dass lediglich für circa 10 (16 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine erneute FOLFOX-Therapie aufgrund der Vorbehandlung nicht angezeigt wäre. Unabhängig davon liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung oder weitere Informationen, warum BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die adäquate Vergleichstherapie darstellt. Fazit: Die Daten der Single-Komparator-Studie ClarIDHy sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorgelegte Studie ermöglicht weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie aus den oben ausgeführten Gründen geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Behandlungsoptionen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten individualisierten Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie ist daher nicht belegt.
<u>Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS)</u> Das IQWiG bewertet das progressionsfreie Überleben (PFS) im vorliegenden Verfahren als nicht patientenrelevanten Endpunkt.	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) und auf die Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht des BPI wird damit die klinische Bedeutung des PFS in diesem Anwendungsgebiet nicht hinreichend berücksichtigt. PFS ist in der Onkologie ein etablierter und regulatorisch anerkannter Endpunkt. Gerade bei seltenen, prognostisch ungünstigen Tumorerkrankungen mit limitierten Therapieoptionen besitzt die Verzögerung der Krankheitsprogression unmittelbare klinische Relevanz. In ClarIDHy zeigte sich zugunsten von Ivosidenib ein deutlicher Effekt auf das PFS (HR 0,37; p<0,0001). Diese Relevanz wird nicht allein durch die mediane PFS-Differenz abgebildet. Entscheidend ist auch, dass nach sechs Monaten weiterhin ein relevanter Anteil der mit Ivosidenib behandelten Patientinnen und Patienten progressionsfrei war, während dies im Kontrollarm kaum beobachtet wurde. Eine Verzögerung der Progression kann für Patientinnen und Patienten eine längere Zeit ohne weitere belastende systemische Therapien, eine Verzögerung tumorbedingter Symptomverschlechterungen und eine Stabilisierung der Erkrankung bedeuten. Bei fortgeschrittenem Cholangiokarzinom und begrenzter Lebenserwartung ist dies aus Sicht des BPI unmittelbar patientenrelevant.	
<u>Bedeutung der Real-World-Evidenz anerkennen</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht des BPI sollte ergänzend berücksichtigt werden, dass für Ivosidenib inzwischen Real-World-Daten aus der internationalen Versorgungspraxis vorliegen. In der ProvIDHe-Analyse wurden Daten von 262 Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutiertem Cholangiokarzinom ausgewertet. Die Ergebnisse bestätigen die im klinischen Studienprogramm beobachteten positiven Therapieeffekte von Ivosidenib hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Die beobachteten Ergebnisse liegen dabei in einer Größenordnung, wie sie auch für andere molekular zielgerichtete Therapien berichtet wird. Real-World-Evidenz kann die Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse in die Versorgungspraxis abbilden und sollte daher in Nutzenbewertungsverfahren angemessen berücksichtigt werden.	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Tragenden Gründen, S. 8 und 9 f) und auf die Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). (2024). *Biliäre Karzinome* (Onkopedia Leitlinien).

Mündliche Anhörung zu Ivosidenib (D-955). (2023). Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).

5.3 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib
Stellungnahme	*AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* *DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo®) wird nach Überschreiten der gesetzlich vorgeschriebenen Umsatzgrenze durchgeführt. Ivosidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Cholangiokarzinom (CCA) und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ivosidenib

<table>
<tr><th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>Keine</td><td>• FOLFOX
• Pemigatinib bei FGFR2-Fusion oder -Rearrangement
• Futibatinib bei FGFR2-Fusion oder -Rearrangement
• Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR
• Best-Supportive-Care</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

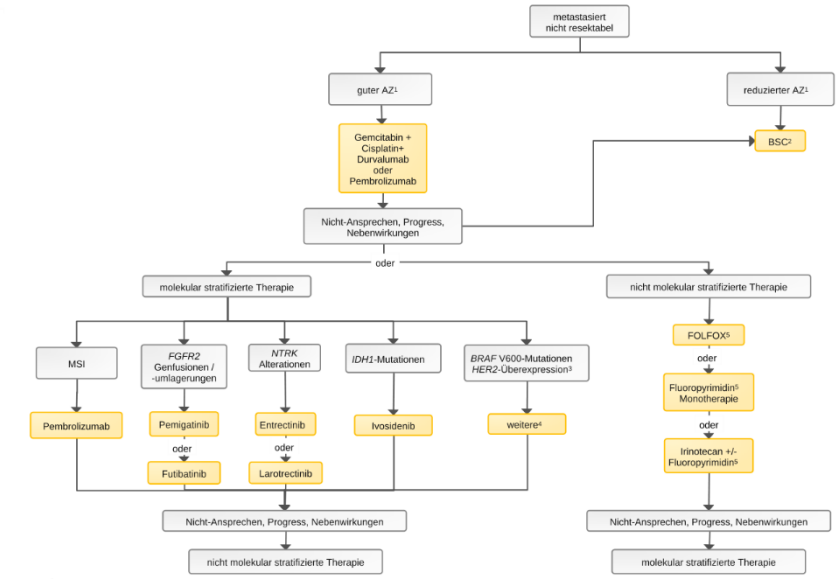
Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Der aktuelle Therapiestandard und die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechen nicht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie: o Ein geeigneter Comparator bei diesen Pat. ist eine Chemotherapie mit FOLFOX. Allerdings erfolgt der Einsatz im Off-Label-Use. Auch ist zu berücksichtigen, dass viele Pat. in der Erstlinie bereits eine Platin-basierte Therapie erhielten, eine Reexposition umstritten und der Mehrwert von FOLFOX eingeschränkt ist. o Geeignet ist Best Supportive Care bei Pat., die für eine Chemotherapie und für eine gezielte Therapie nicht geeignet sind. o Die vom G-BA festgelegten, gezielt wirksamen Arzneimittel Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab sind für den Vergleich nicht geeignet, da die zugrundeliegenden Aberrationen fast nie gemeinsam mit einer IDH1-Mutation auftreten. Entsprechend sind diese Arzneimittel bei Pat. mit IDH1-Mutation nicht einsetzbar. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Ivosidenib bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH1-Mutation. • Die Daten haben sich seit der ersten, frühen Nutzenbewertung zu Ivosidenib in dieser Indikation nicht geändert. Ivosidenib führte in ClarIDHy zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,37; Unterschied im Median 1,3 Monate) und zur statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das methodische Problem in der ClarIDHy- Studie ist die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit aufgrund des hohen Switching aus dem Placebo- in den Ivosidenib-Arm. Nach mathematischer Korrektur mittels des präspezifizierten Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modells für die hohe Switching-Rate von >70% ergab sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine statistische Signifikanz (HR 0,52; Median 5,2 Monate).	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Bei den Analysen zur Lebensqualität führte Ivosidenib gegenüber Placebo zu signifikanten Verbesserungen in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT. Eine Diskussion der ZVT-Problematik und eine fachliche Auseinandersetzung mit der mathematischen Korrektur des Crossovers fehlen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ivosidenib den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Aufgrund der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und den Verbesserungen im Patient-Reported-Outcome ist Ivosidenib die Therapie der Wahl bei Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Sie wird gegenüber einer Chemotherapie mit FOLFOX aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate bevorzugt. Der Zusatznutzen von Ivosidenib ist mit den vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.	
2. Einleitung Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. In Deutschland treten jährlich ungefähr 8.000 biliäre Karzinome auf. Dies entspricht ungefähr 1,7% aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,6% und der bei Frauen bei 1,9% liegt. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 73, bei Frauen 76 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die Therapie beim inoperablen oder metastasierten, biliären Karzinom ist nicht kurativ. Standard der systemischen Erstlinienbehandlung ist die Immunchemotherapie aus Gemcitabin / Cisplatin plus Durvalumab [3]. Bei Pat., die aufgrund des Allgemeinzustands nicht für eine systemische Chemotherapie geeignet sind, wird Best Supportive Care empfohlen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Zweitlinientherapie wird entsprechend den aktuellen Leitlinien eine molekulare Charakterisierung des Tumors empfohlen. Zugelassene Therapieoptionen sind bei FGFR2-Fusion Pemigatinib oder Futibatinib, bei NTRK-Fusion Larotrectinib oder Entrectinib, bei MSI-high oder dMMR Tumoren Pembrolizumab oder bei IDH1-R132-Mutation Ivosidenib. Weitere molekulare Optionen ergeben sich bei HER2- oder BRAF V600E-Veränderungen [1, 2]. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]: **Algorithmus für die Therapie im Stadium IV**  *Legende:* *[1] AZ – Allgemeinzustand* *[2] BSC – Best Supportive Care* *[3] für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU* *[4] Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen – Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe Kapitel 6.1.2.1.4.5* *[5] vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final]* *[6] wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie*	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Das gleichzeitige Auftreten einer IDH1-R132-Mutation mit einer FGFR2-Fusion ist sehr selten, auch der gleichzeitige Nachweis einer MSI-high- oder dMMR-Situation. Wenn keine molekular stratifizierte Therapie möglich ist, wird eine Chemotherapie nach FOLFOX-Schema [4] oder eine Fluoropyrimidin-Monotherapie empfohlen.

IDH1-Mutationen werden bei etwa 20% der Pat. mit intrahepatischem Cholangiokarzinom nachgewiesen. Ivosidenib ist ein oraler IDH1-Inhibitor. Er bindet selektiv am allosterischen Zentrum des mutierten IDH1 Enzyms und blockiert die enzymatische Aktivität. Daten randomisierter Studien zu Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des CCA sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms

Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])
ClarIDHy [5, 6]	**Zweitlinie, IDH1mut**	**Placebo**	**Ivosidenib**	**187**	**0 vs 2,4[6]**	**1,4 vs 2,7** **0,37[7]** **p < 0,0001**	**7,5 vs 10,3** **0,82** **p = 0,2367**
adjustiert für Crossover, Dossier	**Zweitlinie, IDH1mut**	**Placebo**	**Ivosidenib**	**187**			**5,1 vs 10,3** **0,52** **p = 0,0002**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Ivosidenib von der EMA im Februar 2023 zugelassen. Die FDA hatte Ivosidenib bereits im August 2021 zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Der G-BA hat für diese erneute Nutzenbewertung folgende ZVT festgelegt, die wir im Folgenden diskutieren: - Chemotherapie mit FOLFOX o Problem: FOLFOX ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Die Daten zur Wirksamkeit in einer Phase-III-Studie wurden 2021 publiziert [4]. Ein Antrag für die Aufnahme in die Arzneimittelrichtlinie wurde gestellt. Der G-BA hat das BfArM mit der Begutachtung beauftragt, das Verfahren ist aber noch in einer frühen Bearbeitungsphase. - FGFR2-Fusion oder -Rearrangement o Problem: Diese genetischen Aberrationen treten fast nie gemeinsam mit IDH1-Mutationen auf. Entsprechend sind die für diese Indikation zugelassenen Inhibitoren Futibatinib und Pemigatinib in der Versorgung keine Alternative und als ZVT nicht geeignet. - MSI-H oder dMMR o Problem: Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und DNA-Mismatch-Reparatur-Defekte treten fast nie gemeinsam mit IDH1-Mutationen auf. Entsprechend ist der für diese Indikation zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f. Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM NutzenV: […] In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieregime für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinom, insbesondere unter Berücksichtigung von molekulargenetischen Veränderungen, empfohlen. Neben Ivosidenib bei IDH1-R132-Mutation sind die Wirkstoffe Entrectinib, Futibatinib, Larotrectinib, Pembrolizumab, Pemigatinib, Repotrectinib, Selpercatinib und Zanidatamab für Teilpopulationen mit entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen bzw. Veränderungen in der Genexpression im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen: Futibatinib und Pemigatinib bei FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Entrectinib, Larotrectinib und Repotrectinib bei Vorliegen von Fusionsgenen mit dem Neurotrophin-

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab in der Versorgung keine Alternative und als ZVT nicht geeignet. - Best Supportive Care o Problem: Bei Pat., die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ist Best Supportive Care identiziert. Allerdings betrifft dies vor allem Pat. in reduziertem Allgemeinzustand, entsprechend ECOG ≥2. Die Zulassung umfasst auch diese Pat., sie waren allerdings in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.	Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC (NTRK-Genfusionen), Selpercatinib bei RET-Fusion, Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR sowie Zanidatamab bei HER2-Positivität. Die Leitlinien erachten Futibatinib, Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten als angezeigt, die die entsprechende molekulargenetische Veränderung aufweisen. Die Fachgesellschaften erachten in ihrer schriftlichen Äußerung den Wirkstoff Ivosidenib als Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ivosidenib handelt, scheidet Ivosidenib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Im Rahmen des vorliegend durchgeführten Stellungnahmeverfahrens führen dieselben Fachgesellschaften aus, dass die oben genannten Aberrationen fast nie gemeinsam mit einer IDH1-Mutation aufträten. In den Leitlinien sind hierzu allerdings keine entsprechenden Aussagen oder Angaben über entsprechende Häufigkeiten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorhanden. In der Gesamtschau schließt der G-BA die zielgerichteten Wirkstoffe nicht per se bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aus. In der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs wurde für Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. In den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) und Futibatinib (Beschluss vom 22.11.2024) wurde jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, weil keine geeigneten Daten vorlagen. Für die gegen NTRK-Genfusionen und RET-Fusionen gerichteten tumoragnostisch zugelassenen Wirkstoffe liegen keine entsprechenden Empfehlungen vor. Aus Sicht des G-BA ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein nachrangiger Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet, weshalb Entrectinib, Larotrectinib, Repotrectinib und Selpercatinib nicht als zweckmäßige

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichstherapie erachtet werden. Bei dem Wirkstoff Zanidatamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) Cholangiokarzinom. Der Wirkstoff wurde im Juni 2025 zugelassen, jedoch ist er erst seit Kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar (Marktverfügbarkeit seit 15.05.2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Zanidatamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen aufweisen, wird in den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ eine Therapie mit FOLFOX (Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) empfohlen. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anwendung dar. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 22. November 2024, insbesondere auf Grundlage von Lamarca et al. 20212, beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu FOLFOX in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie zu beauftragen. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen zusätzlich zur IDH1-R132-Mutation aufweisen, stehen bis auf den zugelassenen Wirkstoff Ivosidenib keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher ist es sachgerecht nach § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Für den Teil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, stellt die Best-Supportive-Care eine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeignete Behandlung im Rahmen der individualisierten Therapie dar. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt geht aus der Evidenz hervor, dass die Therapieauswahl insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen wird, sodass der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC insbesondere unter Berücksichtigung dieser Kriterien bestimmt.
	4. 2. Studien Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom, Nachweis einer IDH1-R132-Mutation und nach Vorbehandlung mit	Aus den Tragenden Gründen S. 8 f.: **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** […]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens einem und maximal 2 Regimen unter Einsatz von Gemcitabin oder 5-Fluorouracil. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Ivosidenib. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Pat. im ECOG Status ≥2 waren von der Studie formal ausgeschlossen. Diese Bewertung ist allerdings in der Praxis schwierig, da Pat. häufig im Rahmen der Lead- time der Testung sich im Allgemeinzustand zu ECOG 2 verschlechtern. Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 31. Januar 2019, Datenbankschluss war der 21. Juni 2021. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].	Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vorgelegt. In dieser Studie wurde Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer Best-Supportive-Care (BSC) entsprechend dem Standard des jeweiligen Prüfzentrums erlaubt waren. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation und nachgewiesener Krankheitsprogression nach mindestens einer, aber nicht mehr als zwei vorangegangenen systemischen Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom, wobei mindestens ein vorangegangenes Therapieregime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten musste. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten einen guten Gesundheitszustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nach der Anzahl vorangegangener systemischer Behandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Ivosidenib + BSC (Interventionsarm, N = 124) und Placebo + BSC (Kontrollarm, N = 61). Nach dem ersten Datenschnitt wurden noch 2 Personen in die Studie eingeschlossen und in den Interventionsarm randomisiert. Die Behandlung in den Studienarmen erfolgte zunächst doppelblind. Nach bestätigter Krankheitsprogression konnte die Verblindung auf prüfärztlichen Antrag aufgehoben werden und Teilnehmende aus dem Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechseln (Crossover). Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2017 und 2019 aus Zentren in den USA, Südkorea und Europa rekrutiert. Primärer Endpunkt der im Jahr 2021 beendeten Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte wurden zu Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier insgesamt drei Datenschnitte zur Studie

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ClarIDHy berichtet (vom 31. Januar 2019, 31.Mai 2020 und 21. Juni 2021). […]
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit metastasiertem, biliärem Karzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Ivosidenib statistisch nicht signifikant verlängert. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass 43 der 61 Pat. im Placebo-Arm bei Progress auf die Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Dieser Wechsel war im Therapieprotokoll vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell zur Korrektur für den Effekt des Crossover eingesetzt. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52; Median 5,2 Monate).	Aus den Tragenden Gründen, S. 10: **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung** Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Ivosidenib wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132 Mutation, die zu-vor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC unter Berücksichtigung der molekulargenetischen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der abgeschlossenen doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vor, in der Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen wurden, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC entsprechend dem Standard des jeweiligen Prüfzentrums erlaubt waren. Die Daten dieser Single-Komparator-Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorlegte Studie ermöglicht weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Behandlungsoptionen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten individualisierten Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie, ist daher nicht belegt.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung (HR 0,37; Median 1,3 Monate).	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in ClarIDHy mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Dabei zeigte sich im EORCT QLQ-C30 im Ivosidenib-Arm in Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. Die Rücklaufquoten im Kontrollarm waren zu den Nachfolgezeitpunkten niedrig.	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 3. 3. Nebenwirkungen
Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ivosidenib bei 50,4% der Pat. auf, im Placebo-Arm bei 37,3% [5]. Die Symptome sind im Wesentlichen auf die Grundkrankheit zu beziehen und treten auch im Placebo-Arm auf. Signifikant häufiger trat eine Anämie unter ivosidenib auf. Daten aus den Publikationen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.
Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Ivosidenib (n= 124)</td><td colspan="2">Placebo (n= 59)</td></tr>
<tr><td>Adverse reaction</td><td>All Grades; n (%)</td><td>Grade ≥ 3; n (%)</td><td>All Grades; n (%)</td><td>Grade ≥ 3; n (%</td></tr>
<tr><td colspan="5">General disorders and administration site conditions</td></tr>
<tr><td>Fatigue/asthenia</td><td>53 (43)</td><td>4 (3)</td><td>18 (31)</td><td>3 (5)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Gastrointestinal disorders</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>51 (41)</td><td>3 (2)</td><td>17 (29)</td><td>1 (2)</td></tr>
</table></td><td>Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Diarrhea	43 (35)	0	10 (17)	0
Abdominal pain	43 (35)	3 (2)	13 (22)	2 (3)
Ascites	28 (23)	11 (9)	9 (15)	4 (7)
Vomiting	28 (23)	3 (2)	12 (20)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough	33 (27)	0	5 (9)	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	30 (24)	2 (2)	11 (19)	0
Blood and lymphatic system disorders				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Anemia	22 (18)	8 (7)	3 (5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash	19 (15)	1 (1)	4 (7)	0
Nervous system disorders				
Headache	16 (13)	0	4 (7)	0
Peripheral neuropathy	13 (11)	0	0	0
Investigations				
ECG QT prolonged	12 (10)	2 (2)	2 (3)	0

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei **7,3** vs **8,5**%.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen von Daten zur ZVT. Die Problematik der nicht passenden ZVT bei den molekular definierten Subgruppen (Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab) scheint nicht erfasst worden zu sein. Die Methodik der Crossover-Korrektur wird nicht diskutiert.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ivosidenib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7]. ESMO-MCBS v1.1 Ivosidenib 2	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Es werden keine für eine Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln benannt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Das metastasierte Cholangiokarzinom gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren und ist insbesondere nach Versagen einer Standardchemotherapie mit einer sehr kurzen Überlebenszeit belastet. Ivosidenib reiht sich in die erfreulicherweise rasch wachsende Zahl von Arzneimitteln für diese Erkrankung ein. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ClarIDHy führte Ivosidenib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Diese war statistisch nicht signifikant. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit war wesentlich durch eine Crossover-/Switching-Rate von >70% beeinflusst. Crossover/Switching war im Protokoll präspezifiziert. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren: <u>Crossover - Switching</u> Wir halten Crossover / Switching in dieser Indikation für gerechtfertigt, sogar für geboten. Während der Laufzeit dieser klinischen Studie hatte die FDA Ivosidenib bereits für die	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zweitlinientherapie des CCA zugelassen. Es ist Pat. nicht vermittelbar und auch nicht zumutbar, sich in einer randomisierten Studie gegen ein bereits zugelassenes und als wirksam eingestuftes Arzneimittel randomisieren zu lassen und damit quasi den grundsätzlichen Verzicht auf diese Therapieoption zu unterschreiben. Zu diskutieren ist die Methodik. Bei Entblindung einer Studie und Switching in den Verum-Arm wird aus einer randomisierten klinischen Studie ein Hybrid aus einer randomisierten und einer Beobachtungsstudie. Bei hohen Switching–Zahlen ändert sich auch der Inhalt der Fragestellung: Es wird nicht oder nicht nur der Wert eines neuen Arzneimittels oder Therapiekonzeptes, sondern sein Einsatz in einer frühen versus einer späten Krankheitsphase getestet. Zum Umgang mit Daten aus Studien mit Switching bzw. Crossover wurden statistische Verfahren entwickelt, die eine Korrektur der Verzerrungen ermöglichen. Geeignet sind vor allem Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFT) und die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW). Empfohlen wird die Anwendung von mehr als einem Test. Signifikante Ergebnisse im Überleben nach mathematischer Korrektur des Crossover geben Hinweise auf einen wahren Unterschied. <u>Nebenwirkungen</u> Ivosidenib ist gut verträglich. Die große Mehrzahl der in der Publikation und auch im Dossier aufgeführten Adverse Events ist dem Progress der Grundkrankheit zuzuschreiben.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivosidenib ist die Therapie der Wahl bei Pat. mit fortgeschrittenem und rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH-R132-Mutation.	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. 032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf (awmf.org)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html
3. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid; 1(8) June 1, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 22:609-701, 2021. DOI: 1016/S1470-2045(21)00027-9.
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:796-807, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1
6. Zhu AW, Macarulla T, Javle MM et al.: Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation. JAMA Oncol 7:1-10, 2021. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836
7. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
8. Morden JP, Lambert PC, Latimer N et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol 11:4, 2011. DOI: 10.1186/1471-2288-11-4

5.4 Stellungnahme LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib
Stellungnahme	*LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wahl der geeigneten Therapie beim fortgeschrittenen Cholangiokarzinom (CCA) Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Cholangiokarzinom (CCA) erfolgt die Behandlung in palliativer Intention. Die Wahl der geeigneten Therapie richtet sich dabei nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Vorbehandlung, der bestehenden Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten sowie den individuellen Patientenpräferenzen (DGHO, 2024). Für CCA-Patienten mit Mutationen, für die eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, ist in der Zweitlinie heute eine zielgerichtete Therapie, die Therapie der ersten Wahl und anerkannter Behandlungsstandard. Spätestens bei Progress nach Erstlinie wird laut S3- und Onkopedia-Leitlinie eine molekulare Testung empfohlen, um therapierbare Treibermutationen (z.B. *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF V600E*, *MSI-H/dMMR, HER2*) zu identifizieren. Sind solche „targetable“ Alterationen nachgewiesen, soll gemäß nationaler und internationaler Leitlinien ein spezifisch darauf zielendes Medikament eingesetzt werden – „eine starke Empfehlung“ (Grad A) (DGHO, 2024; Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). In der Stellungnahme der DGHO/AIO zum vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde folgende Einschätzung getroffen: „Ivosidenib ist die Therapie der Wahl bei Pat. mit fortgeschrittenem und rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH1-R132-Mutation.“ (G-BA, 2024). Seitdem hat sich aus klinischer Sicht nichts an der Therapiesituation verändert. Damit ist Ivosidenib aus klinischer Sicht in der vorliegenden Indikation einem beobachtenden Abwarten oder einer FOLFOX-Therapie bei Patienten mit IDH1-R132-Mutation vorzuziehen. Diese Bewertung ist in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie abgebildet (DGHO, 2024).	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f. Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM NutzenV: […] In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieregime für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinom, insbesondere unter Berücksichtigung von molekulargenetischen Veränderungen, empfohlen. Neben Ivosidenib bei IDH1-R132-Mutation sind die Wirkstoffe Entrectinib, Futibatinib, Larotrectinib, Pembrolizumab, Pemigatinib, Repotrectinib, Selpercatinib und Zanidatamab für Teilpopulationen mit entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen bzw. Veränderungen in der Genexpression im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen: Futibatinib und Pemigatinib bei FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Entrectinib, Larotrectinib und Repotrectinib bei Vorliegen von Fusionsgenen mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC (NTRK-Genfusionen), Selpercatinib bei RET-Fusion, Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR sowie Zanidatamab bei HER2-Positivität. Die Leitlinien erachten Futibatinib, Pemigatinib, Ivosidenib und Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten als angezeigt, die die entsprechende molekulargenetische Veränderung aufweisen. Die Fachgesellschaften erachten in ihrer schriftlichen Äußerung den Wirkstoff Ivosidenib als Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da es sich vorliegend jedoch um die

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Evidenz zur Wirksamkeit „klassischer“ Chemotherapieregime in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen CCA ist begrenzt und zeigt bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand nur moderate Vorteile gegenüber BSC (DGHO, 2024; Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Die ABC-06-Studie, eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zur Zweitlinienchemotherapie beim biliären Karzinom, verglich Oxaliplatin/5 FU (mFOLFOX) in Kombination mit aktiver Symptomkontrolle (ASC) gegenüber ASC allein. Das mediane Gesamtüberleben betrug 6,2 Monate unter mFOLFOX + ASC gegenüber 5,3 Monaten unter ASC allein – ein absoluter Unterschied von unter einem Monat (HR 0,69, p=0,031) (Lamarca et al. 2021). Für andere klassische Chemotherapieregime wie Irinotecan/5-FU ist die Datenlagen insgesamt nicht einheitlich (DGHO, 2024). Die S3- und Onkopedia-Leitlinie empfehlen bei Vorliegen einer molekularen Alteration präferentiell eine zielgerichtete Therapie (DGHO, 2024; Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Insgesamt ist die Gabe einer erneuten Chemotherapie beim fortgeschrittenen CCA in der Zweitlinientherapie bei Patienten kein Standard-Vorgehen, sondern in Abhängigkeit des individuellen Patientenprofils zu entscheiden.	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ivosidenib handelt, scheidet Ivosidenib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Im Rahmen des vorliegend durchgeführten Stellungnahmeverfahrens führen dieselben Fachgesellschaften aus, dass die oben genannten Aberrationen fast nie gemeinsam mit einer IDH1-Mutation aufträten. In den Leitlinien sind hierzu allerdings keine entsprechenden Aussagen oder Angaben über entsprechende Häufigkeiten vorhanden. In der Gesamtschau schließt der G-BA die zielgerichteten Wirkstoffe nicht per se bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aus. In der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs wurde für Pemigatinib (Beschluss vom 7. Oktober 2021) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. In den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) und Futibatinib (Beschluss vom 22.11.2024) wurde jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, weil keine geeigneten Daten vorlagen. Für die gegen NTRK-Genfusionen und RET-Fusionen gerichteten tumoragnostisch zugelassenen Wirkstoffe liegen keine entsprechenden Empfehlungen vor. Aus Sicht des G-BA ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein nachrangiger Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet, weshalb Entrectinib, Larotrectinib, Repotrectinib und Selpercatinib nicht als

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet werden. Bei dem Wirkstoff Zanidatamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) Cholangiokarzinom. Der Wirkstoff wurde im Juni 2025 zugelassen, jedoch ist er erst seit Kurzem auf dem deutschen Markt verfügbar (Marktverfügbarkeit seit 15.05.2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Zanidatamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen aufweisen, wird in den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ eine Therapie mit FOLFOX (Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) empfohlen. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 22. November 2024, insbesondere auf Grundlage von Lamarca et al. 20212, beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu FOLFOX in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie zu beauftragen. Für Patientinnen und Patienten, die keine der oben genannten molekulargenetischen Veränderungen zusätzlich zur IDH1-R132-

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mutation aufweisen, stehen bis auf den zugelassenen Wirkstoff Ivosidenib keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher ist es sachgerecht nach § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Für den Teil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, stellt die Best-Supportive-Care eine geeignete Behandlung im Rahmen der individualisierten Therapie dar. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt geht aus der Evidenz hervor, dass die Therapieauswahl insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen wird, sodass der G-BA daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC insbesondere unter Berücksichtigung dieser Kriterien bestimmt.
PFS ist beim fortgeschrittenen CCA patientenrelevant Die Wertigkeit des Endpunkts PFS ist aus klinischer Sicht abhängig von Indikation, Krankheitsverlauf, verfügbaren Therapieoptionen und der konkreten Behandlungssituation. Die Einschätzung, dass das PFS nicht patientenrelevant sei, gilt für nebenwirkungsreiche Therapien, die zwar eine Verlängerung des PFS, nicht aber des OS bewirken. Diese Feststellung kann	Aus den Tragenden Gründen, S. 10: **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung** Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Ivosidenib wurde

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aber keinesfalls verallgemeinert und auf nebenwirkungsarme molekularbiologisch gezielte Behandlungen angewendet werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Patienten meist älter und mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie, teils zusätzlich mit einem Checkpoint-Inhibitor, vorbehandelt. Nach Erstlinientherapie kommt es nach aktueller Datenlage im Median nach etwa 8 Monaten zum Progress (Valle et al., 2010). Zum Zeitpunkt der Progression leiden viele Patienten weiterhin unter unerwünschten Wirkungen der vorausgegangenen Chemotherapie. Insbesondere Cisplatin-induzierte Polyneuropathie oder Nephrotoxizität können über Monate nach Therapieende anhalten und die klinische Belastung erhöhen (Chovanec et al., 2017; Duan et al., 2020). Daher wird im Rahmen einer Zweitlinientherapie eine chemotherapiefreie molekular gezielte Behandlungsoption („Chemopause“) oder wenn dies nicht möglich ist, zumindest eine Platin-freie Behandlungsoption angestrebt. PFS ist daher in der vorliegenden Indikation ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt, da die Verhinderung der Krankheitsprogression unter einer gut verträglichen Therapie einen direkten Erhalt der Lebensqualität bedeutet. Angesichts der oft noch persistierenden Toxizitäten der platinhaltigen Vorbehandlung stellt das Hinauszögern eines erneuten Krankheitsprogresses durch Ivosidenib einen eigenständigen therapeutischen Wert dar, der über die reine Zeitverlängerung hinausgeht und die klinische Belastung der Patienten in dieser vulnerablen Phase maßgeblich reduziert. In der ClarIDHy-Studie wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS nachgewiesen (HR 0,37; 95%-KI 0,25–0,54). Dieser Nutzen wird neben der Phase-III-Studie auch durch Real-World-Daten gestützt und ist für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132 Mutation, die zu-vor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib, Pembrolizumab und BSC unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der abgeschlossenen doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vor, in der Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen wurden, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC entsprechend dem Standard des jeweiligen Prüfzentrums erlaubt waren. Die Daten dieser Single-Komparator-Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorlegte Studie ermöglicht weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Behandlungsoptionen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten individualisierten Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib zur Behandlung

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie, ist daher nicht belegt.
Klinisch relevanter Überlebensvorteil unter Ivosidenib Das Studienprotokoll erlaubte nach Erreichen des primären Endpunkts ein Cross-over der Patienten in den Behandlungsarm. Dadurch erreichte formal nur das PFS Signifikanz; für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil erst nach mathematischer Korrektur des Cross-over-Effekts sowie in der präspezifizierten Subgruppe der Patienten mit ECOG 0 (Abou-Alfa et al., 2020). Trotz Unsicherheiten in der Definition von ECOG 0 und bei der Modellierung ergeben die Daten in der Gesamtschau zusammen mit dem PFS ein klar richtungsweisendes Ergebnis. Sie sprechen für einen patientenrelevanten Überlebensvorteil unter Ivosidenib, der durch aktuelle Real-World-Ergebnisse zusätzlich gestützt wird (Bridgewater et al., 2025). Darüber hinaus weist Ivosidenib eine gute Verträglichkeit auf, wobei sich einzelne Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen gegenüber beobachtendem Abwarten zeigen. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen für Ivosidenib.	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Kurfassung der Bewertung (Tragenden Gründen, S. 10) verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LMU München; Prof. Dr. med. Volker Heinemann

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

Literaturverzeichnis

G-BA 2024 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/972/#beschluesse

Abou-Alfa, G. K., Macarulla, T., Javle, M. M., Kelley, R. K., Lubner, S. J., Adeva, J., Cleary, J. M., Catenacci, D. V., Borad, M. J., Bridgewater, J., Harris, W. P., Murphy, A. G., Oh, D.-Y., Whisenant, J., Lowery, M. A., Goyal, L., Shroff, R. T., El-Khoueiry, A. B., Fan, B., … Zhu, A. X. (2020). Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, *21*(6), 796–807. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1

Bridgewater, J. A., Gardini, A. C., Wilmink, H., Mercade, T. M., Sim, H.-W., Verslype, C., Roderburg, C., Touchefeu, Y., McDermott, R. S., Kordes, M., Lee, C.-K., Vogel, A., Kzhdryan, H. G. K., Vidra, R. A., Rumpold, H., Sullivan, A., Gharbi, H., Minguez, V. M., Robert, R., & Rimassa, L. (2025). 262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProvIDHe study. *Annals of Oncology*, *36*, S103. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.277

Chovanec, M., Abu Zaid, M., Hanna, N., El-Kouri, N., Einhorn, L. H., & Albany, C. (2017). Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Annals of Oncology*, *28*(11), 2670–2679. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx360

DGHO. (2024, April). *Biliare Karzinome* [Leitlinie]. Onkopedia. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html

Duan, Z., Cai, G., Li, J., & Chen, X. (2020). Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *12*, 1758835920923430. https://doi.org/10.1177/1758835920923430

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021;22:609-701. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2, Juni 2025, AWMF-Registernummer: 032-053OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/; 1.6 1.7 Zugriff am [15.06.2026]

Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., Madhusudan, S., Iveson, T., Hughes, S., Pereira, S. P., Roughton, M., & Bridgewater, J. (2010). Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*, *362*(14), 1273–1281. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Charlottenstraße 59* *10117 Berlin* *Tobias Herden, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Ivosidenib (Tibsovo) von Servier Deutschland GmbH veröffentlicht. Ivosidenib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen ud Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Folinsäure in Kombination mit 5 Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; kommt nur für Patient:innen ohne FGFR2-Fusion, FGFR2 Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage), Pemigatinib (kommt nur für Patient:innen mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), Futibatinib (kommt nur für Patient:innen mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage), und Best supportive Care fest. Die vorgelegte randomisierte-kontrollierte Studie wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, da der Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche. Aus diesem Grund sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Ivosidenib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Ivosidenib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2026
von 10.50 Uhr bis 11:30Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Dr. Boukovala

Frau Glaser

Frau Corazza

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Götze

Angemeldeter Teilnehmender der **LMU München**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Frau Kucka

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den mündlichen Anhörungen! Jetzt geht es um Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom. Es handelt sich um die Bewertung eines Orphan Drugs, das die 30 Millionen-Euro-Grenze überschritten hat. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai 2026.

Wir haben Stellungnahmen vorliegen von Servier Deutschland sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Wir haben weiterhin eine Stellungnahme von Herrn Professor Heinemann von der LMU München, vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Boukovala, Frau Glaser und Frau Corazza, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Dr. Götze, für die LMU München Herr Professor Dr. Heinemann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Frau Kucka sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Ezernieks, ich gehe davon aus, dass Sie das machen.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Ja, das mache ich gern. – Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, auch im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib beim Cholangiokarzinom, kurz CCA, Stellung nehmen zu dürfen. Nachdem wir uns bereits in der vorangegangenen Anhörung vorstellen durften, möchte ich mich an dieser Stelle bewusst kurz halten. Mit mir anwesend heute sind Frau Dr. Myrto Boukovala als medizinische Expertin sowie Frau Doris Glaser, die den HTA-Bereich führt, und Laura Corazza, die beide das Dossier federführend betreut haben. Mein Name ist Dr. Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Mit Ivosidenib steht in Deutschland eine zielgerichtete Therapieoption für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-Mutation nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie zur Verfügung. Innerhalb kürzester Zeit hat sich Ivosidenib in dieser Indikation als neuer Therapiestandard etabliert. Vor diesem Hintergrund soll nun der Zusatznutzen im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung nach der Überschreitung der Orphan-Umsatzschwelle bewertet werden.

Aus unserer Sicht sind für die heutige Diskussion insbesondere drei Aspekte von zentraler Bedeutung. Erstens möchten wir den hohen Stellenwert von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet herausstellen. Zweitens möchten wir begründen, warum die ClarIDHy-Studie zur Nutzenbewertung heranzuziehen ist, und drittens möchten wir die Evidenz zum Überlebensvorteil von Ivosidenib einordnen und erläutern, weshalb die OS-Daten der ClarIDHy-Studie vor dem Hintergrund des patientenzentrierten Crossover-Studiendesigns zwingend adjustiert betrachtet werden müssen.

Zunächst zum ersten Punkt, dem Stellenwert von Ivosidenib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA: Es handelt sich dabei um eine seltene, schwerwiegende und prognostisch äußerst ungünstige Tumorerkrankung. Nach Progression unter einer systemischen Vortherapie befinden sich die Patienten in einer palliativen Therapiesituation. Eine Heilung ist in diesem Zustand, in diesem Stadium in der Regel nicht mehr möglich, und die Überlebensprognose beträgt häufig nur noch wenige Monate. Gleichzeitig stehen gerade in dieser Therapielinie nur sehr begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit einer IDH1-Mutation stellt dabei Ivosidenib die erste und bislang einzige zugelassene, zielgerichtete Therapie dar. Seit der Markteinführung hat sich Ivosidenib als klarer Therapiestandard für diese molekular definierte Patientengruppe etabliert.

Zum zweiten Punkt, der Relevanz der ClarIDHy-Studie: Aus unserer Sicht ist diese Phase-III-Studie die maßgebliche Studie für die Nutzenbewertung. Sie ist die erste und bislang einzig randomisierte, doppelbindende, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die diese spezifischen Patienten untersucht hat. Damit liegt für Ivosidenib eine Evidenzqualität vor, die in diesem seltenen, molekular definierten Anwendungsgebiet außergewöhnlich ist. Zugleich bildet der Vergleich gegenüber Placebo plus Best Supportive Care die Versorgungssituation sachgerecht ab. BSC ist ein integraler Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT im Rahmen der individualisierten Therapie.

Gerade für die relevante Patientengruppe, für die nach Vortherapie keine geeignete zielgerichtete oder chemotherapeutische Option infrage kommt, stellt BSC die individuell angemessene Behandlungsoption dar. Vor diesem Hintergrund ermöglicht ClarIDHy einen aussagekräftigen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens.

Der dritte zentrale Punkt betrifft die Wirksamkeit von Ivosidenib und die sachgerechte Bewertung der Überlebensdaten. Das patientenzentrierte Studiendesign ermöglichte Patienten im Placeboarm nach Progression einen Wechsel auf Ivosidenib, und über 70 Prozent der Patienten machten hiervon Gebrauch. Dadurch wird der tatsächliche Überlebensvorteil in der nicht adjustierten Analyse unterschätzt. Für die Bewertung dieses Effektes ist daher die präspezifizierte RPSFT-Analyse entscheidend. Hier zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von 10,3 gegenüber 5,1 Monaten. Die Zulassungsstudie ClarIDHy ist somit die erste Studie, die bei Patienten mit IDH1-mutiertem CCA nicht nur einen Überlebensvorteil, sondern sogar eine Verdopplung des Überlebens zeigen konnte.

In der prognostisch günstigen Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 0 zeigte sich der Überlebensvorteil sogar unabhängig von jeglicher Adjustierung. Gestützt werden der Überlebensvorteil und der klinische Stellenwert durch die deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Gerade nach Fortschreiten der Erkrankung unter vorheriger Chemotherapie ist es im palliativen Setting von zentraler Bedeutung, den Zustand dieser Patienten zu stabilisieren und eine weitere Krankheitsprogression möglichst lange aufzuhalten. Für diese Patienten bedeutet dies in der Praxis mehr Zeit ohne Progression, eine Verzögerung bei einer potenziell belastenden Folgetherapie und damit einen unmittelbaren patientenrelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend zeigt also Ivosidenib den hohen Stellenwert einer zunehmend molekular stratifizierten Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA. Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA nach Vortherapie stellt dabei Ivosidenib die erste und bislang einzige zielgerichtete Therapieoption dar. Zugleich zeigt aber die Entwicklung weiterer zielgerichteter Optionen wie Zanidatamab für HER2-positive biliäre Karzinome, dass die individualisierte Therapie im CCA zunehmend Versorgungsrealität wird. Gerade in diesem seltenen und prognostisch ungünstigen Anwendungsgebiet ist die Evidenz aus ClarIDHy besonders bedeutsam. In der randomisierten, kontrollierten Studie zeigt sich nach präspezifizierten Crossover-Adjustierungen eine Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens sowie ein

konsistenter Vorteil im progressionsfreien Überleben und das bei gut kontrollierbarer Verträglichkeit.

Vor diesem Hintergrund bekräftigen wir den aus unserer Sicht angemessenen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Ezernieks, für diese Einführung. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker, die an das anknüpft, was Sie ausgeführt haben. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird festgestellt, dass der Vergleich gegenüber Best Supportive Care in der vorliegenden Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, da weder eine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Behandlungsoptionen bestand, noch sicher gesagt werden kann, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie Best Supportive Care die geeignete Behandlungsoption darstellt. In ihrer Stellungnahme setzen Sie sich mit den verschiedenen Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auseinander und nennen mehrere Kritikpunkte. Vielleicht können Sie darauf noch einmal näher eingehen, verbunden mit der Frage, inwieweit Sie den Vergleich gegen Best Supportive Care in der Studie aus heutiger Sicht für adäquat erachten. Herr Professor Wörmann, Sie sind der erste, den ich registriert habe. Dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne anfangen. Wir sind heute mit drei Experten extrem hochkarätig besetzt, sowohl aus Hamburg, als auch aus Frankfurt, als auch aus München. Die Kollegen könnten denselben Vortrag auch halten. Ich fange an. Wir haben hier drei, glaube ich, wichtige Punkte zu sehen. Der eine Punkt ist, biliäre Karzinome oder alle Karzinome der Gallenwege waren ein Horror in den letzten Jahrzehnten. Wenn die einmal metastasiert und fortgeschritten waren, war die Behandlungsoption sehr gering. Das hat sich vor allem dadurch dramatisch geändert, dass erkannt wurde, dass es biologisch eine große Heterogenität gibt und einige dieser biologischen Marker jetzt durch gezielte Medikamente angreifbar sind. Das hat die Prognose sehr deutlich verbessert und spiegelt ein wenig Onkologie überhaupt wider. Gerade beim Gallen- oder biliärem Karzinom ist das etwas ganz Besonderes.

Der zweite Punkt ist direkt die Vergleichstherapie. Wir haben auch in den Leitlinien als Vergleichstherapie eine Kombinationschemotherapie als Möglichkeit, ein sogenanntes FOLFOX. Da sind 5-FU, also Fluoropyrimidin, aber auch Oxaliplatin mit drin. Das ist analog zu dem, was wir eben bei den Leukämien diskutiert haben, für viele der älteren Patienten nicht machbar. Das heißt, es gibt eine Gruppe von Patienten, bei denen wir das nicht einsetzen können, und das sind die, bei denen – auch diskutiert von uns – Best Support of Care infrage kommt. Sehr wichtig ist noch, die genetischen Veränderungen sind bei der Mehrzahl der Patienten exklusiv. Das heißt, sie treten bei einem Patienten auf wie die IDH1-Mutation, aber die anderen, die es auch gibt, treten nicht gleichzeitig auf.

Das heißt, bei der zVT, die Sie festgelegt haben, glauben wir, dass ein Teil nicht sinnvoll wäre. FGFR2-Mutationen, wo es zwei Medikamente gibt, wie wir auch mit ihnen diskutiert haben, treten nicht gleichzeitig mit der IDH1-Mutation auf. Für diese Patienten ist dann auch kein Vergleich geeignet, weil sie einfach nicht dafür geeignet wären. Dasselbe trifft auf die Immuncheckpoint-Inhibitoren zu. Das überlappt sich häufig nicht. Das heißt, von uns aus würde, glaube ich, die zweckmäßige Vergleichstherapie übersichtlicher aussehen. Entweder ist FOLFOX geeignet oder aber eben nicht, und das würde in Richtung Best Support Care gehen.

Ein dritter Punkt, der zu diskutieren ist, ist das Design. Da, wie ich am Anfang gesagt habe, für diese Patienten gilt, dass sie eine sehr schlechte Prognose haben und auch nicht alle für weitere Chemotherapien geeignet sind, halten wir aus ethischen Gründen ein sogenanntes Crossover für notwendig. Das heißt, wenn wir Patienten für die Studie aufklären, müssen sie nicht sagen, hopp oder top, wenn ich Glück habe, bekomme ich das Präparat, und wenn nicht, dann habe ich eben Pech gehabt, sondern sie haben die Möglichkeit, bei einem Progress auch

das Präparat zu bekommen. Es ist eine große Diskussion, ob man das machen darf. Methodisch ist das immer schwierig, aber patiententechnisch, auch um sie in die Studie hineinzubringen, sind solche Designs häufig notwendig und das trifft sicherlich hier auch zu. Das heißt, Crossover ist hier notwendig, und da gibt es eine Reihe von Methoden, mathematisch dafür zu korrigieren, um zu schauen, was herauskommen würde, wenn Crossover nicht stattgefunden hätte.

Es gibt drei. Eine von denen ist hier eingesetzt worden, der sogenannte Rank-preserving-Test. Es gibt eine inverse Methode oder auch ein Two-Stage-Model. Was ich hier positiv finde, ist, dass man von vornherein die Methode, nach der man das bewerten will, schon im Studiendesign angelegt hat. Die hat man dann auch eingesetzt. Sie sehen sonst, dass häufig andere Methoden oder auch zwei Tests eingesetzt werden, aber alle nachträglich. Hier ist eine Methode, nämlich dieses Rank-preserving-Modell genutzt worden, und da hat man gesehen, dass die Korrektur entsprechend durchführbar war und was herauskommen würde. Das halte ich für ein positives, sehr patientenorientiertes Design. Ihnen macht es die Arbeit leider nicht einfacher, weil damit das Präparat auch im Vergleichsarm eingesetzt wurde, und das bei 70 Prozent der Patienten. Wir halten es aber eigentlich für die richtige Methode, auch wenn es methodisch eine größere Herausforderung ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Möchte jemand ergänzen? Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ja, ich kann zu dem Vortrag von Herrn Wörmann vielleicht noch einige andere Punkte sagen. Wenn man noch einmal in Richtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie argumentiert, FOLFOX sei hier sozusagen die optimale Therapie, dann muss man im Grunde noch einmal festhalten, wie Herr Wörmann gesagt hat, dass FOLFOX in sich eine durchaus nebenwirkungsreiche Therapie ist, die Übelkeit, Erbrechen, am Ende aber auch insbesondere Polyneuropathie verursacht. Die Patienten, die wir mit Gallenwegtumoren in der ersten Therapielinie behandeln, erhalten gewöhnlich Gemcitabin plus Cisplatin, also ein anderes Platinanalog für die Nichtmediziner. Das heißt, in der Folgetherapie noch einmal Platin zu geben, ist in vielen Fällen in meinen Augen weder günstig noch von den Patienten akzeptiert, weil sich die Polyneuropathie, die er ohnehin schon hat, durch die Cisplatinvolltherapie verschlechtert. Aus diesem Grunde ist in meinen Augen bei intensiv platinvorbehandelten Patienten FOLFOX in dieser Zweitlinien-Behandlung nicht die geeignete Therapie. Das würde ich, glaube ich, noch einmal ganz klar sagen wollen.

Der andere Punkt ist der, dass wir kaum Alternativen zu FOLFOX haben. Das heißt, Daten aus anderen Chemotherapien sind eher kontrovers zu beurteilen. FOLFOX wäre also die einzige Chemotherapie, die wir wählen könnten. Umgekehrt ist es aber so, dass die Effektivität dieser Zweitlinientherapie mit FOLFOX bekanntermaßen niedrig ist. Wenn Sie sich die Überlebenswerte in der ABC-06-Studie anschauen, die uns zu diesem Thema vorliegt, dann lag in dieser Studie das mediane Überleben bei 6,2 Monaten und im Vergleichsarm, im Best Supportive Care-Arm, nur bei 5,3 Monaten. Das war also nahezu kein Unterschied.

Das betrifft auch die Remissionsraten, die sehr niedrig waren, und das progressionsfreie Überleben. Insofern muss man sagen, ist das Gesamtüberleben in dieser fraglich als Vergleich zu wertenden Chemotherapie sehr niedrig, und wir muten den Patienten für diesen geringen, marginalen, wahrscheinlich gar nicht vorhandenen Vorteil in vielen Fällen doch eine hohe Toxizität zu.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Heinemann. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Genau, ich will das auch betonen. Wir haben 5,3 versus 6,2 Monate in der FOLFOX-Therapie. Wir haben eine Studie, die randomisiert hat zwischen aktiver Symptomkontrolle, soll heißen nicht nur Best Supportive Care, man durfte punktieren, man durfte alles mit den Patienten machen, man durfte aber keine Chemotherapie geben,

also auch da im Grunde genommen ein Vergleichsarm ohne Therapie. Was haben wir als Vergleich noch? Wir haben FGFR, wir haben Zanidatamab für HER2. Auch diese Studien sind einarmige Studien. Wir haben hier eine randomisierte Studie, die ein Crossover zuließ. Wir haben hier eine Therapie bei Patienten, die bei circa 50 Prozent Secondline war, aber auch in 50 Prozent weitere Vorlinien, also ein bis zwei Vortherapien.

Das heißt, Patienten, die beim Gallengangkarzinom über eine Secondline hinaus sind, sind oft so schlecht, dass man sie fast gar nicht mehr in eine Studie bekommt. Die sind in der Studie behandelt worden. Wir wissen alle, wie der Alltag läuft. Wir schauen uns an, hier waren fast alle Patienten, über 90 Prozent, metastasiert. Das ist jetzt quasi in den Zulassungsstudien in der Firstline so gewesen, dass es auch meistens metastasierte Patienten sind. Bei der ABC-02-Studie, die quasi die Zulassung für Gemcitabin + Cisplatin war, war über ein Drittel von lokal fortgeschrittenen Tumoren gewesen. Das heißt, umso weiter wir nach hinten gehen, desto mehr Patienten sind metastasiert. Aber das war schon eine relativ negative Auslese mit einer hohen Tumorlast.

Eine hohe Tumorlast soll auch heißen, bei intrahepatischen Karzinomen, was immer beim IDH-positiven Karzinom ist, kann schon relativ groß sein. Wenn Sie ein extrahepatisches haben, haben Sie meist einen Gallengangverschluss. Den werden Sie nicht lange behandeln können. Diese Patienten kann man relativ lange behandeln, auch mit einer hohen Tumorlast, weil die Gallengänge extern oft nicht zugehen, außer die intrahepatischen gehen natürlich zu. Also die Klientel war einfach schon relativ schlecht. Dementsprechend ist Best Supportiv Care, glaube ich, in der Drittlinie auf jeden Fall ein Standardarm, in der Secondline eigentlich auch, sofern Sie quasi kein FOLFOX geben möchten. Über Irinotecan brauchen wir hier nicht zu diskutieren, sodass ich denke, dass es gerechtfertigt ist. Der Crossover ist bei diesen Patienten eligible, weil Sie den Patienten quasi umbringen, wenn Sie den am Ende nicht crossovern.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Götze. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte eine Nachfrage zu den Therapieoptionen, die eingesetzt werden. Wir haben hier in der Studie jetzt schon das Problem, dass eigentlich der Einsatz von Ivosidenib direkt mit einem etwas verzögerten Einsatz von Ivosidenib verglichen wird, einfach weil die Patientinnen und Patienten sehr schnell in großer Zahl auf Ivosidenib gewechselt haben und in der Studie selbst keinerlei aktive Therapie angeboten wurde. Es wurde schon viel über das FOLFOX gesprochen. Ich hätte konkret die Nachfrage: In der Studie waren Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand hatten. Also Patientinnen und Patienten mit ECOG 2 oder höher waren nicht eingeschlossen. Es kommt hinzu, dass in den Leitlinienempfehlungen das FOLFOX schon eine Empfehlung hat, auch nach der Erstlinientherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin. Das finden wir übereinstimmend in verschiedenen Leitlinien.

Wir haben mit der Stellungnahme noch einmal Informationen zu den Vortherapien bekommen, sodass wir sehen können, dass es nicht viele Patienten gibt, die bereits FOLFOX bekommen hätten, sondern dass doch die überwiegende Anzahl dieses Regime noch nicht bekommen hat. Daher für uns die Frage, ob in dieser Population – wir verstehen schon sehr gut, dass sicherlich eine aktive Therapie in dieser Situation nicht für alle Patientinnen und Patienten infrage kommt und die das auch aus gutem Grund möglicherweise nicht möchten – nicht doch FOLFOX, auch wenn man sich die Leitlinien betrachtet, eine Rolle spielt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ich glaube, einen Punkt muss man wirklich machen: Die Leitlinien sind dynamisch zu werten. Die ändern sich im Grunde kontinuierlich mit dem Fortschritt. Das herausragende Charakteristikum der leitlinienbezogenen Therapie beim cholangiozellulären Karzinom besteht darin, dass empfohlen wird, die molekulare Diagnostik möglichst frühzeitig einsetzen zu lassen, optimalerweise schon zum Zeitpunkt oder

vor Beginn der Erstlinientherapie, aber spätestens nach Durchführung der Erstlinientherapie. In diesem dynamischen Ansatz muss man verstehen, dass wir versuchen, den Patienten heutzutage nach einer Erstlinien-Chemotherapie, so haben es Herr Wörmann und Herr Götze gesagt, eine, ich sage einmal, Nichtchemotherapie zu geben, eine chemotherapiefreie Behandlung, um sie in der Lebensqualität zu erhalten und ihnen eine gewisse Atempause zu verschaffen.

Das FOLFOX ist mit seinen Daten in der Zweit- oder Drittlinientherapie durchaus etabliert, und das verlieren wir auch nicht. Wenn Patienten dann aus der Ivosidenib-Behandlung, der molekular gezielten Behandlung oder der Behandlung mit Pembrolizumab oder vergleichbaren Medikamenten gehen, dann steht ihnen, wenn sie einen sehr guten Allgemeinzustand und hohe Motivation haben, letztendlich später immer noch eine Chemotherapie offen. Wir schieben im Grunde die Chemotherapie nur nach hinten und versuchen, den Patienten chemofreie Zeit und Lebensqualität zu ermöglichen. Das muss man, glaube ich, sehen. Das FOLFOX wird nicht verschwinden, es wird immer eine Option bleiben, aber die molekular gezielte Therapie wird nach Gemcitabin mit Cisplatin plus Durvalumab in meinen Augen der Standard bleiben und zunehmend auch der Standard werden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich habe kaum noch Ergänzungen. Frau Nink, das finde ich eine gute Frage. In der Tat würde man, wenn man keine molekular zielgerichtete Therapie hätte, den Patienten aus heutiger Sicht FOLFOX geben. Punkt. Aber in den Leitlinien steht genauso, dass man das Vorhandensein einer molekular targetable Struktur prüfen soll. Das steht genauso in Leithilfen wie die Empfehlungen für FOLFOX, bei denen das nicht der Fall ist. Der deutlich höhere Wirkungsgrad von Ivosidenib und das deutlich günstigere Toxizitätsprofil, da haben wir es mit symptomatischer Toxizität Grad 3, Fatigue und Asthenie, bei FOLFOX mit, glaube ich, 12 Prozent in der Studie zu tun. Also patientenrelevante Toxizität bei geringem Wirkungsgrad spricht dafür, dass wir da einfach bessere Therapien einsetzen sollten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): FOLFOX würden wir schon geben, aber ehrlicherweise aus purer Verzweiflung. Wenn wir das Delta zwischen Best Supportive Care und FOLFOX sehen, dann ist es eine Qual für den Patienten, für einen Benefit, der nicht klar charakterisiert ist, und ein Platin nach einem Platin verspricht für mich wenig Effektivität. Die Engländer haben ihre ABC-02-Studie klar gestoppt, nach acht Zyklen Platin eine Pause gemacht und dann ein zweites Platin gegeben. Das ist in Deutschland nicht immer so konsequent gewesen. Wir haben auch einmal mehr als acht Zyklen gegeben. Wahrscheinlich brauchen wir das nicht. Jetzt machen wir das nach den neuen Checkpoint-Inhibitor-Studien, die das auf acht beschränkt hatten. Aber im Grunde genommen würde dann auch noch Irinotecan wieder ins Spiel kommen. Wir haben einfach nichts anderes. Wir geben alles, was geht. Wenn der Patient in der dritten Linie gut genug ist, geben wir auch noch irgendeine Chemotherapie, weil wir aus Verzweiflung für den Patienten etwas tun möchten. Ob wir den Patienten damit wirklich konkret helfen, wissen wir nicht genau.

Aber ich glaube, mit einer zulassungsrelevanten Studie haben wir zielgerichtet Daten mit einer Verdopplung des PFS, mit einer risikoadjustierten Analyse quasi nach einem Crossover herausgerechnet, einen deutlichen Vorteil. Da haben wir, glaube ich, ein gutes Gewissen, das einzusetzen. So viel würde ich dazu sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch die Zahlen: Die Rate von schweren Nebenwirkungen, Grad 3 und höher, unter FOLFOX ist 70 Prozent. Das war in der Zulassungsstudie so und das ist hoch. Das zeigt noch einmal das, was die Kollegen gerade gesagt haben, dass es ein hoch nebenwirkungsbelastetes Therapieregime ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich gehe in der Fragerunde weiter. Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Das ging jetzt in meiner Wahrnehmung etwas hin und her. Ich bin nicht sicher, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten hier in der Studie das FOLFOX die geeignete Therapie sein könnte. Könnten die Kliniker dazu vielleicht noch etwas sagen oder ob Sie Charakteristika haben, anhand derer man diese Population herausziehen könnte, und vielleicht, ob Sie in der Gruppe der Personen in der Zweitlinientherapie gegenüber den Personen in der Drittlinientherapie einen Unterschied sehen. So viel erst einmal.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Herr Arnold hat es wirklich sehr schön gezeigt, und Herr Wörmann hat gerade die hohe Neurotoxizität dargelegt. Wenn wir die Möglichkeit haben, einem Patienten nach einer intensiven platinbasierten Therapie eine chemotherapiefreie Phase zu geben, so tun wir das, wenn eine molekulare Alteration das erlaubt, und das ist in diesem Fall der Fall. Der Patient, der diese molekulare Therapie durchläuft und darunter progredient ist, hat gegebenenfalls die Möglichkeit einer erneuten platinbasierten Therapie, wie es die randomisierte Studie nahelegt. Aber Sie müssen bedenken, dass wir es mit Patienten zu tun haben, die möglicherweise nach der ersten Therapie schon eine ganz erhebliche Neuropathie aufweisen, und dann erneut Platin zu geben, ist bei vielen Patienten nicht angezeigt, weil es zu einer weiteren Verstärkung der Polyneuropathie führt.

Sie müssen bedenken, Herr Wörmann hat es gerade gesagt, die Neuropathierate unter FOLFOX in der Studie beträgt 68 Prozent, also fast 70 Prozent, und wir haben in den Ambulanzen Patienten, die im Rollstuhl kommen oder nicht mehr gehen können oder dergleichen. Das wollen Sie in so einer späten Therapiephase nicht haben. Das ist keine Seltenheit. Das heißt, wir haben kumulative Neurotoxizitäten, und Sie müssen sehr wohl im Einzelfall überlegen, ob Sie diese Therapie geben. Der entscheidende Punkt ist der, Polyneuropathien können auch nachlassen. Das heißt, wenn wir eine therapiefreie Phase haben können, eine platinfreie Phase, dann ist das für den Patienten hilfreich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Es ist relevant, dass die Patienten unter Cisplatin doch eine erhebliche Nierentox haben, und wenn es nur eine niedrige Dosis ist. Aber das ist leider Gottes doch oft ein stark kompromittiertes Patientengut. Dann haben wir eine Knochenmarkreserve, die vielleicht fehlend ist, sodass viele nicht mehr wirklich optimal chemotherapiefähig sind. Wenn wir in die Drittlinie schauen, dann haben wir eigentlich fast keinen wirklich guten Patienten mehr. Da selektieren sich diese wenigen Patienten heraus, die immer wollen, immer etwas bekommen wollen und vielleicht noch gut genug sind, um eine Drittlinie zu erreichen. Aber das ist wirklich der kleinste Patientenanteil. Das sind vielleicht 15 Prozent der Patienten, die Sie von Anfang an therapieren. Mehr sind das nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja, ich will es im Prinzip nur zusammenfassen und auf die Frage eingehen, die Frau Nink, finde ich, korrekt gestellt hatte. Wir können noch so über FOLFOX schimpfen und sagen, Platin nach Platin, was auch immer, irgendwelche theoretischen Konstrukte anführen. Es ist heutzutage nun einmal unser Leitlinienstandard in der zweiten Linie. Wir würden, so habe ich die Frage von Herrn Broicher verstanden, wenn wir keine Alternative hätten, möglicherweise tatsächlich leitlinienkonform bei diesen Patientinnen und Patienten FOLFOX einsetzen. Aber ich glaube, wir haben jetzt umfassend gehört, es ist nicht sehr effektiv, und es ist auch relativ toxisch, sodass wir irgendwie – auch das sagt der Leitlinientext in diesem Konsens – immer eine molekular zielgerichtete Therapiealternative suchen sollten – das gilt auch für die FGFR und die anderen Situationen –, und bei den molekular zielgerichteten Alternativen, weil effektiver und weniger toxisch, versuchen, diese

in der Situation einzusetzen. Aber um die Frage konkret zu beantworten, Herr Broicher, wir würden es wahrscheinlich tun. Wir würden wahrscheinlich auch hier FOLFOX als Alternative einsetzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß: Eigentlich hat sich meine Frage durch die Aussage von Herrn Professor Arnold eben fast erledigt. Das war genau meine Frage, was eigentlich die Situation ist, ohne dass Ivosidenib zur Verfügung steht. Was wäre dann der Therapiestandard gewesen? Davon gehen wir jetzt aus. Wir sehen in der Zweitlinie, und da habe ich jetzt die klare Aussage vernommen, dass dann FOLFOX eigentlich der Therapiestandard gewesen wäre, und darum geht es eigentlich. Ich meine, Sie haben vielleicht noch eine Frage, die sich daran anschließt. Wenn in der Zweitlinie die Patientinnen und Patienten für eine FOLFOX-Therapie nicht geeignet sind und dafür nicht infrage kommen, ist es dann wahrscheinlich, dass sie nach einer Therapie mit Ivosidenib, wo die Erkrankung weiter fortgeschritten ist und der Allgemeinzustand sich wahrscheinlich doch eher verschlechtert hat, dann noch einmal für eine Platintherapie infrage kommen? Die Aussagen sind nachvollziehbar, dass eine platinfreie Zeit für die Patienten sinnvoll ist. Aber das ist die Situation, wie sie jetzt ist und nicht die Situation, wie sie war, bevor Ivosidenib zur Verfügung stand. Das wollte ich noch einmal nachfragen, ob ich das richtig verstanden habe.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Groß, Sie haben die Frage so gestellt, dass Sie im Prinzip die Antwort schon gegeben haben. In der Tat wird es nur für eine Minderheit der Patientinnen und Patienten infrage kommen. In der Tat ist der Zugang zur Therapiefähigkeit überhaupt, auch wenn ich gerade gesagt habe, in der zweiten Linie würden wir FOLFOX durchaus erwägen – – Aber die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die diese Therapie infrage kommt, ist eindeutig durch das Nebenwirkungsprofil, auch durch die überlappenden Toxizitäten von der ersten in die zweite Therapie, die Professor Heinemann ausgeführt hat, gekennzeichnet. Das heißt man würde es verwenden, aber man würde eine aktivere Therapie, wie zum Beispiel Ivosidenib, auch bei relativ bedeutend mehr Patientinnen und Patienten einsetzen können, als man FOLFOX einsetzen würde. Insofern ist die IQWiG-Einschätzung oder die Kommentierung schon richtig, aber es trifft nur auf einen Teil der Patientengruppe zu. Wir haben hier eine höhere Effektivität und ein breiteres Patientenkollektiv, das hierfür potenziellerweise infrage kommt. Aber das rarefiziert sich dann nach hinten hinaus. Es war Frau Groß' Frage zuletzt. Ich glaube, in der dritten Linie theoretisch vorstellbar, aber praktisch nur für wenige Patientinnen und Patienten vorstellbar.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte noch eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wörmann hat am Anfang ausgeführt, dass sich die verschiedenen Mutationen, die zielgerichtet zu therapieren sind, gegenseitig ausschließen. Das heißt, dass die nicht nur sehr selten sind, weil gleichzeitig sehr seltene Ereignisse auftreten müssen, sondern dass sie sich tatsächlich ausschließen. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gesagt „fast ausschließen“. Die Zahlen hat Herr Götze im Kopf, er hat alle solche Zahlen im Kopf.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Zahlen im Kopf weiß ich nicht, aber es ist so: Es ist ein stammzellnahes Ereignis. Das heißt, auf Stammzellebene entscheidet sich, ob eine IDH1-Mutation oder eine IDH2-Mutation und eine FGFR-Alteration bei den intrahepatischen Tumoren stattfinden. Dann haben Sie den Hepatozyten, letztlich Cholangiozyten, der sich

differenzieren kann. Das ist eine undifferenzierte Stammzelle, die sich sogar noch in das Hepatozelluläre entwickeln kann. Da findet dieses Ereignis statt. Aufgrund dieses Ereignisses haben Sie den Treiber, und dieser Treiber treibt diesen Tumor. Wenn der nicht da wäre, wäre wahrscheinlich der Tumor gar nicht entstanden, muss man so sagen, bei diesen Treibermutationen. Das ist bei FGFR und IDH auf jeden Fall der Fall, weil beides intrahepatisch auf der Stammzellenebene von der Pathogenese ein ganz primitiver Tumor ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Nur ein kurzer Kommentar, der alles zusammenfasst: Ich würde das Wort „in der Regel“ sagen. Das fasst Biologie gut zusammen, und in der Regel ist im Grunde das, was wir jeden Tag sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Das hat Frau Nink herausgefordert, etwas zu sagen.

Frau Nink: Eine kurze Ergänzung, weil wir es für die Studie tatsächlich sagen können, was die FGFR2-Komutation betrifft: Da hat es fünf Patientinnen und Patienten betroffen. Das sind 8 Prozent. Das haben wir in der Bewertung auch beschrieben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank für die Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Eine FGFR-Komutation ist keine FGFR-Fusion. Das ist der Unterschied.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ja, ich habe mich etwas unpräzise ausgedrückt. Entschuldigung. Ich meinte das, was Sie gesagt haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut, dann haben wir das jetzt auch klargestellt. Herr Wörmann, ist das eine alte oder eine neue Hand?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz neu. Für uns ist das wichtig, weil es in der Realität eigentlich nie eine Entweder-oder-Diskussion ist, sondern diese Patienten, die wir mit der IDH1-Mutation charakterisieren, haben genau das und das andere nicht. Deshalb halten wir es rein formal für korrekt, das aufzuführen, weil es eine Option ist. Aber bei diesen Patienten ist es keine Vergleichstherapie.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Wenn jetzt alle alles klargestellt haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, abschließend seine Sicht der Dinge mitzuteilen. Herr Ezernieks, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte nur zusammenfassend die drei Kernaussagen aus unserer Sicht hervorheben. Erstens. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht sachgerecht abgebildet. Die Therapie nach der ärztlichen Maßgabe inklusive BSC entspricht der klinischen Realität in dieser palliativen Situation.

Das Zweite, die Evidenzbasis ist ebenfalls klar. Mit ClarIDHy liegt eine robuste, randomisierte Phase-III-Studie in genau der relevanten Patientengruppe vor, eine in diesem seltenen Anwendungsgebiet ausgewöhnlich starke Datengrundlage.

Drittens, entscheidend für die Bewertung: Der Überlebensvorteil ist belegt, das Crossover wird in der unattestierten Analyse unterschätzt, der Effekt, und die präspezifizierte Analyse ist methodisch richtig und zeigt eindeutig, das Gesamtüberleben ist mit einer klinisch relevanten Verdopplung signifikant verlängert.

Abschließend zusammenfassend: Ivosidenib adressiert dabei den hohen ungedeckten Bedarf, basiert auf valider Evidenz und zeigt einen klaren Überlebensvorteil. Vor diesem Hintergrund bekräftigen wir unsere Einschätzung eines beträchtlichen Zusatznutzens für dieses Präparat in der Indikation. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank an alle für die interessante und lebhafte Diskussion. Damit sind wir am Ende der Anhörung, und ich darf mich bei Ihnen bedanken und einen wunderbaren Tag wünschen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-313 Ivosidenib

Stand: Januar 2026

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

Ivosidenib
[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Larotrectinib Beschluss vom 02. April 2020 - Entrectinib: Beschluss vom 18. Februar 2021 - Pemigatinib: Beschluss vom 7. Oktober 2021 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023 - Ivosidenib: Beschluss vom 18. Januar 2024 - Selpercatinib: Beschluss vom 07. November 2024 - Futibatinib: Beschluss vom 22. November 2024 - Repotrectinib: Beschluss vom 16. Oktober 2025 Auftrag an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie - Beschluss vom 22. November 2024
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

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

Ivosidenib
[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivosidenib L01XX62 Tibsovo	Anwendungsgebiet: Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek	Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet, - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Futibatinib L01EN04 LYTGOBI	Futibatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor- Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.
Larotrectinib L01EX12 Vitrakvi	VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

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

Ivosidenib
[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Nicht-kolorektale Karzinome KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. […]
Pemigatinib L01EX20 Pemazyre	Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten.
Repotrectinib L01EX28 Augtryo	AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert, • die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] – fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

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

Ivosidenib
[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Zanidatamab[1] L01FD07 Ziihera	Ziihera als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden (für biomarkerbasierte Patientenauswahl, siehe Abschnitt 4.2).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

[1] Das Arzneimittel Ziihera ist in Deutschland nicht auf dem Markt (Stand Januar 2026)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-313 (Beratung nach § 35a SGB V) Ivosidenib

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	19. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 12
Referenzen 15

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iCCA	intrahepatic cholangiocarcinoma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 26.11.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1087 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

therapeutic management of iCCA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Methodische Anmerkungen

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

Empfehlungen
Targeted therapy and immunotherapy

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

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

Very limited information is available on the role of immune checkpoint blockade in patients with dMMR/MSI-H, unresectable, advanced iCCA following progression on first-line therapy. The primary study is a prospective, multicentre study that examined the efficacy of PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with advanced cancers with dMMR across 12 different solid tumours, including CCA.231 The study enrolled 86 patients who had progressive disease on at least one line of prior therapy. Objective radiographic response was observed in 53% of patients and 21% of patients had complete response. Among the four patients with CCA (description of anatomical site missing) and dMMR/MSI-H, the disease control rate was 100% with one patient having complete response and three patients with stable disease. Thereafter, a variety of basket trials demonstrated durable responses to immune blockade across solid tumours harbouring dMMR/MSI-H. The largest basket trial is the KEYNOTE-158 trial of pembrolizumab in MSIH (351 patients in total)232 which included 22 patients with biliary tract cancers (subtypes have not been described), among whom the ORR was 41% including three complete responses. The ORR for the overall cohort was 30.8%, indicating that the response of CCA to pembrolizumab is similar to the overall cohort; unfortunately, clinical benefit specifically related to iCCA subtypes was not reported.
The FDA granted accelerated approval of pembrolizumab (May 2017) for MSI-H or dMMR solid tumours and dostarlimab (April 2021) for dMMR solid tumours that have progressed following prior treatment. More recently, in April 2022, the EMA approved pembrolizumab for five different tumour types including biliary tract cancers.
In summary, although the data regarding the role of immune checkpoint blockade in dMMR/MSI-H iCCA that has progressed on prior therapy are limited, the expert panel decided to assign a strong recommendation given the relevant clinical implications. The recommendation is reserved for patients who were treated only with chemotherapeutics in first line, as durvalumab is not available everywhere.

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

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

Three eligible studies addressing the key question were identified. All were large, multicentre phase II trials of pan- FGFR inhibitors in patients with advanced stages of CCA harbouring FGFR2 gene fusions or rearrangements, after progression on at least one line of prior standard chemotherapy. 233–235 Two studies examined ATP-competitive FGFR inhibitors, pemigatinib and infigratinib,233,235 while one examined a covalent, non-ATP-competitive inhibitor, futibatinib.234 In the study of pemigatinib, small cohorts of patients with other types of FGFR2 gene alterations or wild-type FGFR2 were also included.233 In these three trials, the primary endpoint was ORR. The reported ORRs for each study were: pemigatinib, 35.5%; infigratinib, 23.1%;235 and futibatinib, 41.7%.234 Across the three studies, the median PFS for patients harbouring FGFR2 fusions or rearrangements ranged from 6.9 to 9.0 months, with median OS ranging from 12.2 to 21.7 months.233–235 In the phase II study of pemigatinib, which also included small cohorts of patients with other FGFR2 alterations or without FGFR2 alterations, the median PFS was 2.1 and 1.7 months and OS was 6.7 and 4.0 months, respectively, and none of these patients experienced an objective response on chemotherapy.233–235 In all three studies, subanalyses showed that the ORRs were highest and median PFS and OS were longest in patients with only one or two prior lines of therapy compared to the subgroups with more extensive prior therapy.233–235

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

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

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

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

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

A phase III randomised controlled trial (ABC-06) demonstrated that FOLFOX chemotherapy improved OS significantly compared with active symptom control in patients with biliary tract cancer who progressed on first-line GemCis and had good performance status.238 In addition, irinotecan/5-FU (FOLFIRI) is often used worldwide as a second-line option in patients with contraindications to FOLFOX or as a third-line regimen. In a randomised phase II trial, modified FOLFOX and the modified FOLFIRI showed comparable OS and PFS in patients with biliary tract cancer who progressed after prior GemCis with fewer haematologic adverse events in the modified FOLFIRI group.239 A randomised phase IIb study (NIFTY study) reported that liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin significantly improved survival compared to 5-FU and leucovorin in Asian patients who progressed on first-line GemCis and had good performance status; the median OS was 7.7 months in patients with iCCA treated with liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin (n = 35) vs. 5.3 months in those treated with 5-FU and leucovorin (n = 39).240 Mutations of the IDH genes are present in 10-28% of iCCAs.94,241,242 IDH1 mutations are more frequently found than IDH2 mutations.94,242 A randomised phase III trial (CLar- IDHy) of ivosidenib, an oral inhibitor of mutated IDH1, proved the significant benefit of PFS over placebo in patients with IDH1-mutant CCA and good performance status.243 The OS was also improved; however, it was not statistically significant before adjusting for the crossover design.243,244

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

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

AWMF, 2025 [2,3].

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

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.2.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabellen fand zwischen Juli 2023 und Januar 2024 statt.

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

4.5.4 Palliative Systemtherapie

4.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[703], [704], [705], [706], [707]	
	Konsens	

4.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2 3 ⊕⊕⊕⊖	[710], [711], [712], [713] 2: FOLFOX 3: Pemigatinib, Futibatinib ⊕⊕⊕⊖: Ivosidenib	
	Konsens	

4.43	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[730], [713]	
	Starker Konsens	

4.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Immuntherapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊖⊖⊖	[739], [740] ⊕⊖⊖⊖: Keynote 158 und ABC-06	
	Starker Konsens	

4.46	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[747]	
	Starker Konsens	

Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1) Gen zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [710]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,3 Monaten mit Ivosidenib vs. 7,5 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm 70 % der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (cross-over Studiendesign) [747]. Die Berechnung eines für Crossover adjustierten Gesamtüberlebens ergab für Placebo eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monaten und war dann im Vergleich zur Verumgruppe signifikant kürzer [747]. Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d.h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %. Die Zulassung der Europäische Kommission für Ivosidenib erfolgte im Mai 2023 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

4.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **0**	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
Level of Evidence **2**	[740]	
	Starker Konsens	

4.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **0**	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence **2**	[748], [749]	
	Starker Konsens	

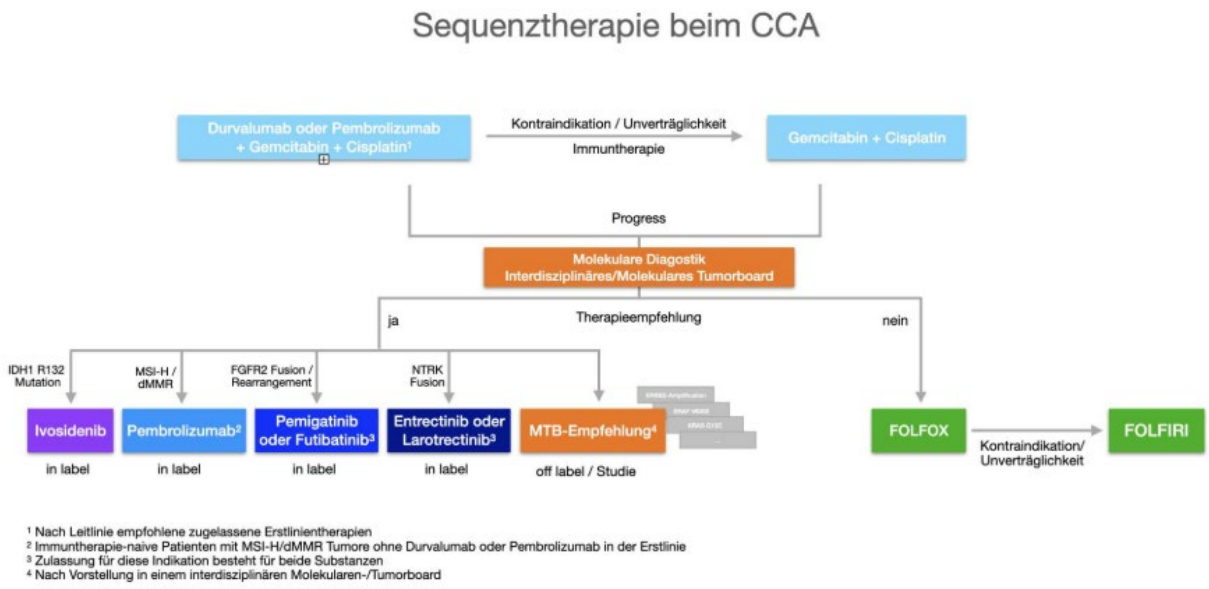


Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 25.11.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees
3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
4	(cholangiocellular OR Klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR (biliary NEXT tract*) OR (bile NEXT tract*)):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2023 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 25.11.2025

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	cholangiocarcinoma[mh]
2	biliary tract neoplasms[mh]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract*[tiab] OR bile tract*[tiab]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchschritt
8	(#7) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
10	(#6) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	#13 NOT #9
15	(#14) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	#14 NOT #15

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL-ILCA clinical practice guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2023;79(1):181-208.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Leitlinienreport, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_5.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.2.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-313

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	16. Dezember 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
• Ivosidenib • FOLFOX
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Beim Cholangiokarzinom sind die Therapieerfolge limitiert. In der Erstlinie wie in der Zweitlinie werden nur kurze OS-Verlängerungen erreicht: **In der Erstlinie** gilt in aktueller S3-Leitlinie (1) und in NCCN-Guidelines (2) eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie (ICI) mit Pembrolizumab oder Durvalumab – jeweils kombiniert mit Gemcitabin und Cisplatin (GP) – als Standard: Durvalumab-GP bewirkt gegenüber GP eine mäßige OS-Verlängerung (12,8 vs. 11,5 Monate) (3). Auch Pembrolizumab-GP verlängert das OS gegenüber GP nur mäßig (12,7 vs. 10,9 Monate) (4).

In der Zweitlinie wird bei Nachweis einer IDH1-R132-Mutation in der aktuellen S3-Leitlinie (1) sowie in den NCCN-Guidelines (2) eine Therapie mit Ivonesib empfohlen. Dies bewirkte gegenüber Placebo eine nicht signifikante OS-Verlängerung (10,3 vs. 7,5 Monate) bei hoher Crossover-Rate. Eine ex post Crossover-adjustierte Berechnung ergab im Placebo-Arm ein medianes OS von 5,1 Monaten (5).

Unabhängig vom Bestehen einer Treibermutation kommt auch eine FOLFOX-Chemotherapie in Betracht: FOLFOX bewirkte gegenüber „aktiver Symptomkontrolle" eine geringe numerische OS-Verlängerung (6,2 vs. 5,3 Monate; p = 0,09 (6). Zur Wirksamkeit von FOLFOX bei IDH1-R132-Mutation liegen dem Gutachter allerdings keine Daten vor.

In den Studien, welche die o. a. Leitlinienempfehlungen begründen, wurden nur Patienten mit einem ECOG-Score von 0–1 eingeschlossen. Für Patienten mit einem ECOG ≥ 2 sind die o. a. Empfehlungen nicht anwendbar.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Version 5.2; AWMF-Registernummer: 032/053OL. Berlin; Juni 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
2. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Ahmed A, Akce M, Anaya DA et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary Tract Cancers. Version 2.2025; July 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf (Zugangsdaten erforderlich).
3. Oh DY, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
4. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10391):1853–65. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21(6):796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021; 22(5):690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-313

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Sachverständige	
Datum	30. Dezember 2025

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Standard in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, ist - Ivosidenib **Stand des Wissens** Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet. Sie sind hier der Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase [1].

Der Therapiestandard bei den biliären Karzinomen hat sich in den letzten Jahren geändert. In der Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, biliären Karzinom wird jetzt die Kombination Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin empfohlen, unabhängig vom molekularen Subtyp.

Spätestens nach Versagen, besser aber bereits während einer laufenden systemischen Erstlinientherapie wird die Durchführung einer molekularen Diagnostik empfohlen auf molekular adressierbare Marker, u.a. auch *IDH1* (und 2) im Speziellen bei intrahepatischem Gallengangskarzinom. Im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Immunchemotherapie wird zwischen molekular stratifizierter und nicht-molekular stratifizierter Therapie differenziert.

Mutationen von *IDH1* liegen bei ca. 15% aller intrahepatischen biliären Karzinome vor. In der ClarIDHy Studie, einer randomisierten doppelblinden Phase III Studie, konnte für den selektiven oralen *IDH1*-Inhibitor Ivosidenib eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0,37; Median 2,7 vs 1,4 Monate p<0.0001). Die Disease Control Rate lag bei 53% für Ivosidenib versus 28% für Placebo [2]. Die Gesamtüberleben wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,79; Median 10,3 vs 7,5 Monate; p=0,09) bei Cross-over Studiendesign. Für Ivosidenib liegt in Deutschland seit 2023 eine Zulassung für die Therapie der *IDH1* R132 Mutation vor.

Schaut man sich die reinen Daten an, zeigt sich folgendes Bild:

- Intent-to-Treat (ITT, mit Cross-over erlaubt): Medianes OS: Ivosidenib: 10,3 Monate (95 % CI: 7,8–12,4) ; Placebo: 7,5 Monate (95 % CI: 4,8–11,1)
- Hazard Ratio (HR): 0,79 (95 % CI: 0,56–1,12); p = 0,09 (one-sided) → nicht statistisch significant
- Adjusted OS (ohne Cross-over, RPSFTM Methode): Medianes OS der ursprünglichen Placebo-Gruppe (unter Herausrechnung des Cross-overs): 5,1 Monate (95 % CI: 3,8–7,6)
- HR (RPSFTM): 0,49 (95 % CI: 0,34–0,70), one-sided p < 0,001 → signifikante Mortalitätsreduktion mit Ivosidenib

D.h. aufgrund ethischer Gründe war ein Cross- Over in der o.g. Zulassungsstudie erlaubt. Es zeigt sich aber auch, dass das Cross-over das Ausmaß des beobachteten OS-Vorteils verschleiert: nach Korrektur wird ein starker Vorteil für Ivosidenib sichtbar.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Nein, die empfohlene Therapieoption ist oben dargestellt.

Die moderne Therapie des Gallengangskarzinoms sollte nach Möglichkeit immer zielgerichtet erfolgen. Der frühestmögliche Zeitpunkt ist aktuell in der 2nd line möglich, u.a. bspw. für FGFR, IDH und HER2.

Besonders die intrahepatische Population ist eher IDH mutiert, ein eher stammzellnaher Tumor mit einer kälteren immuninkompetenten Tumormikroenvironment.

IDH1 mutationen sind assoziiert mit niedriger Proportion an Lymphozyten und Plasmazellen; höherer Proportion an Krebszellen und Fibroblasten, sowie einem tendenziell niedrigerem Anteil an CD8/CD3 positiven Zellen. Dies spiegelt sich auch in den schlechteren PFS- Daten für Immuntherapie im Rahmen der TOPAZ-1- Studie.

Diese sog. stammzellnahen Tumore bedürfen also dringend einer zielgerichteten Therapie, was eine ähnliche Entwicklung wie beim NSCLC zeigt, mit Differenzierung zwischen Treiber-assoziierten Tumoren (EGRF/ALK/ROS-1) und nicht-Treiber assoziierten Karzinomen.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. 032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf (awmf.org)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html
3. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:796-807, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1