



IQWiG-Berichte – Nr. 1157

Pemigatinib (Cholangiokarzinom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-12
Version: 1.0
Stand: 09.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pemigatinib (Cholangiokarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.04.2021

Interne Auftragsnummer

G21-12

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Matthias Breidert, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Pemigatinib, Cholangiokarzinom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Pemigatinib, Cholangiocarcinoma, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	15
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	16
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5 Literatur	18
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Pemigatinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Pemigatinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

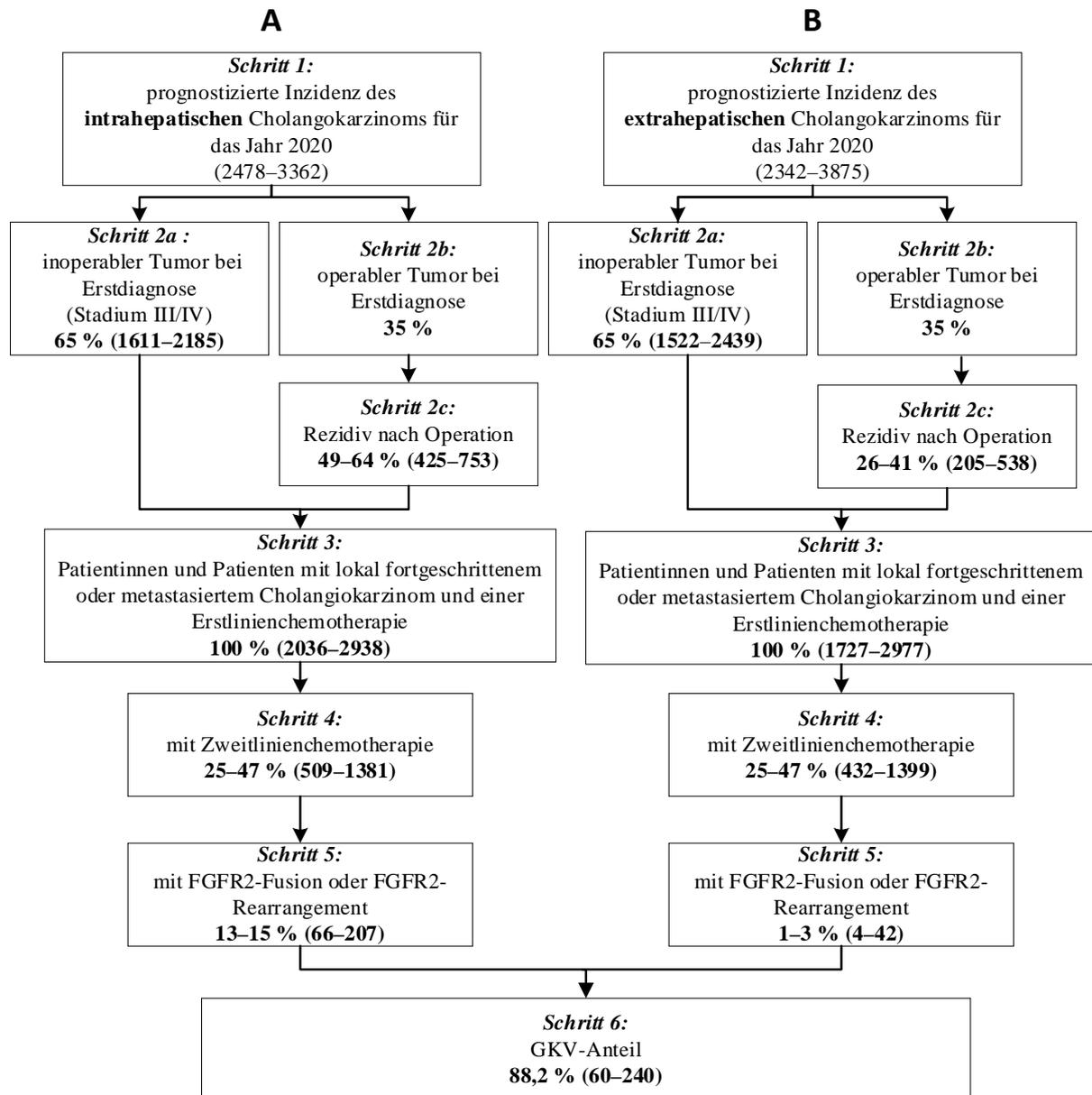
Die Erkrankung des Cholangiokarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Pemigatinib [2]. Demnach wird Pemigatinib als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Der pU operationalisiert die Erkrankung des Cholangiokarzinoms über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge. Karzinome der Gallenblase werden nicht berücksichtigt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Für die Erkrankung des Cholangiokarzinoms berücksichtigt der pU Codierungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aus den Kategorien C22 (Leber und intrahepatische Gallengänge) und C24 (Gallenwege). Karzinome der Gallenblase (ICD-10-Code C23) werden nicht berücksichtigt. Weiterhin unterscheidet der pU bei seiner Herleitung zwischen einem intrahepatischen (siehe Herleitungsstrang A in Abbildung 1) und extrahepatischen Cholangiokarzinom (siehe Herleitungsstrang B in Abbildung 1).

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms für das Jahr 2020

Der pU erläutert, dass er für die Ermittlung der Inzidenz auf von ihm angefragte Fallzahlen zum Cholangiokarzinom - getrennt nach Diagnosecode, Alter und Geschlecht - beim Robert Koch-Institut (RKI) zurück greift [3,4]. Um Angaben zu aktuelleren Fallzahlen zur Inzidenz des Cholangiokarzinoms liefern zu können, rechnet der pU anschließend die Inzidenzen auf das Jahr 2020 hoch.

A 1: Für das intrahepatische Cholangiokarzinom legt der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C22.1 (intrahepatisches Gallengangskarzinom) als Untergrenze einer Spanne zugrunde. Für die Obergrenze verwendet er entsprechend der Leitlinie „Maligne biliäre Tumoren“ [5] neben den Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C22.1 zusätzlich diejenigen der Diagnosecodes C22.7 (Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) und C22.9 (Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet), da das intrahepatische Cholangiokarzinom laut pU aufgrund der Heterogenität des Tumors auch unter diesen unspezifischen Diagnosecodes erfasst werden könnte. Für das Jahr 2016 ergeben sich aus den Daten des RKI laut pU 2159 bis 3067 Neuerkrankungen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms [3].

Auf Basis einer Publikation von Walter et al. (2019), in welchem epidemiologische Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) über einen Studienzeitraum von 2003 bis 2014 analysiert wurden, um unter anderem den epidemiologischen Trend des Cholangiokarzinoms in Deutschland zu bestimmen [6], ermittelt der pU eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate, um eine Prognose der Inzidenz für das Jahr 2020 zu geben. Ausgehend von dieser Veröffentlichung nimmt der pU für das intrahepatische Cholangiokarzinom auch für die darauffolgenden Jahre eine durchschnittliche jährliche prozentuale Steigerungsrate der Inzidenz von 3,5 % an. Er überträgt sie ausschließlich auf die Untergrenze der obigen ermittelten Anzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2016, da sich die Angaben aus der Veröffentlichung von Walter et al. (2019) ausschließlich auf den Diagnosecode C22.1 beziehen. Er prognostiziert somit für das Jahr 2020 2478 Neuerkrankungen mit intrahepatischen Cholangiokarzinom.

Für die Prognose zur Inzidenz der Obergrenze verwendet er eine lineare Regression basierend auf den Daten für die Jahre 2012 bis 2016 der Diagnosecodes C22.1 + C22.7 + C22.9, die der pU den vom RKI zur Verfügung gestellten Daten entnimmt [3].

Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 2478 bis 3362 prognostizierten Neuerkrankungen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms für das Jahr 2020.

B 1: Für das extrahepatischen Cholangiokarzinoms berücksichtigt der pU für die Untergrenze einer Spanne die Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C24.0 (Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang) und für die Obergrenze wiederum entsprechend der Leitlinie „Maligne biliäre Tumoren“ [5] die Inzidenz des übergeordneten Diagnosecodes C24.-

(Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege), in welchen neben dem Diagnosecode C24.0 zusätzlich die Codierungen C24.1 (Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica), C24.8 (Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und C24.9 (Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet) fallen. Insgesamt ergeben sich laut pU aus den vom RKI zur Verfügung gestellten Daten 2251 bis 3606 Neuerkrankungen des extrahepatischen Cholangiokarzinoms für das Jahr 2016 [4].

Für die prognostizierte Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms verwendet der pU die gleiche methodische Vorgehensweise wie im vorherigen Abschnitt beschrieben. Demnach ermittelt er auf Basis der Angaben von Walter et al. (2019), dass die durchschnittliche jährliche prozentuale Steigerungsrate im Zeitraum von 2003 bis 2014 beim extrahepatischen Cholangiokarzinom bei 1,0 % liegt [6]. Unter der Annahme, dass sie ebenfalls für die nachfolgenden Jahre zutrifft, überträgt der pU diesen Wert auf die Untergrenze der Spanne der obigen ermittelten Anzahlen zur Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms für das Jahr 2016. Für die Prognose zur Inzidenz der Obergrenze verwendet er erneut eine lineare Regression auf Basis der Jahre 2012 bis 2016 des Diagnosecodes C24.- aus den Daten des RKI [4].

Demnach ergibt sich eine Spanne von 2342 bis 3875 prognostizierten Neuerkrankungen des extrahepatischen Cholangiokarzinoms für das Jahr 2020.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom und extrahepatischem Cholangiokarzinom

Der pU ermittelt die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom über die Operabilität des Tumors und unterscheidet entsprechend 2 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist (2a).
- Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist (2b) und die nach der Operation ein Rezidiv erleiden (2c).

A 2a: Zum einen zieht der pU das Review von Lamarca et al. (2014) heran, in dem erwähnt ist, dass mehr als 65,0 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen Gallenblasen- oder Gallenwegskarzinom neu diagnostiziert werden [7]. Der pU gibt weiterhin an, Daten des RKI bei der Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung berücksichtigt zu haben. Er verweist in diesem Zusammenhang auf eine Publikation des RKI zu Leberkrebs (ICD-10-Code C22), in der ein Anteil von 57 % für Männer und 64 % für Frauen berichtet wird, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befinden [8]. Durch Übertragung eines Anteilswertes von 65 % auf die Anzahlen aus Schritt A 1 ergibt sich eine Anzahl von 1611 bis 2185 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom, deren Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist.

A 2b und A 2c: Durch einen Umkehrschluss (100 % minus 65 %) mithilfe des Anteilswertes aus Schritt 2a ermittelt der pU einen Anteil in Höhe von 35 % der Patientinnen und Patienten, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (Schritt 2b). Von diesen wiederum weisen laut pU 49 % bis 65 % nach der Operation eine Rezidiv auf (Schritt 2c). Diese Angabe entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit von Blechacz (2017) zum Cholangiokarzinom [9], bei der in diesem Zusammenhang auf verschiedene Publikationen verwiesen wird. Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt A 1 ergibt sich eine Anzahl von 425 bis 753 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom, deren Erkrankung nach einer Operation rezidiert.

B 2a: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom legt der pU erneut den Anteilswert in Höhe von 65 % aus dem entsprechenden Schritt zum intrahepatischen Cholangiokarzinom zugrunde (siehe A 2a). Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt B 1 ergibt sich somit eine Anzahl von 1522 bis 2439 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, deren Tumor inoperabel ist oder laut pU das Stadium III oder IV aufweist.

B 2b und B 2c: Der pU weist erneut im Umkehrschluss (100 % minus 65 %) einen Anteil in Höhe von 35 % der Patientinnen und Patienten aus, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (2b). Den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Operation rezidiert, entnimmt der pU einer Studie von Kim et al. (2017) zu distalen Cholangiokarzinomen [10]. Von 132 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 bis September 2009 eine Operation hatten, wiesen 34 Patientinnen und Patienten (25,8 %) lokoregionale Rezidive auf. Der pU legt zudem eine japanische Publikation von Choi et al. (2018) zugrunde, in der 93 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom zwischen 2001 und 2016 eine Resektion ihres Tumors erhielten [11]. In diesem Zeitraum trat bei 38 Patientinnen und Patienten (40,9 %) ein lokoregionales Rezidiv auf. Der pU beziffert den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach Operation bei extrahepatischem Cholangiokarzinom auf 26 % bis 41 %. Dies führt zu 205 bis 538 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom und einem Rezidiv nach einer Operation.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie

Der pU geht implizit davon aus, dass sämtliche ermittelte Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 eine Erstlinienchemotherapie erhalten. Dazu addiert er die jeweiligen Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 und erhält eine Anzahl von 2036 bis 2938 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (A 3) sowie 1727 bis 2977 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 3), jeweils mit einer Erstlinienchemotherapie aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienchemotherapie

Der pU entnimmt auf Basis unterschiedlicher Publikationen, dass 25 % bis 47 % der Patientinnen und Patienten sowohl mit intrahepatischem als auch mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind.

Die Untergrenze dieser Spanne entnimmt der pU einer retrospektiven Studie von Walter et al. (2013), in der zwischen 1991 und 2011 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom eingeschlossen wurden [12]. Von insgesamt 378 Patientinnen und Patienten die eine Erstlinienchemotherapie hatten, erhielten 96 Patientinnen und Patienten (25 %) eine Zweitlinientherapie. Die Obergrenze dieser Spanne entnimmt er einer retrospektiven Studie von Takahara et al. (2018), in der zwischen 2000 und 2016 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem biliärem Karzinom untersucht worden sind [13]. Von 294 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie für ein fortgeschrittenes biliäres Karzinom erhielten, wurde bei 139 Patientinnen und Patienten (47 %) eine Zweitlinienchemotherapie verabreicht.

Durch Übertragung der Spanne von 25 % bis 47 % auf die Patientenzahlen der Schritte A 3 und B 3, ergeben sich 509 bis 1381 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (A 4) und 432 bis 1399 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 4), die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben. Der pU setzt diese mit den Patientinnen und Patienten gleich, für die eine Zweitlinientherapie geeignet sind.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement

A 5: Für Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement nimmt der pU auf Basis mehrerer Publikationen eine Spanne von ca. 13 % bis 15 % an. Laut pU orientiert sich diese Spanne an Studien, bei denen größere Kohorten vorliegen. Die Angaben hierzu entnimmt er zum einen einer Studie von Javle et al. (2016), in der unter anderem 412 Proben mit intrahepatischem Cholangiokarzinom mithilfe eines genomischen Profilings untersucht worden sind [14]. Aus der Publikation ist zu entnehmen, dass bei 32 Proben (laut pU 7 %) eine FGFR2-Mutation vorzufinden war. In einer weiteren Ausführung von Javle et al. (2019) wurden auf Basis eines genomischen Profilings Cholangiokarzinom-Proben untersucht. Das herangezogene Poster weist einen Anteil von 11 % mit genetischen FGFR2-Aberrationen [15] aus. Schließlich verweist der pU auf eine Studie von Jain et al. (2018), in der 377 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom hinsichtlich ihrer genetischen Aberrationen untersucht worden sind [16]. Hierbei wiesen 83 Patientinnen und Patienten (22 %) ein intrahepatisches Cholangiokarzinom mit einer genetischen FGFR-Aberration auf.

Der pU geht auf Grundlage dieser Anteile (7 %, 11 % und 22 %) davon aus, dass ca. 13 % bis 15 % der Patientinnen und Patienten eine FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und überträgt dies auf die Spanne in Schritt 4. Er ermittelt somit 66 bis 207

Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement.

B 5: Der pU erläutert, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement in den meisten Studien sehr gering sei oder keine Fälle detektiert wurden. Er verweist unter anderem auf die Publikation von Javle et al. 2016 [14]. In der Untersuchung konnte bei keiner der 57 Proben mit extrahepatischem Cholangiokarzinom eine FGFR2-Mutation nachgewiesen werden. Zum anderen legt der pU eine Publikation von Churi et al. (2014) zugrunde, in der von 20 untersuchten Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom 1 Person (5 %) Mutationen im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Signalweg aufgewiesen hat [17]. In einer retrospektiven Studie von Weinberg et al. (2019) wurde bei 149 getesteten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom 1 Person (<1 %) mit einem extrahepatischem Cholangiokarzinom identifiziert, bei der eine FGFR2-Fusion gefunden wurde [18]. Insgesamt nimmt der pU daher einen Anteil von 1 % bis 3 % der Patientinnen und Patienten an, die ein extrahepatisches Cholangiokarzinom haben und bei denen eine FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement vorliegt. Übertragen auf die Spanne in Schritt 4, ergeben sich 4 bis 42 Patientinnen und Patienten, bei denen eine FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement vorliegt.

Schritt 6: GKV-Anteil

Laut pU ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,2 % [19,20]. Übertragen auf die Patientenzahlen aus den Schritten A 5 und B 5 ermittelt er insgesamt eine Anzahl von 60 bis 240 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem oder extrahepatischem Cholangiokarzinom

Der pU operationalisiert die Erkrankung des Cholangiokarzinoms über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge. Karzinome der Gallenblase werden nicht berücksichtigt. Der Leitlinie „Maligne biliäre Tumoren“ [5] ist zu entnehmen, dass die Nomenklatur vielfach uneinheitlich verwendet wird. So wird der Begriff „Cholangiokarzinom“ teilweise als Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen Gallengänge und der Gallenblase verwendet. Bei Einbezug der Karzinome der Gallenblase könnten sich mehr Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Zu Schritt A 2a und B 2a: Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist

Die Operationalisierung des Patientenanteils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem operablen Tumor ist vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen [5] zur Primärtherapie bei malignen biliären Tumoren grundsätzlich nachvollziehbar.

Der pU ermittelt den Anteilswert der Patientengruppe mit einem inoperablen Tumor (65 %) auf Basis eines Reviews, dass einen Anteilswert von > 65 % ohne Quellenbezug lediglich erwähnt. Dies birgt Unsicherheit.

Des Weiteren ist unklar, wie der pU die von ihm zusätzlich berichteten Anteilswerte (des Schrittes A 2a) des RKI [8] zu Leberkarzinomen (C22.-) der Stadien III und IV (57 % für Männer und 64 % für Frauen) bei Erstdiagnose in den letztendlich zugrunde gelegten Anteilswert von 65 % einfließen lässt.

Außerdem bleibt offen, ob neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten insbesondere im lokal fortgeschrittenen Stadium mit einem operablen Tumor (A 2b und B 2b), aber mit einem R2-Status nach der Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors, bei der Herleitung richtig zugeordnet werden. Laut Leitlinie wird diesen Patientinnen und Patienten ebenfalls unmittelbar eine Erstlinienchemotherapie empfohlen [5] und die Patientinnen und Patienten müssten folglich im Schritt 2a zusätzlich berücksichtigt werden.

Zu Schritt A 2c und B 2c: Patientinnen und Patienten, die nach der Operation ein Rezidiv erleiden

Der pU trifft bei dem zugrunde gelegten Anteilswerten für ein Rezidiv nach einer Resektion des Tumors implizit die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten unmittelbar dem Anwendungsgebiet zugerechnet werden können (Schritt A 2c und B 2c). Es bleibt offen, ob ein Rezidiv immer dem für das Anwendungsgebiet relevanten lokal fortgeschrittenen (oder metastasierten) Cholangiokarzinom zugeordnet werden kann. Dies könnte zu einer potenziellen Überschätzung führen.

Zudem werden bei der Bestimmung des Anteilswertes für ein Rezidiv nach der Operation (26 % bis 41 % im Schritt B 2c) vom pU ausschließlich die Anzahlen der Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv herangezogen. Somit werden diejenigen mit Metastasenbildung nach der Operation vernachlässigt, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Folglich kommt es hierbei zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie

Aus der Annahme des pU, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierte Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, ergibt sich eine Überschätzung: Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie infrage

kommt, siehe dazu auch die Therapieempfehlung mit Best supportive Care der Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [5].

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienchemotherapie

In seiner Herleitung berücksichtigt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben. Er setzt sie mit denjenigen gleich, die für Pemigatinib infrage kommen. Es sollte jedoch zusätzlich eine Obergrenze mit allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und einem Fortschreiten der Erkrankung laut Anwendungsgebiet ermittelt werden, um mithilfe einer Spanne möglichst alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu erfassen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet fallen, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien infrage kommen (3. und höhere Therapielinie). Dies bleibt vom pU bei der Herleitung unberücksichtigt und führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement

A 5: Der pU wählt für die Bestimmung des Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement 3 Publikationen aus. Er begründet diese Selektion aus den vorliegenden 14 Publikationen mit der Größe der Studienkohorte. Es ist zum einen unklar, wie auf Grundlage der 3 aus den Studien gewonnenen Anteilswerten von 7 %, 11 % und 22 %, letztendlich eine Spanne von 13 % bis 15 % resultiert. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass nicht nur die Größe einer Studienkohorte, sondern auch weitere Kriterien für die Validität des Anteilswertes ausschlaggebend sind. Die Publikation von Sia et al. (2015) z. B. stellt die einzige Untersuchung dar, in der neben amerikanischen auch europäische Proben analysiert wurden (insgesamt 107 Proben). Hier ergibt sich ein Anteilswert von 45 % für eine FGFR2-Fusion [21]. Insgesamt sollte für diesen Anteilswert eine breitere Spanne (7 % bis 45 %) zugrunde gelegt werden, um der Unsicherheit besser Rechnung zu tragen.

B 5: Die vom pU zugrunde gelegte Spanne für Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement ist unsicher, da hierzu unterschiedliche Angaben in der Literatur gemacht werden. Darüber hinaus bleibt bei dem der in der Obergrenze vom pU zugrunde gelegte Anteilswert von 5 % aus der Publikation von Churi et al. (2014) unklar, ob es sich bei der gefundenen Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Signalweg um eine für das Anwendungsgebiet relevante FGFR2-Fusion handelt. Daher ist eher der untere Wert der Spanne als plausibel anzusehen.

Generell ist darauf hinzuweisen, dass in den vom pU vorgelegten Studien bei der Herleitung der Zielpopulation teilweise auf Anteilswerte zurückgegriffen wurde, die sich nicht ausschließlich auf das Cholangiokarzinom (intrahepatisch und extrahepatisch) beziehen. Daraus resultieren Unsicherheiten.

Gesamtbewertung

Es besteht insbesondere Unsicherheit im Hinblick auf den Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement (siehe Schritt A 5: 13 % bis 15 %). Dieser Unsicherheit sollte mithilfe einer größeren Spanne Rechnung getragen werden. Werden die vom pU herangezogenen Anteilswerte von 7 % bis 22 % als Spanne zugrunde gelegt, wird eine Anzahl von 35 bis ca. 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erwartet. Die Obergrenze kann sich darüber hinaus verdoppeln, wenn die vom pU ebenfalls aufgeführte Publikation von Sia et al. (2015) mit einem Anteilswert von 45 % für eine FGFR2-Fusion herangezogen wird. Zudem können sich bei Einbezug der Karzinome der Gallenblase zusätzliche Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. Daher sind die Anzahlen zur GKV-Zielpopulation bei einer breiteren zugrunde gelegten Spanne zu einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement weiterhin mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem weiteren Anstieg der Inzidenz für des intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinoms für die kommenden Jahre aus. Für eine Prognose lehnt er sich an das methodische Vorgehen in den Herleitungsschritten A1 und B1 an und ermittelt somit für das Jahr 2025 2942 bis 3625 Neuerkrankungen mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und 2804 bis 3944 Neuerkrankungen mit extrahepatischem Cholangiokarzinom.

Damit verbunden ist laut pU eine Erhöhung der Anzahlen in der Zielpopulation zu erwarten. Für das Jahr 2025 schätzt er für die Zielpopulation 79 bis 223 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und 3 bis 44 mit extrahepatischem Cholangiokarzinom.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlung soll laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels „so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt“ [2]. Der pU nimmt eine Behandlungsdauer von rechnerisch 1 Jahr an. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie, verabreicht [2]. Der pU weist korrekt 17,38 Zyklen und 243 Behandlungstage mit Pemigatinib pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pemigatinib entsprechen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2]. Demnach wird 13,5 mg Pemigatinib 1-mal täglich pro Behandlungstag verabreicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Bei Abfrage von Pemigatinib zum 01.05.2021 lassen sich die vom pU angegebenen Kosten entnehmen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt für Pemigatinib 1-malige Kosten für die Bestimmung des FGFR2-Status. Kosten für die Testung auf den FGFR2-Status werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht einbezogen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pemigatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 153 488,95 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten basieren auf 17 abgeschlossenen Zyklen mit 238 Behandlungstagen. Dafür sind die angegebenen Kosten plausibel. Werden stattdessen die in Abschnitt 3.2.1 ausgewiesenen 17,38 Zyklen mit 243 Behandlungstage zugrunde gelegt, ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.

Der pU setzt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des FGFR2-Status an, die jedoch nicht nur für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu veranschlagen sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass im Versorgungsalltag nicht alle Patientinnen und Patienten ein molekulares Profiling zur Überprüfung des FGFR2-Status erhalten und über den Anteil der Testungen keine seriösen Schätzungen vorliegen. Der pU geht allerdings von keiner Einschränkung der Versorgungsanteile aus. Er macht weiterhin Angaben zu Kontraindikationen und geht davon aus, dass sich hieraus ebenfalls keine veränderten Versorgungsanteile ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pemigatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pemigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	60–240	<p>Es besteht insbesondere Unsicherheit im Hinblick auf den Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement (Angabe des pU: 13 % bis 15 %). Dieser Unsicherheit sollte mithilfe einer größeren Spanne (7 % bis 45 %) Rechnung getragen werden. Zudem können sich bei Einbezug der Karzinome der Gallenblase zusätzliche Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. Daher sind die Anzahlen zur GKV-Zielpopulation bei einer breiteren zugrunde gelegten Spanne zu einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement weiterhin mit Unsicherheit behaftet.</p>
<p>a. Angabe des pU. Der pU operationalisiert die Erkrankung des Cholangiokarzinoms über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge. Karzinome der Gallenblase werden nicht berücksichtigt.</p> <p>FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Pemigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	152 855,13	633,82	0	153 488,95	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU veranschlagt für Pemigatinib 1-malige Kosten für die Bestimmung des FGFR2-Status. Kosten für die Testung auf den FGFR2-Status werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht einbezogen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen.
a. Angaben des pU						
FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Incyte. Pemazyre 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Robert-Koch-Institut. Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (C22.1) von 2012 bis 2016 in Deutschland. 2020.
4. Robert-Koch-Institut. Inzidenz des extrahepatischen Cholangiokarzinoms (C24 und C24.0) von 2012 bis 2016 in Deutschland. 2020.
5. Sinn MADBM. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaereturmoren/@@guideline/html/index.html>.
6. Walter D, Ferstl P, Waidmann O et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2): 316-323. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13954>.
7. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-2338. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
8. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland - C22 Leber [online]. 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf?blob=publicationFile.
9. Blehacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut and liver* 2017; 11(1): 13-26. <https://dx.doi.org/10.5009/gnl15568>.
10. Kim BH, Kim K, Chie EK et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat* 2017; 49(2): 473-483. <https://dx.doi.org/10.4143/crt.2016.166>.
11. Choi HS, Kang KM, Jeong BK et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 85. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z>.
12. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-335. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.

13. Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6): 1093-1102. <https://dx.doi.org/10.1007/s10637-018-0670-1>.
14. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24): 3838-3847. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30254>.
15. Javle MM, Murugesan K, Shroff RT et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *J Clin Oncol* 2019; 37(15_suppl): 4087-4087. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4087.
16. Jain A, Borad MJ, Kelley RK et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1-12. <https://dx.doi.org/10.1200/po.17.00080>.
17. Churi CR, Shroff R, Wang Y et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9(12): e115383. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115383>.
18. Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 652-662. <https://dx.doi.org/10.21037/jgo.2018.08.18>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
21. Sia D, Losic B, Moeini A et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms7087>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?