



**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: 2022-B-300-z Durvalumab**

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

### Durvalumab [Cholangiokarzinom]

#### 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:  
- Pemigatinib: Beschluss vom 7. Oktober 2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):  
XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege: Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 10.11.2022:</u>                      Imfinzi in combination with gemcitabine and cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).</p> <p><u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u>                      IMFINZI in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (biliary tract cancer, BTC).</p>
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p>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</p>
Pemigatinib L01EX20 Pemazyre	<p>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.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2022-B-300-z (Durvalumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. Dezember 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Systematische Reviews .....	5
3.2 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen .....	24

## Abkürzungsverzeichnis

ABTC	Advanced biliary tract cancer
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CC	Cholangiocarcinoma
DCR	Disease controlled rate
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGFR	epidermal growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	Gemcitabin+cisplatin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LC	Local control
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall survival
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem Gallengangskrebs (BTC) angezeigt.

Hinweis zur Synopse: *Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Chemotherapieoptionen 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 *biliäre Tumore* 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), MEDLINE (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/>) nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.06.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 861 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Azizi AA et al., 2021 [2].

Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): A systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

This meta-analysis examines the outcomes from systemic chemotherapy regimens reported so far in the literature, and derives pooled outcomes to provide a benchmark for future GBC-specific clinical trials.

#### Methodik

##### Population:

- patients diagnosed with advanced (including locally advanced, recurrent or metastatic) GBC treated with reporting at least one of the preselected outcome measures

##### Intervention/Komparator

- systemic chemotherapy alone (any line)

##### Endpunkte:

- overall radiological response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS), median progression free survival (PFS) or time to progression (TTP)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- updated on 02 March 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias and study quality was independently assessed for every study; these were assessed exploring three aspects: 1) Study design (prospective (low-risk of bias / high-quality) vs retrospective (high-risk of bias / poor-quality)); 2) Criteria for radiological response (RECIST (low-risk of bias / high-quality) vs other (high-risk of bias/poor quality)); and 3) If all three key outcome measures (ORR, PFS/TTP and OS) were reported for GBC population (low-risk of bias/high quality) or not (high-risk of bias / poor-quality). Only studies meeting criteria of low-risk of bias / high-quality for all these three aspects were classified as “overall low-risk of bias / high-quality” studies.

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 58 eligible studies (n = 1,986 patients)
- Cisplatin/gemcitabine (33 % of patients), gemcitabine/oxaliplatin (14 %) or gemcitabine monotherapy (9%)



## Charakteristika der Population:

Pooled Baseline Characteristics.

		Number of study arms with data reported	Number of patients with data reported	Pooled percentage (95% CI) or weighted mean (95% CI)	Sensitivity analysis (number of overall high-quality studies)	Sensitivity analysis (overall high-quality studies) Pooled percentage (95% CI) or weighted mean (95% CI)
<b>Age (years)</b>	Reported age	23	801	58.7 (56.2–61.3)	11	56.5 (51.4–61.6)
<b>Gender</b>	Female	23	503/794	63.3% (59.9–66.7)	11	189/277 = 68.2% (62.3–73.7)
	Male	23	291/794	36.7% (33.3–40.1)	11	88/277 = 31.8% (26.3–37.6)
<b>Histological subtype</b>	Adenocarcinoma	<b>28</b>	722/756	95.5% (93.8–96.9)	8	202/202 = 100% (98.2–100)
	Carcinoma (NOS)	2	34/778	4.4% (3.0–6.1)	0	n/a
<b>Performance Score (ECOG)</b>	0	13	140/495	28.3% (24.4–32.5)	6	44/121 = 36.4% (27.8–45.6)
	1	13	278/495	56.2% (51.7–60.6)	6	59/121 = 48.8% (39.6–58.0)
	2	13	66/495	13.3% (10.3–16.4)	6	18/121 = 14.8% (8.4–21.5)
	3	13	11/495	2.2% (1.1–3.9)	6	0/121 = 0% (0–3.0)
<b>Previous Curative Surgery</b>	Yes	11	134/475	28.2% (24.2–32.5)	5	48/121 = 39.7% (30.8–46.9)
<b>Prior Biliary Drainage</b>	Yes	3	61/211	28.9% (22.9–35.5)	2	12/38 = 31.6% (17.5–48.7)
<b>Local Invasion into Liver</b>	Yes	5	85/251	33.9% (28.0–40.0)	3	27/64 = 42.2% (29.9–55.2)
<b>Metastatic Disease</b>	Yes	9	224/300	74.7% (69.3–79.5)	6	96/140 = 68.6% (60.2–76.1)
<b>&gt;1 Metastatic Organ Site</b>	Yes	3	76/128	59.4% (50.3–67.9)	0	n/a
<b>Metastasis to the Lung</b>	Yes	7	45/353	12.7% (9.5–16.7)	3	7/64 = 10.9% (4.5–21.2)
<b>Metastasis to the Liver</b>	Yes	14	233/486	47.9% (43.4–52.5)	6	72/166 = 43.4% (35.7–51.3)
<b>Metastasis to Distant Lymph Node</b>	Yes	7	203/367	55.3% (50.1–60.5)	3	32/64 = 50.0% (37.2–62.8)
<b>Metastasis to Bone or Muscle</b>	Yes	4	18/252	7.1% (4.3–11.1)	2	4/49 = 8.1% (2.3–19.6)
<b>Metastasis to the Peritoneum</b>	Yes	6	70/338	20.7% (16.5–25.4)	2	9/49 = 18.4% (8.8–32.0)

Sensitivity analysis including only studies with overall high-quality is provided. NOS: not otherwise specified; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

## Qualität der Studien:

- The majority of studies (43 of the 60 studies; 71.6 %) met criteria of “overall high-risk of bias / low-quality”

## Studienergebnisse:

- Estimated pooled overall radiological response rate (ORR), and pooled weighted mean progression-free (PFS) and overall survivals (OS) were 23.2 % (95 %–CI 20.0–26.5) (I<sup>2</sup>: 52.5 % (p < 0.001)), 4.8 months (95 %–CI 4.3–5.2) and 8.3 months (95 %CI 7.6–8.9), respectively. Patients with non-GBC BTCs achieved a lower ORR than GBC [odds ratio 0.65 (95 % CI, 0.50–0.84)].



		<b>Best Radiological Response</b>					<b>Measures of Survival</b>		
		<b>Estimated Pooled Proportion % (95% CI)</b>					<b>Pooled Weighted Median Months (95% CI)</b>		
		<b>Heterogeneity I<sup>2</sup> (heterogeneity P-value)</b>					<b>Number of study arms with data available</b>		
		<b>Complete Response</b>	<b>Partial Response</b>	<b>ORR</b>	<b>Stable Disease</b>	<b>DCR</b>	<b>Progressive Disease</b>	<b>TTP/PFS</b>	<b>OS</b>
<b>All studies</b>		0.4% (0.0–1.1) I <sup>2</sup> : 5.1% (0.377) 41 study arms	21.2% (17.6–25.1) I <sup>2</sup> : 55.0% (0.000) 41 study arms	23.2% (20.0–26.5) I <sup>2</sup> : 52.5% (0.000) 60 study arms	35.9% (31.0–40.9) I <sup>2</sup> : 64.6% (0.000) 39 study arms	62.4% (57.4–67.2) I <sup>2</sup> : 64.1% (0.000) 40 study arms	31.8% (26.1–37.7) I <sup>2</sup> : 74.1% (0.000) 34 study arms	4.8 (4.3–5.2) 38 study arms	8.3 (7.6–8.9) 45 study arms
<b>All studies (Sensitivity analysis; overall high-quality studies)</b>		1.1% (0.1–2.9) I <sup>2</sup> : 0.0% (0.607) 17 study arms	23.2% (16.4–30.7) I <sup>2</sup> : 58.4% (0.001) 17 study arms	27.4% (19.9–35.5) I <sup>2</sup> : 62.4% (0.000) 18 study arms	29.5% (20.5–39.4) I <sup>2</sup> : 71.9% (0.000) 16 study arms	59.3% (48.0–70.1) I <sup>2</sup> : 76.4% (0.000) 16 study arms	33.8% (22.2–44.1) I <sup>2</sup> : 72.9% (0.000) 16 study arms	4.6 (3.7–5.5) 18 study arms	7.9 (6.3–9.4) 17 study arms
<b>Type of Study</b>	Randomised Phase III	0.0% (0.0–1.6) I <sup>2</sup> : n/a 2 study arms	29.6% (21.6–38.3) I <sup>2</sup> : n/a 2 study arms	25.5% (19.5–32.1) I <sup>2</sup> : 45.4% (0.139) 4 study arms	51.3% (42.1–60.4) I <sup>2</sup> : n/a 2 study arms	81.4% (73.7–88.0) I <sup>2</sup> : n/a 2 study arms	18.6% (12.0–26.3) I <sup>2</sup> : n/a 2 study arms	5.2 (0–14.8) 2 study arms	8.5 (2.1–14.8) 2 study arms
	Other	0.5% (0.0–1.3) I <sup>2</sup> : 3.3% (0.412) 39 study arms	20.6% (16.8–24.6) I <sup>2</sup> : 52.5% (0.000) 39 study arms	23.0% (19.5–26.7) I <sup>2</sup> : 53.1% (0.000) 56 study arms	34.8% (29.7–40.0) I <sup>2</sup> : 63.4% (0.000) 37 study arms	60.8% (56.0–65.5) I <sup>2</sup> : 56.2% (0.000) 38 study arms	32.9% (26.8–39.2) I <sup>2</sup> : 73.8% (0.000) 32 study arms	4.7 (4.2–5.1) 36 study arms	8.2 (7.5–8.9) 43 study arms
<b>Line</b>	1	0.6% (0.1–1.6) I <sup>2</sup> : 14.3% (0.229) 36 study arms	20.4% (16.5–24.6) I <sup>2</sup> : 55.9% (0.000) 36 study arms	22.7% (19.4–26.2) I <sup>2</sup> : 54.6% (0.000) 53 study arms	36.3% (30.9–42.0) I <sup>2</sup> : 68.1% (0.000) 34 study arms	62.6% (57.1–67.9) I <sup>2</sup> : 67.2% (0.000) 35 study arms	31.2% (25.0–37.8) I <sup>2</sup> : 75.7% (0.000) 30 study arms	4.9 (4.4–5.3) 32 study arms	8.2 (7.5–8.8) 41 study arms
	2/3	0.0% (0.0–1.4) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.868) 3 study arms	23.4% (10.8–38.7) I <sup>2</sup> : 54.6% (0.111) 3 study arms	26.0% (14.9–38.6) I <sup>2</sup> : 35.4% (0.185) 5 study arms	32.0% (23.4–41.3) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.828) 4 study arms	58.2% (48.6–67.5) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.528) 4 study arms	41.1% (31.6–51.0) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.378) 3 study arms	3.1 (1.5–4.9) 4 study arms	7.0 (0–20.5) 2 study arms
	1	0.0% (0.0–1.2) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.967) 9 study arms	16.4% (9.5–24.6) I <sup>2</sup> : 54.2% (0.025) 9 study arms	18.5% (12.8–24.9) I <sup>2</sup> : 48.5% (0.013) 17 study arms	37.4% (27.8–47.4) I <sup>2</sup> : 66.5% (0.000) 13 study arms	57.2% (46.9–67.1) I <sup>2</sup> : 67.2% (0.000) 13 study arms	42.2% (28.5–56.5) I <sup>2</sup> : 77.9% (0.000) 9 study arms	3.7 (2.7–4.6) 10 study arms	7.9 (5.6–10.2) 11 study arms
<b>Total Number of Chemotherapy Drugs</b>	2	0.6% (0.0–1.9) I <sup>2</sup> : 25.4% (0.115) 27 study arms	21.6% (16.9–26.5) I <sup>2</sup> : 59.6% (0.000) 27 study arms	23.2% (19.5–27.1) I <sup>2</sup> : 51.1% (0.000) 36 study arms	34.9% (28.2–41.9) I <sup>2</sup> : 70.9% (0.000) 21 study arms	63.8% (57.3–70.2) I <sup>2</sup> : 68.2% (0.000) 24 study arms	28.6% (22.2–35.4) I <sup>2</sup> : 71.7% (0.000) 21 study arms	4.9 (4.3–5.4) 24 study arms	8.2 (7.4–8.9) 28 study arms
	3/4	0.6% (0.0–4.2) I <sup>2</sup> : 0.0% (0.439) 5 study arms	29.0% (20.3–38.4) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.869) 5 study arms	35.8% (25.4–46.8) I <sup>2</sup> : 31.6% (0.187) 7 study arms	36.6% (27.3–46.3) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.638) 5 study arms	68.1% (58.6–77.0) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.817) 5 study arms	24.7% (16.0–34.5) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.429) 4 study arms	5.9 (5.2–6.7) 4 study arms	9.9 (8.5–11.3) 6 study arms
<b>Gemcitabine Containing Chemotherapy</b>	Yes	0.9% (0.0–2.5) I <sup>2</sup> : 40.5% (0.026) 22 study arms	22.0% (17.3–27.1) I <sup>2</sup> : 56.2% (0.001) 22 study arms	23.9% (20.2–27.8) I <sup>2</sup> : 47.9% (0.001) 33 study arms	40.8% (35.0–46.8) I <sup>2</sup> : 59.7% (0.000) 22 study arms	67.3% (61.1–73.2) I <sup>2</sup> : 61.8% (0.000) 23 study arms	24.8% (19.5–30.4) I <sup>2</sup> : 58.6% (0.001) 18 study arms	5.1 (4.5–5.6) 25 study arms	8.8 (8.1–9.5) 26 study arms
	No	0.1% (0.0–1.1) I <sup>2</sup> : 0.0% 13 study arms	20.2% (14.3–26.6) I <sup>2</sup> : 55.9% 13 study arms	22.0% (16.6–28.0) I <sup>2</sup> : 58.5% 13 study arms	29.0% (21.6–37.0) I <sup>2</sup> : 61.3% 13 study arms	54.6% (47.6–61.5) I <sup>2</sup> : 43.9% 13 study arms	40.3% (31.4–49.6) I <sup>2</sup> : 67.7% 13 study arms	3.8 (3.2–4.4) 13 study arms	7.1 (5.8–8.4) 19 study arms

	Complete Response	Partial Response	ORR	Stable Disease	DCR	Progressive Disease	TTP/PFS	OS	
	(0.993) 19 study arms	(0.002) 19 study arms	(0.000) 27 study arms	(0.000) 17 study arms	(0.028) 17 study arms	(0.000) 16 study arms			
Platinum Containing Chemotherapy	Yes	0.8% (0.0-2.3) I <sup>2</sup> : 35.1% (0.047) 24 study arms	23.7% (18.6-29.1) I <sup>2</sup> : 60.8% (0.000) 24 study arms	27.1% (22.8-31.7) I <sup>2</sup> : 56.9% (0.000) 32 study arms	36.3% (29.9-42.9) I <sup>2</sup> : 67.8% (0.000) 22 study arms	65.5% (59.1-71.6) I <sup>2</sup> : 65.3% (0.000) 22 study arms	25.8% (20.2-31.8) I <sup>2</sup> : 65.1% (0.000) 21 study arms	4.9 (4.4-5.5) 22 study arms	8.5 (7.8-9.1) 23 study arms
	No	0.1% (0.0-1.1) I <sup>2</sup> : 0.00% (0.986) 17 study arms	17.8% (12.6-23.5) I <sup>2</sup> : 45.4% (0.022) 17 study arms	18.2% (13.9-22.8) I <sup>2</sup> : 40.9% (0.014) 28 study arms	35.3% (27.6-43.4) I <sup>2</sup> : 61.2% (0.001) 17 study arms	58.1% (50.2-65.9) I <sup>2</sup> : 61.8% (0.000) 18 study arms	42.1% (31.7-52.8) I <sup>2</sup> : 72.1% (0.000) 13 study arms	4.1 (3.3-4.8) 16 study arms	7.9 (6.2-9.5) 22 study arms
Type of chemotherapy	CisGem	0.5% (0.0-3.3) I <sup>2</sup> : 57.1% (0.040) 6 studies	20.4% (12.4-29.5) I <sup>2</sup> : 68.7% (0.007) 6 studies	22.6% (16.6-29.2) I <sup>2</sup> : 59.3% (0.012) 9 studies	43.7% (31.6-56.2) I <sup>2</sup> : 78.1% (0.000) 6 studies	69.0% (56.7-80.1) I <sup>2</sup> : 78.6% (0.000) 6 studies	19.8% (11.6-29.4) I <sup>2</sup> : 71.7% (0.003) 6 studies	4.8 (3.8-5.8) 6 studies	8.6 (7.2-9.9) 7 studies
	GemOx	1.9% (0.0-6.1) I <sup>2</sup> : 19.3% (0.292) 5 studies	18.8% (6.6-34.7) I <sup>2</sup> : 75.9% (0.002) 5 studies	23.8% (14.5-34.4) I <sup>2</sup> : 64.6% (0.010) 7 studies	34.6% (23.0-47.1) I <sup>2</sup> : 52.0% (0.080) 5 studies	60.4% (36.9-81.8) I <sup>2</sup> : 86.3% (0.000) 5 studies	29.0% (18.1-41.2) I <sup>2</sup> : 51.9% (0.081) 5 studies	5.3 (3.3-7.3) 6 studies	8.3 (6.9-9.7) 6 studies
Treatment until Progression	Yes	0.0% (0.0-0.05) I <sup>2</sup> : 0.0% (1.000) 27 study arms	22.3% (17.1-27.9) I <sup>2</sup> : 58.9% (0.000) 27 study arms	23.4% (18.8-28.3) I <sup>2</sup> : 55.9% (0.000) 36 study arms	36.6% (30.9-42.4) I <sup>2</sup> : 52.4% (0.001) 25 study arms	63.0% (57.6-68.2) I <sup>2</sup> : 46.0% (0.006) 26 study arms	30.2% (23.0-37.9) I <sup>2</sup> : 71.9% (0.000) 22 study arms	4.7 (4.2-5.3) 22 study arms	8.4 (7.4-9.4) 27 study arms
	No	1.4% (0.0-5.0) I <sup>2</sup> : 64.9% (0.006) 8 study arms	20.2% (13.5-27.8) I <sup>2</sup> : 60.5% (0.013) 8 study arms	25.3% (19.3-31.8) I <sup>2</sup> : 62.5% (0.002) 12 study arms	32.3% (20.0-45.8) I <sup>2</sup> : 84.5% (0.000) 8 study arms	58.4% (42.6-73.4) I <sup>2</sup> : 88.1% (0.000) 8 study arms	33.1% (20.5-47.0) I <sup>2</sup> : 85.2% (0.000) 8 study arms	4.7 (3.7-5.8) 8 study arms	8.6 (7.3-9.9) 9 study arms

Sensitivity analysis including only studies with overall high-quality is provided. *CI*: confidence interval; *ORR*: objective response rate; *DCR*: disease stabilisation rate; *TTP*: time to progression; *PFS*: progression free survival; *OS*: overall survival; *CisGem*: cisplatin gemcitabine; *GemOx*: gemcitabine oxaliplatin.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this is the largest meta-analysis ever conducted providing specific outcomes for chemotherapy-treated advanced GBC. We identified that GBC-specific data is poorly-reported in the literature; despite this we were able to provide pooled outcome data for advanced GBC of use for future study design. This study showed that radiological response rates for GBC seems to be higher than for other forms of BTC, which unfortunately does not translate into longer PFS/OS. This fits with the emerging data that GBC is clinically and molecularly distinct from other BTCs. In order to inform future GBC-specific treatment strategies, GBC-specific outcomes should be reported in all BTC trials and we would encourage pre-specified statistical approaches to analyse GBC outcomes. The current management with gemcitabine and cisplatin is the chemotherapy choice supported by the strongest scientific evidence and remains current standard of care. However, radiological response rate and survival in advanced GBC remain poor and there is a need to improve therapeutic options for these patients. Strategies such as intensification of chemotherapy, development of new chemotherapy agents, identification of novel targeted therapies and immunotherapeutics remain avenues for investigation for this poor-prognosis malignancy with high unmet need.

---

**Ying J & Chen J, 2019 [5].**

Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data.

**Fragestellung**

to comprehensively evaluate the role of second-line treatment for advanced BTCs in terms of response, overall survival and toxicities.

**Methodik**

Population:

- refractory BTCs patients

Intervention/Komparator:

- combination therapy or single targeted/ toxic agent

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease controlled rate (DCR), 1-year overall survival (OS), and progression free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- to April, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa quality assessment scale

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 38 cohorts from 32 studies were eligible for analysis: 23 prospective phase II trials and 9 retrospective studies. In total, data from 1391 patients were reported with median number of patients included in each cohort of 28.5 (range: 9–255)

## Charakteristika der Population:

Baseline characteristics of 32 included trials for analysis.

Author	Patient enrolled	Type of study	First-line regimens	Second-line regimens	Median age	ORR, (events/total)	DCR, (events/total)	Median OS	Median PFS
Matsuyama et al. (2018)	27	P	GEM-S-1	GEM + DDP	71	1/27	17/27	6.5	3.3
Larsen et al. (2018)	50	P	GEM-platinum	GEM + CAP + CPT-11 + Bev	66	2/37	30/37	6.4	3.6
Ikeda et al. (2018)	20	P	GEM-based CT	Trametinib	61.5	0/20	13/20	NR	2.5
Kobayashi (2017)	41	P	GEM-based CT	GEM + S-1	65	4/41	19/41	7	2.6
Kim et al. (2017a)	30	P	GEM-based CT	DOC + SPI-1620	64	3/30	14/30	4.78	2.6
Kim et al. (2017b)	255	R	GEM-platinum	FU alone	60	3/255	111/255	6.5	1.8
	66			Fu-platinum	60	5/66	31/66	6.2	2.6
Jung et al. (2017)	40	P	GEM-platinum	CAP + DDP	60	4/40	19/40	6.3	2.3
Ikeda et al. (2017)	26	P	GEM	lenvatinib	64	3/26	22/26	7.4	3.2
Unselde et al. (2017)	13	R	platinum-containing CT	Nab-paclitaxel-based CT	NR	NR	11/13	9.2	7.1
Dodagoudar et al. (2016)	66	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	52.5	16/66	39/66	7.6	3.9
Cereda et al. (2016)	29	P	GEM-platinum	CAP + MMC	65	1/29	11/29	8.1	2.3
	28			CAP	66	0/28	7/28	9.5	2.1
Hwang et al. (2015)	30	P	GEM-based CT	mFOLFOX3	63	2/28	14/28	4.4	1.6
Guion-Dusserre et al. (2015)	13	R	GEM-platinum	FOLFIRI + Bev	60	5/13	11/13	20	8
Brieau et al. (2015)	64	R	GEM-platinum	FOLFIRI/XELIRI	NR	7/64	25/64	6.1	3.2
	38	R	GEM-platinum	LV5FU2 plus cisplatin	NR	5/38	23/38	7.1	2.6
	40	R	GEM-platinum	5-FU/CAP	NR	4/40	17/40	5.6	3.9
	21	R	GEM-platinum	FOLFOX/XELOX	NR	2/21	9/21	8.4	3.3
	10	R	GEM-platinum	Sunitinib	NR	1/10	6/10	6.8	4.6
He et al. (2014)	37	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	57	8/37	23/37	6.9	3.1
Sasaki et al. (2013a)	60	R	GEM-based CT	GEM + DDP	68.5	1/60	35/60	6.7	3.5
Sasaki et al. (2013b)	13	P	GEM-based CT	Irinotecan	68	1/13	3/13	6.7	1.8
Yi et al. (2012)	56	P	GEM-based CT	Sunitinib	55	5/56	28/56	4.8	1.7
Sasaki et al. (2012)	22	P	GEM-based CT	S-1	71	5/22	11/22	13.5	5.4
Kobayashi et al. (2012)	55	R	GEM-based CT	S-1	69	2/55	21/55	6	2.3
Katayose et al. (2012)	11	R	GEM-based CT	S-1	NR	1/7	4/7	31	5.6
Kameda et al. (2012)	10	R	GEM	GEM + DDP	63	3/10	6/10	6.4	4
Buzzoni et al. (2010)	18	P	NR	Everolimus	60	1/18	10/18	NR	NR
Chiorean et al. (2012)	11	P	NR	DOC + erlotinib	NR	0/11	7/11	5.7	4
Lim et al. (2012)	50	P	GEM-based CT	Fu-based CT	57.3	2/50	11/50	5.6	2.2
Sasaki et al. (2011)	20	P	GEM-based CT	GEM-DDP	68	0/20	14/20	5.9	3.6
Oh et al. (2011)	32	P	5-Fu	GEM	60	2/29	8/29	4.1	1.6
Roth et al. (2011)	9	P	GEM-or FU-based CT	Imatinib	NR	0/9	NR	4.9	2.6
Pino et al. (2009)	35	R	GEM-based CT	CAP and Celecoxib	62	3/35	13/35	4.4	3.97
Costello et al. (2009)	20	P	NR	Bortezomib	NR	1/20	10/20	9.5	1.6
Sasaki et al. (2009)	16	P	GEM	S-1	73	3/16	7/16	8	5.5
Paule et al. (2007)	9	P	GEM-based CT	GEM + L-OHP + Cetuximab	NR	2/9	3/9	7	4

Abbreviations: GEMgemcitabine; DDPcisplatin; CAPcapecitabine; L-OHPoxaliplatin; CPT-11irinotecan; Fufluoropyrimidine; DOCdocetaxel; Bevbevacizumab; 5-FU ; 5-fluorouracil; FOLFOXoxaliplatin + 5-fu/Lv; MMCmitomycin C; ORRobjective response rate; DCRdisease controlled rate; OSoverall survival; PFSprogression-free survival; Rretrospective; Pprospective; CTchemotherapy; NRnot reported.

## Qualität der Studien:

- In general, most of the included studies provided adequate outcome ascertainment, enrolled a representative sample of patients, and had an acceptable length of follow-up. As a result, methodological quality of these studies was fair.

## Studienergebnisse:

- The weighted median PFS and OS for refractory BTCs received second-line therapy were 2.6 months and 6.5 months, respectively.
- Fluoropyrimidine-based, gemcitabine-based, or Taxanes-based chemotherapy was not superior to single targeted/toxic agent in terms of ORR.
- In addition, the pooled disease control rate (DCR) and 1-year overall survival (OS) of fluoropyrimidine-based chemotherapy was inferior to single targeted/toxic agent (DCR: 47% versus 60%, RR 0.78, 95%CI: 0.61–1.00, p=0.03; 1-year OS: 15% versus 29.6%, RR 0.90, 95%CI: 0.29-0.87, p=0.006), but not for GEM-based or taxanes-based chemotherapy.
- In addition, correlation analysis indicates that the best correlations were between median OS and median PFS for all cohorts (r=0.57; P=0.003).

### **Fazit der Autoren**

With available clinical evidence for advanced BTCs patients, combination therapy is not superior to single targeted/toxic agent as salvage treatment for advanced BTCs in terms of ORR, DCR and 1-year OS, and fluoropyrimidine-based chemotherapy seems to be inferior to other second-line regimens. However, since the overall quantity and quality of data regarding second-line therapy is poor and considering the risk of bias in comparisons between observation studies. The reported results do not allow for definite conclusions. Thus, prospective randomized studies, definitively comparing the survival and treatment toxicity between combined therapy and mono-therapy, are strongly recommended.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **AWMF, 2022 [3] & [4].**

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

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

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Im Suchzeitraum vom 01.04.2011 bis 31.12.2018 wurde eine systematische Suche zur Identifikation der Leitlinien durchgeführt.
- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen August 2021 und Oktober 2021 statt.

## LoE/GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	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

### Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.40	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
<b>EK</b>	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	Starker Konsens	

### Palliative Systemtherapie

4.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>2</b>	[685]; [683]; [686]; [687]; [688]	
	Konsens	



## Erstlinientherapie

4.42	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	[685]; [683]; [686]; [687]; [688]	
	Konsens	

## Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

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

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

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

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

### Hintergrundinformationen:

Die Daten zu Tumoren mit FGFR2-Fusionsgenen zeigen, dass molekulargenetische Marker eine zunehmend größere Rolle für die Therapieauswahl spielen. Die molekulare Charakterisierung von Cholangiokarzinomen deutet darauf hin, dass diese Tumorentität sich in besonderem Maße für eine

molekular gerichtete Therapie eignet [698] und dass diese Patienten bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 1) nach einem Versagen von verfügbaren Therapien in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden sollten. Beispiele für molekulare Veränderungen, die therapeutisch genutzt werden können, sind neben FGFR2 insbesondere die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität, NTRK-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2, die BRAF V600E Mutation oder Mutationen im IDH1-Gen.

- Die Bestimmung auf Mikrosatelliteninstabilität soll Tumoren mit funktionsgestörten DNA-Reparatursystemen (sog. MSI high Tumoren) identifizieren, die von einer Immuntherapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren profitieren [699][700][701]. Diese machen in frühen Krankheitsstadien bis zu 1 % und bei fortgeschrittenen Tumoren bis zu 2 % aller biliärer Karzinome aus [700][702]. Zum Einsatz immunonkologischer Substanzen auch bei Patienten ohne MSI high-Status laufen derzeit Studien.
- Genetische Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) werden gehäuft bei Cholangiokarzinomen beschrieben [703], insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden zwischen 13 % und 17 % bei intrahepatischen CCA beschrieben [704][705]. Neben den oben genannten Substanzen Pemigatinib und Infigratinib wurden weitere vielversprechende erste klinische Daten z.B. auch für Derazantinib [706], Futibatinib [697] oder Erdafitinib [707] vorgestellt. Medikamente aus dieser Substanzgruppe werden derzeit in zahlreichen Studien und unterschiedlichen Situationen, z.T. auch in der Erstlinie, untersucht. Neben Fusionsgenen sind auch aktivierende Mutationen oder Inframe-Deletionen als relevant für Therapieansätze beschrieben worden [695][696].
- Fusionsgene mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC, sog. NTRK-Genfusionen [708] sind seltene Veränderungen bei CCA, die in Einzelfällen beschrieben worden sind [709][710]. Die hohe Relevanz dieser Veränderungen liegt allerdings in der hohen Ansprechrate solche Tumoren [711], die zur Tumorunabhängigen Zulassung von Larotrectinib geführt hat.
- Amplifikationen von HER2 (ERBB2) finden sich bei 5 – 15 % aller Gallenwegstumoren, am häufigsten bei Karzinomen der Gallenblase [712]. Erste vielversprechende Fallberichte zur Therapierrelevanz dieser Veränderungen liegen vor [713][714][715]. In der Phase 2-Studie "MyPathway" wurden Patienten mit einem metastasierten biliären Karzinom und einer Her2-Amplifikation und/oder Her2-Überexpression im ECOG Performance Status 0-2 mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab behandelt. Es konnte bei 9 von 39 Patienten ein partial response (23 % [95% CI: 11-39 %] festgestellt werden [694].
- Für Patienten mit der BRAF-Mutation V600E wurde ein Ansprechen auf den BRAF-Inhibitor Vemurafenib zunächst in Einzelfällen beschrieben [716]. Inzwischen gibt es weitere Daten für ein gutes Ansprechen mit einer Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib in einem frühen Bericht aus der „NCI-MATCH“ Studie [717], weiteren Fallberichten [718][719][720] und der Phase II Studie ROAR. In dieser Studie wurden 43 Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation behandelt. Insgesamt wurde bei 20 Patienten (47 %) ein Therapieansprechen beobachtet, 15 Patienten zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf (35 %) und bei 6 Patienten wurde ein Progress (14 %) als "best response" dokumentiert. Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 56 %, nach 24 Monaten 36 % und das mediane Gesamtüberleben in dieser Kohorte war 14 Monate [693].
- Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1) Gen zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [721]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,8 Monaten mit Ivosidenib vs. 9,7 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm mehr als die Hälfte der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (crossover Studiendesign). Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d.h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %. In den USA hat die FDA eine Zulassung für eine Therapie von metastasiertem und vorbehandeltem CCA im August 2021 erteilt.

#### Referenzen:

683. Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., et.al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010.

362(14): p. 1273-81., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true>

684. Shroff, R. T., Javle, M. M., Xiao, L., Kaseb, A. O., Varadhachary, G. R., Wolff, R. A., et.al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A

Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5(6): p. 824-830., [https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2730639/jamaoncology\\_shroff\\_2019\\_oi\\_190014.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2730639/jamaoncology_shroff_2019_oi_190014.pdf)

685. Markussen, A, Jensen, LH, Diness, LV, Larsen, FO, Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine- A Randomized Phase II Trial.. *Cancers (Basel)*, 2020. 12 (7)(7);, <https://pubmed>.

[ncbi.nlm.nih.gov/32698410](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32698410)

686. Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S., Funakoshi, A., et.al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*, 2010. 103(4): p. 469-74.,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939781/pdf/6605779a.pdf>

687. Valle, J. W., Furuse, J., Jitlal, M., Beare, S., Mizuno, N., Wasan, H., et.al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*, 2014. 25(2): p. 391-8.

688. Park, J. O., Oh, D. Y., Hsu, C., Chen, J. S., Chen, L. T., Orlando, M., et.al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat*, 2015. 47(3): p. 343-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509359/pdf/crt-2014-308.pdf>

689. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Hugué, F., Gruenberger, T., Arnold, D., et.al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016. 27(suppl 5): p. v28-v37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664259>

690. Abou-Alfa, GK, Sahai, V, Hollebecque, A, Vaccaro, G, Melisi, D, Al-Rajabi, R, et.al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, openlabel, phase 2 study.. *Lancet Oncol*, 2020. 21 (5)(5): p. 671-684., <https://pubmed>.

[ncbi.nlm.nih.gov/32203698](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32203698)

691. Javle, M, Roychowdhury, S, Kelley, RK, Sadeghi, S, Macarulla, T, Weiss, KH, et.al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6 (10)(10): p. 803-815., <https://pubmed>.

[ncbi.nlm.nih.gov/34358484](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/34358484)

692. Abou-Alfa, Ghassan K., Sahai, Vaibhav, Hollebecque, Antoine, Vaccaro, Gina, Melisi, Davide, Al-Rajabi, Raed, et.al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma:

a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2020. 21(5): p. 671-684.

693. Subbiah, V, Lassen, U, Élez, E, Italiano, A, Curigliano, G, Javle, M, et.al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF. *Lancet Oncol*, 2020. 21 (9)(9): p. 1234-1243., <https://pubmed>.

[ncbi.nlm.nih.gov/32818466](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32818466)

694. Javle, M, Borad, MJ, Azad, NS, Kurzrock, R, Abou-Alfa, GK, George, B, et.al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study.. *Lancet Oncol*, 2021. 22 (9)(9): p. 1290-1300.,

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339623>

695. Cleary, JM, Raghavan, S, Wu, Q, Li, YY, Spurr, LF, Gupta, HV, et.al. None. *Cancer Discov*, 2021. 11 (10)(10): p. 2488-2505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926920>

696. Katoh, M, Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology.. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019. 16 (2)(2): p. 105-122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367139>

697. Bahleda, R, Meric-Bernstam, F, Goyal, L, Tran, B, He, Y, Yamamiya, I, et.al. Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors.. *Ann Oncol*, 2020. 31 (10)(10): p. 1405-1412., <https://pubmed>.

[ncbi.nlm.nih.gov/32622884](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32622884)

698. Valle, J. W., Lamarca, A., Goyal, L., Barriuso, J., Zhu, A. X., New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*, 2017. 7(9): p. 943-962., <https://cancerdiscovery>.

[aacrjournals.org/content/candisc/7/9/943.full.pdf](https://aacrjournals.org/content/candisc/7/9/943.full.pdf)

699. Marabelle, Aurelien, Le, Dung T., Ascierto, Paolo A., Giacomo, Anna Maria Di, Jesus-Acosta, Ana De, Delord, Jean-Pierre, et.al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology* 0(0): p. JCO.19.02105.,

<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.02105>

700. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., et.al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017.

357(6349): p. 409-413., <https://science.sciencemag.org/content/sci/357/6349/409.full.pdf>

701. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., et.al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20.,

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1500596?articleTools=true>

702. Goeppert, B., Roessler, S., Renner, M., Singer, S., Mehrabi, A., Vogel, M. N., et.al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*, 2019. 120(1): p. 109-114.,

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416\\_2018\\_Article\\_199.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416_2018_Article_199.pdf)

703. Katoh, M., Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat*

- Rev Clin Oncol, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367139>
704. Jain, Apurva, Borad, Mitesh J., Kelley, Robin Kate, Wang, Ying, Abdel-Wahab, Reham, Meric-Bernstam, Funda, et.al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. JCO Precision Oncology, 2018. p. 1-12., <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.17.00080>
705. Sia, D., Losic, B., Moeini, A., Cabellos, L., Hao, K., Revill, K., et.al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. Nat Commun, 2015. 6: p. 6087., <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/466290/761442/ncomms7087.pdf>
706. Mazzaferro, V., El-Rayes, B. F., Droz Dit Busset, M., Cotsoglou, C., Harris, W. P., Damjanov, N., et.al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Cancer, 2019. 120(2): p. 165-171., [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416\\_2018\\_Article\\_334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416_2018_Article_334.pdf)
707. Bahleda, R., Italiano, A., Hierro, C., Mita, A., Cervantes, A., Chan, N., et.al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. Clin Cancer Res, 2019. 25(16): p. 4888-4897., <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/16/4888.full.pdf>
708. Cocco, E., Scaltriti, M., Drilon, A., NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol, 2018. 15(12): p. 731-747., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419506/pdf/nihms-1016874.pdf>
709. Solomon, J. P., Linkov, I., Rosado, A., Mullaney, K., Rosen, E. Y., Frosina, D., et.al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375766>
710. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V., Jones, D. M., et.al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. Oncologist, 2014. 19(3): p. 235-42., [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist\\_13352.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist_13352.pdf)
711. Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., et.al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med, 2018. 378(8): p. 731-739., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1714448?articleTools=true>
712. Oh, D. Y., Bang, Y. J., HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. Nat Rev Clin Oncol, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548601>
713. Neyaz, A., Husain, N., Gupta, S., Kumari, S., Arora, A., Awasthi, N. P., et.al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. J Gastrointest Oncol, 2018. 9(1): p. 111-125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848045/pdf/jgo-09-01-111.pdf>
714. Javle, M., Churi, C., Kang, H. C., Shroff, R., Janku, F., Surapaneni, R., et.al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. J Hematol Oncol, 2015. 8: p. 58., [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045\\_2015\\_Article\\_155.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045_2015_Article_155.pdf)
715. Czink, E., Heining, C., Weber, T. F., Lasitschka, F., Schemmer, P., Schirmacher, P., et.al. [Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer]. Z Gastroenterol, 2016. 54(5): p. 426-30., <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-103498>
716. Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J. Y., et.al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med, 2015. 373(8): p. 726-36., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502309?articleTools=true>
717. Salama, A. K. S., Li, S. L., Macrae, E. R., Park, J. I., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., et.al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E/K mutations: Results from the molecular analysis for therapy choice (MATCH) Arm H.. Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15); , to, ISI>://WOS:000487345804592
718. Lavingia, V., Fakih, M., Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. J Gastrointest Oncol, 2016. 7(6): p. E98-e102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177579/pdf/jgo-07-06-E98.pdf>

---

**Alberta Health Service (AHS), 2019 [1].**

Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

- What are the management recommendations for adult patients with localized and potentially resectable cancers of the biliary tree or gallbladder?
- What are the management recommendations for adult patients with unresectable or metastatic cancers of the biliary tree or gallbladder?

### **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:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward.

#### LoE/GoR

- The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own recommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute of Medicine.<sup>2</sup> These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6.

**Table 5. Levels of Evidence**

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>small RCTs</li> <li>phase II RCTs</li> <li>large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospective cohort studies</li> <li>post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospective cohort studies</li> <li>case-control studies</li> <li>instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>studies without a control group</li> <li>case reports</li> <li>expert opinions</li> <li>review articles or narrative reviews</li> <li>Delphi studies</li> <li>cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)</li> </ul>

**Table 6. Strength of Recommendations**

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

#### Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in March 2010. This guideline was revised in June 2011, October 2013, October 2016, and March 2019.
- The 2019 update did not necessitate a full literature review and focused on adjuvant therapy. Recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2019 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

#### **Recommendations**

- All patients without overt metastatic disease should be referred to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist for assessment of resectability.

**Table 6.** Recommendations for the Management of Patients with Adenocarcinoma of the Gallbladder or Cholangiocarcinoma.

Stage	Recommendations
<p><b>Localized and Potentially Resectable Disease</b></p>	<p><b>Adenocarcinoma of the Gallbladder:</b><sup>1-5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If a gallbladder cancer is suspected pre-operatively, an attempt at laparoscopic resection is <b>contraindicated</b>. Refer patients to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist.</li> <li>• For patients with T<sub>1b-1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> disease identified incidentally at pathologic review of the cholecystectomy specimen, no further therapy is necessary provided an "R<sub>0</sub>" margin (microscopically negative) is achieved<sup>6-8</sup>. Resection of the laparoscopic port sites is recommended<sup>9-11</sup>.</li> <li>• When an "R<sub>0</sub>" (microscopically negative) margin is anticipated for T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> disease, a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist may consider a partial hepatectomy with periportal lymph node dissection. Consider a laparoscopy to exclude previously unrecognized peritoneal metastases before proceeding to laparotomy<sup>12</sup>. The role of radical surgery is controversial for T<sub>1b</sub> tumors.</li> </ul> <p><b>Cholangiocarcinoma:</b><sup>13-15</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment for resectability should precede instrumentation (e.g.: ERCP, PTC) and biopsy.</li> <li>• Resectability depends upon the extent of tumor within the biliary tree and hepatic parenchyma as well as the absence of invasion into the vasculature, unilateral hepatic lobar atrophy with contralateral extension of disease into the segmental bile ducts, regional lymphadenopathy, and metastatic disease.</li> <li>• For tumors that involve the confluence of the bile ducts, an "R<sub>0</sub>" resection involves excision of the tumor, regional lymphadenectomy, cholecystectomy, and (often) partial hepatectomy (possibly to include the caudate lobe).</li> <li>• When an "R<sub>0</sub>" (microscopically negative) margin is anticipated, lesions distal to the cystic duct require a pancreaticoduodenectomy.</li> </ul> <p>Multidisciplinary assessment by hepatology, radiology, and hepatobiliary surgery is crucial. Patients who are poor candidates for surgical resection may be offered locoregional therapy or other approaches.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The BILCAP trial demonstrated an improvement in overall survival (OS) in the per protocol analysis for patients randomized to 8 cycles of capecitabine versus observation after complete resection of cholangiocarcinoma or gallbladder, median OS was 53 months for Capecitabine and 36 months for Observation, HR 0.75 (95%CI 0.58- 0.97; p = 0.028). In this trial, patients with ECOG PS ≤2, were randomized 1:1 to Capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> D1-14 every 21 days, for 8 cycles) or observation [n=447, resection margins: R0 in 279 (62%) and R1 in 168 (38%); 207 (46%) were node-negative. In the intent to treat population, there was a clinically relevant improvement in OS (median OS 51 months with capecitabine versus 36 months for observation, HR 0.80, CI<sub>95%</sub> 0.63-1.04; p = 0.097). Sensitivity analyses with adjustment for nodal status, grade of disease and gender indicated HR 0.71 (95%CI 0.55 -0.92 p &lt; 0.01)<sup>16,17</sup>. The dose of capecitabine may be determined by institutional and regional practices.</li> </ul>
<p><b>Unresectable or Metastatic Disease</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offer palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life. Once resection has been deemed impossible, relieve biliary obstruction (if possible) by stent placement via either ERCP or PTC. In certain circumstances, radiotherapy or palliative surgery may be considered.</li> <li>• Tissue diagnosis is important to confirm the histology and for potential involvement in clinical trials. Patients with adenocarcinoma of the gallbladder, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma are treated similarly, although the prognosis may vary according to the subtype.</li> <li>• In patients with adequate biliary drainage, acceptable liver and kidney function, and a reasonable performance status (ECOG ≤ 2), the administration of up to eight twenty-one day cycles of Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> IV and Gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> IV on days one and eight prolongs progression-free survival from 6.5 months to 8.4 months (HR 0.72, CI<sub>95%</sub> 0.57-0.90, p = 0.003) and overall survival from 8.3 months to 11.7 months (HR 0.70, CI<sub>95%</sub> 0.54-0.89, p = 0.002) when compared to Gemcitabine alone<sup>18</sup>.</li> </ul>

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2022)  
am 01.06.2022

#	Suchfrage
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 tract"):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2017 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.06.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR



#	Suchfrage
	standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.06.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.06.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Health Service (AHS).** Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 02.06.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-010, Version 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>.
2. **Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW.** Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;163:103328.
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 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2022. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf).
4. **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, Leitlinienreport Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2022. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLm\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf).
5. **Ying J, Chen J.** Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: a comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:134-142.

- 
- [A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <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;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-300-z**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften*

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Indikation

first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Maligne biliäre Tumoren sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus.

Die Therapie beim inoperablen oder metastasierten, biliären Karzinom ist palliativ. Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten (Pat.), die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination von Cisplatin / Gemcitabin, ergänzt durch eine symptom-orientierte, supportive Therapie.

Der Standard in der Versorgung wird sich durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin verändern. Eine Zulassung für diese Immunchemotherapie in der EU liegt noch nicht vor.

Fragestellung

[REDACTED]

Stand des Wissens

Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. Sie sind hier der Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase. Maligne biliäre Tumoren sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus.

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p>
<p><b>Indikation</b></p> <p>first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)</p>
<p>Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).</p> <p>Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Unsere Ausführungen beziehen sich auf nicht-resektable und metastasierte, biliäre Karzinome.</p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p>Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand der Pat., die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors bei metastasierter Situation ist nicht empfohlen [1,2]. Das Ansprechen auf die Chemotherapie sollte mittels Bildgebung, in der Regel CT-Thorax und -Abdomen oder anderen geeigneten Schnittbildverfahren, regelmäßig überprüft werden.</p> <p>Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [1]:</p>

<b>Kontaktdaten</b>		
<i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)		
<b>Indikation</b> first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)		
<b>4.41</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>2</b>	[685]; [683]; [686]; [687]; [688]	
	Konsens	
<b>4.42</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	[685]; [683]; [686]; [687]; [688]	
	Konsens	
<b>4.44</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2022</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.	
	Starker Konsens (100%, mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten 100%)	

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p>
<p>Indikation</p> <p>first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)</p>
<p><b>Erstlinientherapie</b></p> <p>Für die palliative First-line Therapie bei europäischen Pat. ist der Behandlungsstandard durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser bislang einzigen Phase III Studie für Pat. in der Erstlinientherapie mit biliären Karzinomen (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64; <math>p &lt; 0,001</math>) gegenüber eine Gemcitabin-Monotherapie. Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin <math>1000 \text{ mg/m}^2</math> und Cisplatin <math>25 \text{ mg/m}^2</math> an den Tagen 1,8 mit Wiederholung an Tag 22 ein besonders gut verträgliches Therapieschema verwendet. So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%; <math>p=0,83</math>) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%; <math>p=0,78</math>) und Erbrechen (5,1 vs 5,5%; <math>p=0,65</math>) [3]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69, <math>p=0,139</math>) [4].</p> <p>Dreifachkombinationen werden derzeit in mehreren, randomisierten Phase-III-Studien untersucht.</p> <p>Bei Pat. mit einem reduzierten Allgemeinzustand (<math>\text{ECOG} \geq 2</math>) kann alternativ eine Gemcitabin- Monotherapie erfolgen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>Potenziell Standard-verändernd sind die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1. Sie wurde bei 685 Pat. mit fortgeschrittenen biliären Karzinomen in der Erstlinientherapie durchgeführt. Durvalumab zeigte in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin gegenüber Cisplatin/Gemcitabin eine Erhöhung der Remissionsrate (26,7 vs 18,7%), eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate nach 24 Monaten (24,9 vs 10,4%; HR 0,80; <math>p=0,021</math>) [5]. Die FDA hat diese Immunchemotherapie bereits zugelassen, die Entscheidung der EMA steht aus.</p> <p>In der Zweitlinientherapie bestehen mehrere Optionen für gezielte Therapien [6-16]. Empfohlen wird die frühzeitige Einleitung der dafür erforderlichen, molekulargenetischen Testung des Tumormaterials.</p>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p>
<p>Indikation</p> <p>first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)</p>
<p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, diese betreffen vor allem den Allgemeinzustand und das Fehlen von Kontraindikationen gegen die geplante Chemotherapie, siehe oben.</p> <p><b>Litertatur/Referenzen</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juli 2022. <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf</a></li><li>2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html</a></li><li>3. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 8. April 2010;362(14):1273–81, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa0908721</li><li>4. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103:469–474, 2010. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779</li><li>5. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. N Engl J Med June 1, 2022. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015">https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015</a></li><li>6. Verlingue L, Malka D, Allorant A et al.: Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. Eur J Cancer. 2017;87:122–30. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.013</li><li>7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:671-684, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1</li><li>8. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448">10.1056/NEJMoa1714448</a></li></ol>



<b>Kontaktdaten</b>  <i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
<b>Indikation</b>  first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC)
<ol style="list-style-type: none"><li>9. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. <i>Lancet Oncol</i> 21:271-282, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6">10.1016/S1470-2045(19)30691-6</a></li><li>10. 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. <i>Lancet Oncol</i> 21:796-807, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1">10.1016/S1470-2045(20)30157-1</a></li><li>11. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. <i>Lancet Oncol</i> 21:1234-1243, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1">10.1016/S1470-2045(20)30321-1</a></li><li>12. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al.: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. <i>Lancet Oncol</i> 22:1290-1300, 2021. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3">10.1016/S1470-2045(21)00336-3</a></li><li>13. Le DT, Durham JN, Smith KN et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. <i>Science</i> 357:409–413, 2017. DOI:<a href="https://doi.org/10.1126/science.aan6733">10.1126/science.aan6733</a></li><li>14. Kim R, Kim D, Alese O et al.: O-009A Phase II multiinstitutional study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). <i>Ann Oncol</i> 29(suppl_5). <a href="https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_5/mdy149.008/5039232">https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_5/mdy149.008/5039232</a></li><li>15. Ueno M. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase 2 KEYNOTE-158 study. <i>Annals of Oncology</i> 29 (suppl_8): viii205-viii270, 2018. DOI:<a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282">10.1093/annonc/mdy282</a></li><li>16. Bang Y, Doi T, Braud F et al.: Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (PTS) with advanced biliary tract cancer: interim results of KEYNOTE-028. <i>Eur J Cancer</i> 51:S112, 2015. DOI:<a href="https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30326-4">10.1016/S0959-8049(16)30326-4</a></li></ol>