

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 B

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	60
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	62
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	86

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Risikofaktoren des CCA.....	18
Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation von Karzinomen der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2021).....	22
Tabelle 3-C: TNM-Klassifikation von Karzinomen der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2021).....	22
Tabelle 3-D: TNM-Klassifikation von Karzinomen der perihilären Gallengänge (DGHO 2021).....	23
Tabelle 3-E: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2021).....	24
Tabelle 3-F: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2021).....	24
Tabelle 3-G: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der perihilären Gallengänge (DGHO 2021).....	24
Tabelle 3-H: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) für die Jahre 2017 – 2019 bzw. 2020 in Deutschland.....	28
Tabelle 3-I: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen des Cholangiokarzinoms	30
Tabelle 3-J: Historische und prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Cholangiokarzinoms in den Jahren 1999 bis 2028	31
Tabelle 3-K: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom.....	34
Tabelle 3-L: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	70
Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	79
Tabelle 3-N: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	80
Tabelle 3-O: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Biliäre Tumore: Einteilung von Karzinomen der Gallengänge und Abgrenzung zur Gallenblase (DGHO 2021).....	14
Abbildung 2: Einteilung und Wachstumsformen des Cholangiokarzinoms (CCA). Die CCA-Formen werden auf anatomischer Basis in intrahepatische, perihiläre und distale Karzinome eingeteilt (Vogel et al. 2014).	15
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber inkl. iCCA), Deutschland 2016-2018 (RKI 2021).....	17
Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber, inkl. iCCA), Deutschland 2017-2018. Oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM (RKI 2021).....	19
Abbildung 5: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV nach dem Leitlinienprogramm Onkologie (DGHO 2021)	21
Abbildung 6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Leber, inkl. iCCA, Deutschland 2019.....	29
Abbildung 7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C24, extrahepatische Gallenwege, Deutschland 2019.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ABDATA	Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)
AG-120	Ivosidenib
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute myeloische Leukämie
ARID1A	AT-Rich Interaction Domain 1A
ASC	Aktive Symptomkontrolle
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BAP1	BRCA1-Associated Protein-1
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - Isoform B
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care)
CCA	Cholangiokarzinom
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
dMMR	Deficient Mismatch Repair
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
F	5-Fluorouracil
FGFR1/2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-1/2 (Fibroblast growth factor receptor 1/2)
FOL	Folinsäure
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
m	Meter
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mFOLFOX	Modifiziertes FOLFOX-Regime

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
mIDH1	Mutiertes IDH1
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Fortschreitende Krankheit (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	QT Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TP53	Tumor Suppressor Gen 53
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ivosidenib (Tibsovo®) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Europäische Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2023). Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V ist demnach nicht erforderlich. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen (einschließlich Umsatzsteuer) in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht überschreitet.

Für Ivosidenib liegt im betrachteten Anwendungsgebiet die internationale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte (2:1), doppelt-verblindete Phase-3-Zulassungsstudie ClarIDHy vor. In diesem Rahmen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und der Einfluss auf die Lebensqualität von Ivosidenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo (Best Supportive Care, BSC) bei 187 Patienten mit IDH1-R132-mutiertem (nicht-resektablem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, verglichen (Agiros Pharmaceuticals, Inc. 2020; I.R.I.S. 2022).

BSC entspricht einer der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zVT benannten Therapieoptionen (G-BA 2022).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 13. April 2022 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-020). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Juni 2022 festgehalten (G-BA 2022). Der G-BA hat für den Fall des Überschreitens der Orphan-Umsatzschwelle folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt (G-BA 2022):

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA betrachtet im Rahmen einer klinischen Studie folgende Arzneimitteltherapien als geeignete Komparatoren (G-BA 2022):

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib (nur für Patienten mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder -Rearrangement)
- Best Supportive Care

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom stehen keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung und es besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Dies reflektiert sich auch in der Entscheidung der European Medicines Agency (EMA), Ivosidenib als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zuzulassen (EMA 2023; Europäische Kommission 2023). Als Zweitlinientherapie wird BSC oder eine medikamentöse Therapie empfohlen, wobei sowohl nicht molekular stratifizierte als auch molekular stratifizierte Therapieoptionen verfügbar sind. Weiterhin empfehlen die Leitlinien aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten explizit die Teilnahme an klinischen Studien (DGHO 2021).

Unter den molekular nicht stratifizierten Therapieoptionen wird das FOLFOX-Regime genannt, obwohl die Evidenz basierend auf der Studie ABC-06 eingeschränkt ist, so dass die aktuelle S3-Leitlinie lediglich eine „kann“-Empfehlung mit Evidenzgrad 0 ausspricht (AWMF 2022). In der Studie ABC-06 war eine hochselektierte Patientenpopulation nur aus dem Vereinigten Königreich eingeschlossen, deren Vorbehandlung mit einer Begrenzung der Erstlinientherapie auf sechs Monate nicht dem deutschen Therapiestandard mit einer Weiterbehandlung bis zum Progress entspricht (AWMF 2022; DGHO 2021; Lamarca et al. 2021). Das FOLFOX-Regime ist darüber hinaus im vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch hat eine G-BA-Nutzenbewertung stattgefunden. Weiterhin ist zu beachten, dass es fraglich ist, ob Patienten, die bis zum Progress mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin) vorbehandelt sind, für eine weitere platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen. Bei der Abwägung über den Einsatz einer weiteren Chemotherapie ist auch der in der Studie ABC-06 gezeigte mediane Überlebensvorteil von drei Wochen zu berücksichtigen (Lamarca et al. 2021). Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) liegen für den Vergleichsarm nicht vor, was die Interpretation des PFS des Verumarms stark einschränkt.

Die aktuelle S3-Leitlinie und Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) empfehlen eine molekulare Charakterisierung des Tumors spätestens vor der Zweitlinientherapie. Diese Empfehlung ergibt sich auch aufgrund der überwiegend moderaten Vorteile einer Chemotherapie (z. B. mit FOLFOX) und der Verfügbarkeit neuer zielgerichteter Therapien (AWMF 2022; DGHO 2021).

Als molekular stratifizierte Therapieoption für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2)-Genfusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, steht seit 2021 eine Behandlung mit Pemigatinib zur Verfügung (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023). Diese ist für die genannte Patientenpopulation auch von Leitlinien empfohlen (AWMF 2022; DGHO 2021) und vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet (G-BA 2021). Davon abzugrenzen sind Patienten, deren Tumor eine IDH1-Mutation aufweist, für die eine zielgerichtete Therapie gegen IDH1 empfohlen wird (DGHO 2021).

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA mit einer IDH1-Mutation handelt es sich um eine seltene Tumorentität mit wenigen Behandlungsmöglichkeiten. Da die Evidenz für eine Therapie mit FOLFOX wie beschrieben nicht ausreichend ist, bleibt die Empfehlung in der S3-Leitlinie offen (Empfehlungsgrad 0) (AWMF 2022), so dass FOLFOX somit nicht als regelhafte Therapie im deutschen Versorgungsalltag betrachtet wird. Eine Therapie mit Pemigatinib ist in der Zweitlinie bei Patienten mit einer FGFR2-Genfusion oder einem FGFR2-Rearrange-

ment zugelassen (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023), wird für diese Patientengruppe empfohlen sowie erstattet und hat eine positive G-BA Bewertung (AWMF 2022; DGHO 2021; G-BA 2021). Damit erfüllt Pemigatinib für Patienten mit einer FGFR2-Genfusion oder einem FGFR2-Rearrangement die Kriterien des G-BA als zVT. In der Leitlinie wird explizit eine Teilnahme an klinischen Studien empfohlen, woraus sich schließen lässt, dass es keine etablierte Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA gibt (DGHO 2021). Zu dieser Schlussfolgerung kommt auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) in seiner Begründung für die Zulassung von Ivosidenib als Arzneimittel für ein seltenes Leiden (EMA 2023). Da es sich beim Anwendungsgebiet um Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation handelt, für die es aktuell keine zugelassene zielgerichtete Therapie gibt, wurde in der ClarIDHy-Studie BSC als Komparator gewählt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation, dem geltenden Zulassungsbeschluss, medizinischen Leitlinien und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020. *AG120-C-005 A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC*

CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION CLINICAL STUDY REPORT. Data on File.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Langversion 3.0 – Juli 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Biliare Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 24.04.2023.
4. Europäische Kommission 2023. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023)3129 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
5. European Medicines Agency (EMA) 2023. *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-360526170-1417853*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG.pdf, abgerufen am: 10.12.2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-020: Ivosidenib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms. Data on File.*
8. Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten. Stand: 02/2023*. Verfügbar unter: <https://www.pemazyre.eu/de/fachinformation>, abgerufen am: 20.04.2023.
9. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) 2022. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM. Data on File.*
10. Lamarca A., Palmer D. H., Wasan H. S., Ross P. J., Ma Y. T., Arora A., Falk S., Gillmore R., Wadsley J., Patel K., Anthony A., Maraveyas A., Iveson T., Waters J. S., Hobbs C., Barber S., Ryder W. D., Ramage J., Davies L. M., Bridgewater J. A. und Valle, Juan W. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology 22 (5), S. 690–701.

11. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Cholangiokarzinom

Unter dem Begriff Cholangiokarzinom (CCA, Gallengangskarzinom) versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Kendall et al. 2019). Karzinome der Gallengänge sowie der Gallenblase werden unter dem Oberbegriff der biliären Tumore aufgeführt (vgl. Abbildung 1) (DGHO 2021).

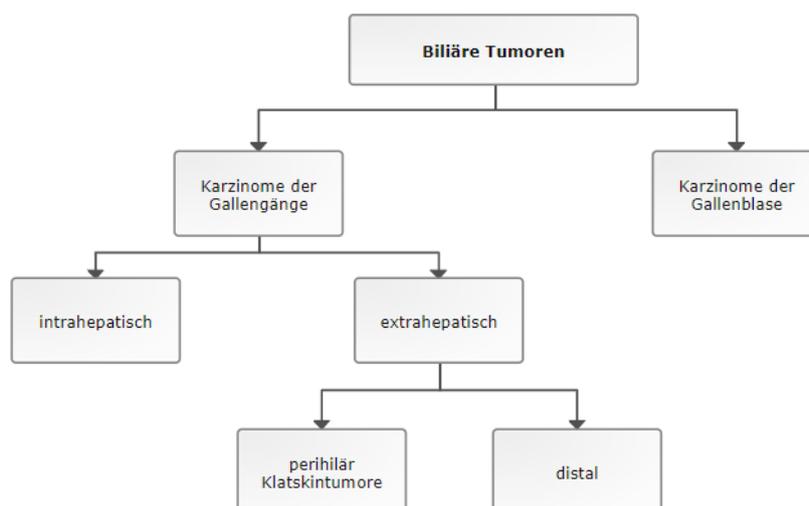


Abbildung 1: Biliäre Tumore: Einteilung von Karzinomen der Gallengänge und Abgrenzung zur Gallenblase (DGHO 2021).

Cholangiokarzinome sind epitheliale Neoplasien, die sich in den Gallengängen ausbreiten und extra- oder intrahepatisch auftreten können (DGHO 2021). Anatomisch werden Cholangiokarzinome in das intrahepatische CCA (iCCA), das perihiläre (pCCA) und das distale CCA

(dCCA) klassifiziert (Cai und Sivakumar 2022; DGHO 2021). Von diesen sind Gallenblasenkarzinome und Papillentumore anatomisch und diagnostisch abzugrenzen (Vogel et al. 2014). Die anatomischen Subtypen unterscheiden sich deutlich in Epidemiologie, Ursprung, Ätiologie, Pathogenese und Behandlung (Rizvi und Gores 2013). Das iCCA befindet sich im Innern des Leberparenchyms oberhalb der Gallengänge zweiter Ordnung, das pCCA ist zwischen den Gallengängen zweiter Ordnung und der Einmündung des Zystikus in den Hauptgallengang lokalisiert, und das dCCA ist auf den Hauptgallengang unterhalb der Einmündung des Zystikus beschränkt (vgl. Abbildung 2) (Brindley et al. 2021). Die Verteilung der Subtypen ist schwierig abzuschätzen und schwankt deutlich je nach Quelle. Etwa 10 % – 20 % der Cholangiokarzinome sind intrahepatisch, etwa 50 % – 60 % perihilär und etwa 20 % – 30 % distal (Banales et al. 2020).

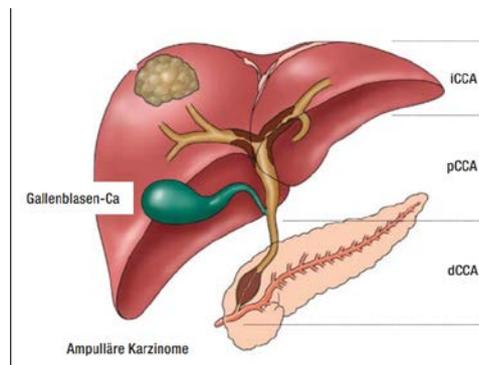


Abbildung 2: Einteilung und Wachstumsformen des Cholangiokarzinoms (CCA). Die CCA-Formen werden auf anatomischer Basis in intrahepatische, perihiläre und distale Karzinome eingeteilt (Vogel et al. 2014).

Mit jährlich ungefähr 8.000 Neuerkrankungen in Deutschland machen biliäre Tumore einen Anteil von 1,7 % an allen malignen Tumorerkrankungen aus. Der Anteil bei Männern liegt dabei bei 1,6 % und der bei Frauen bei 1,9 %. Im Jahr 2015 betrug die Inzidenz der intrahepatischen CCA insgesamt ca. 3.000, während ca. 3.400 extrahepatische CCA-Neuerkrankungen diagnostiziert wurden. Die Inzidenz der Gallenblasenmalignome betrug ca. 1.800 (DGHO 2021). Unter den Tumoren des Gallentrakts ist das Cholangiokarzinom das häufigste (Ghouri et al. 2015).

Extrazelluläre Faktoren wie proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen mit Deregulation der intrazellulären Signalübertragungswege sind an Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung beteiligt. Das CCA entwickelt sich in der Regel auf Basis von chronischer Inflammation und/oder Gallenstauung, die zur Aktivierung von intrazellulären Signalwegen führen, mit konsekutiver Zellproliferation, genetischen/epigenetischen Aberrationen und Cholangiokarzinogenese (Ghouri et al. 2015; Labib et al. 2019).

Nach derzeitigem Kenntnisstand über genomische und epigenetische Veränderungen handelt es sich bei CCA um einen sehr heterogenen Tumor. Angesichts widersprüchlicher Daten über die Molekularbiologie aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Nachweismethoden, ist der Status Quo der molekularen Veränderungen bei CCA ungenau und erfordert weitere Forschungen (Kendall et al. 2019). Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass ca. 40 %

der CCAs eine genetische Veränderung aufweisen (Carotenuto et al. 2022), die potenziell mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden könnten. Während Mutationen von IDH1/2 oder BRCA1-Associated Protein-1 (BAP1), sowie Genveränderungen und -fusionen von FGFR1/2 für iCCA charakteristisch sind (IDH1 und FGFR2 dabei am häufigsten), findet man Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) und Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) vorwiegend beim extrahepatischen CCA (eCCA). Mutationen von Tumor Suppressor Gen 53 (TP53), AT-Rich Interaction Domain 1A (ARID1A) oder Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS) treten nicht lokalisationsspezifisch auf (Czauderna et al. 2021; DGHO 2021; Pavicevic et al. 2022). Obwohl der prognostische Einfluss einer IDH1-Mutation beim (fortgeschrittenen) iCCA nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist (Rizzo et al. 2021; Salati et al. 2020), spielen IDH1-Mutationen als eine der häufigsten genetischen Veränderungen eine vielversprechende Rolle in der Ermittlung von therapeutischen Angriffspunkten für iCCA (Crispo et al. 2020).

Mutiertes IDH1 (mIDH1) führt zu einer vermehrten Bildung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG). Dadurch wird die Differenzierung hepatischer Vorläuferzellen gehemmt und die Zellproliferation gefördert (Czauderna et al. 2021; Saha et al. 2014). Ein therapeutischer Ansatz ist, die 2-HG Bildung durch einen mIDH1-Inhibitor zu blocken, um so die Hepatozytendifferenzierung wieder herzustellen. Dadurch wird das Tumorwachstum inhibiert, was sich klinisch als Krankheitsstabilisierung widerspiegelt (Abou-Alfa et al. 2020a; Aguado-Fraile et al. 2021; Saha et al. 2014; Zhu et al. 2021).

Das CCA umfasst die folgenden Kodierungen gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10): C22.1 (Intrahepatisches Gallengangskarzinom), C22 (Leber inkl. iCCA), und C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege [exkl.: Intrahepatischer Gallengang ([C22.1])). C23 umfasst die Gallenblase. In der ICD-10-Klassifikation ist zwar eine Unterscheidung zwischen iCCA und eCCA möglich, nicht jedoch zwischen pCCA und dCCA, da hierfür keine unterschiedlichen Kodierungen vorliegen (Selvadurai et al. 2021). In der 11. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-11), die im Januar 2022 eingeführt wurde, werden die Karzinome eindeutig unterschieden: so lautet der Code für iCCA 2C12.10, pCCA 2C18.0 und dCCA 2C15.0. Die neue Einteilung ermöglicht ein besseres Verständnis von CCA, um beispielsweise eine Verzerrung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu vermeiden (Cai und Sivakumar 2022). Die Einführung der 11. Revision in das deutsche Gesundheitswesen ist noch nicht umgesetzt und wird noch mehrere Jahre dauern (BfArM 2023b).

Prognose

Aufgrund der oft späten Diagnose, der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und der hohen Rezidivrate ist die Prognose der Patienten nach wie vor sehr schlecht (Czauderna et al. 2021) und der therapeutische Bedarf weiterhin groß. Dies wird anhand der 5-Jahres-Überlebensraten des deutschen Krebsregisters und Tumorregisters München deutlich. Prognosemarker für Patienten mit CCA basieren derzeit auf klinischen Faktoren wie der Tumorausdehnung, dem Vorhandensein von Metastasen, dem chirurgischen Resektionsbereich oder der histologischen Tumordifferenzierung (Pavicevic et al. 2022).

Im Datenjahr 2017/2018 liegt die absolute 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Lebertumore und Malignome der intrahepatischen Gallengänge (C22) zwischen 12 % (Frauen) und 15 % (Männer) und für Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge (C23+C24) zwischen 14 % (Frauen) und 17 % (Männer) (ZfKD 2022b, 2022c). Eine detaillierte Aufschlüsselung für das CCA liegt aufgrund der verwendeten zusammengefassten ICD-10 Codes auf Bundesebene nicht vor.

CCA tumorspezifische Auswertungen liefert das Tumorregister München für einen Diagnosezeitraum ab 2007. Für das iCCA (C22.1) liegt die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter bei 12,6 % und für das eCCA (C24) bei 21,4 % (Tumorregister München 2021a, 2022).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Datenjahr 2017/2018 zwischen 14 % (C22, Frauen) und 20 % (C23+C24, Männer), wobei die Überlebensraten bei Frauen jeweils etwas unter denen der Männer liegen (C22: Frauen 14 % und Männer 18 %; C23+C24: Frauen 17 % und Männer 20 %) (ZfKD 2022b, 2022c). Die Auswertungen des Tumorregisters München ab 2007 geben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter von 14,0 % für das iCCA (C22.1) und von 24,6 % für das eCCA (C24) an (Tumorregister München 2021a, 2022).

Wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Union for International Cancer Control (UICC) Stadium differenziert, wird deutlich, dass diese mit höherem Krankheitsstadium rapide absinkt. Im hier betrachteten Indikationsgebiet, dem Stadium IV, haben Frauen eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 1 % und Männer von 3 % (C22) (vgl. Abbildung 3), bzw. 3 % (Frauen) und 5 % (Männern) für C23+C24 (RKI 2021).

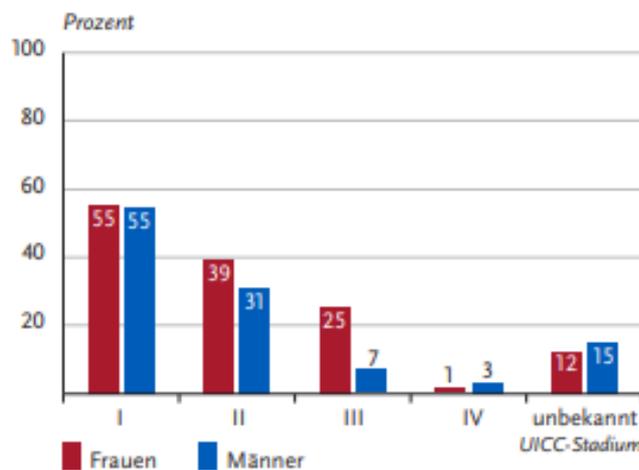


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber inkl. iCCA), Deutschland 2016-2018 (RKI 2021)

Aufgrund der schlechten Prognose und niedrigen Überlebensrate, besonders im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, ist eine frühzeitige Diagnostik wichtig. Ferner verdeutlichen diese den ausgesprochen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapien.

Ursachen und natürlicher Verlauf

Für die meisten Patienten kann keine eindeutige Ursache für die Entstehung eines CCA identifiziert werden. Häufig ist es ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren (RKI 2021).

In Deutschland gilt ein erhöhtes Lebensalter als Hauptrisikofaktor an einem biliären Karzinom zu erkranken (AWMF 2022; DGHO 2021). CCA wird mit einer Vielzahl von weiteren internen und externen Risikofaktoren in Verbindung gebracht, die sich je nach Abhängigkeit der Tumorklassifikation unterscheiden (siehe Tabelle 3-A) (AWMF 2022; DGHO 2021). Für das iCCA sind die Risikofaktoren analog zum Leberzellkarzinom hauptsächlich eine Leberzirrhose sowie Hepatitis B- oder C-Infektionen (DGHO 2021). Beim eCCA sind die wichtigsten Risikofaktoren chronische Entzündungen der Gallengänge, insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis und (andere) Strikturen der Gallengänge bei biliären Zysten und dem Caroli-Syndrom (DGHO 2021).

Tabelle 3-A: Risikofaktoren des CCA

	Risikofaktoren
CCA	Alter
	Diabetes mellitus
	Caroli-Syndrom
	Choledochuszysten
iCCA	Leberzirrhose
	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
	Hepatitis B
	Hepatitis C
	Alkohol- und Nikotinkonsum
	Adipositas
eCCA	Choledocholithiasis (Gallensteine)
	Sklerosierende Cholangitis
	Parasitäre Infektion (Süodostasien)
CCA: Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom	
Quellen: AWMF 2022; Brindley et al. 2021; DGHO 2021; Labib et al. 2019; Pavicevic et al. 2022	

Cholangiokarzinome, insbesondere iCCA, rufen im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervor. Zu den bekannten Symptomen, die jedoch häufig erst beim lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten iCCA auftreten, gehören:

- Cholangitis
- Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz
- Oberbauchschmerzen, häufig rechtsseitig

- Tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen)
- Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue
- Aszites

Das eCCA hingegen äußert sich meist frühzeitig durch eine Galleabflussstörung, was auf eine Obstruktion der Gallenwege zurückzuführen ist. Dabei kommt es häufig zu einem schmerzlosen Ikterus, der zur Diagnosestellung führt (Banales et al. 2020; DGHO 2021).

Aufgrund der meist unspezifischen und oftmals spät einsetzenden Symptomatik kommt es häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einer Diagnosestellung. Dies hat zur Folge, dass die Krankheit bei den betroffenen Patienten oft innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt, was sich in der ungünstigen Überlebensprognose widerspiegelt (vgl. Prognose).

Diagnostik

Die meisten Patienten befinden sich bei Vorstellung des Tumors bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (vgl. Abbildung 4). Dabei wäre die Diagnose zu einem frühen Zeitpunkt für eine noch mögliche kurative Therapie entscheidend. Die Diagnose von CCA im Frühstadium ist jedoch eine Herausforderung, da die Erkrankung zu Beginn häufig asymptomatisch verläuft und die anatomische Lage schwer zugänglich ist (Rizvi et al. 2018).

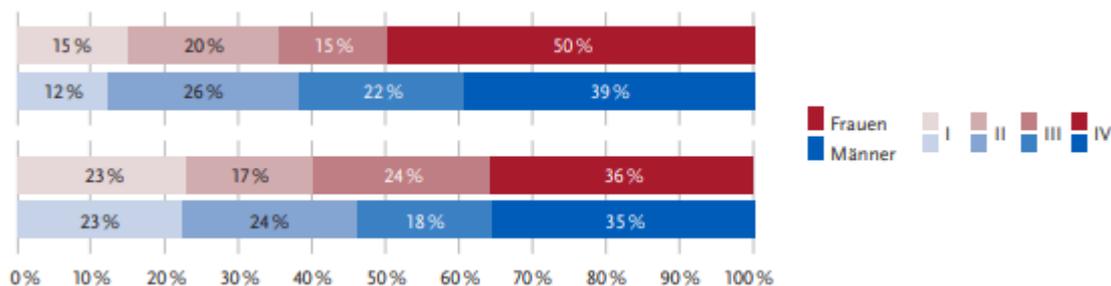


Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber, inkl. iCCA), Deutschland 2017-2018. Oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM (RKI 2021)

Die Diagnosestellung eines CCA umfasst mehrere Verfahren. Methode der ersten Wahl ist eine nicht invasive, kontrastmittelgestützte Schnittbilddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und / oder Computertomographie (CT) zur räumlichen Darstellung der Gallenwege, da diese häufig die Abklärung eines klinischen Verdachts sowie Staging bzw. Ausbreitungsdiagnostik ermöglicht. Eine invasive Diagnostik mittels endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endoskopischer Ultraschalluntersuchung mit Feinnadelaspirationszytologie war bisher nur bei nicht eindeutigen Fällen oder bei Patienten mit Cholestase oder Cholangitis Standard (DGHO 2021). Angesichts der erweiterten Behandlungsmöglichkeiten wird jedoch zunehmend vor jeder nicht-chirurgischen Therapie eine histologische und molekularbiologische Diagnostik erfolgen (Vogel et al. 2023).

Bei operablen Tumoren sollte die Leberfunktion in Abhängigkeit vom Tumorausmaß und den jeweiligen Vorerkrankungen abgeklärt werden. Für eine partielle Hepatektomie eines intrahe-

patischen CCAs, ist dies zwingend notwendig. Bei inoperablen intra- und extrahepatischen CCAs ist eine histologische Sicherung vor der Therapieeinleitung obligat, wobei das hierbei gewonnene Gewebe in der Regel zusätzlich auch für eventuelle weiterführende, z. B. molekularpathologische Untersuchungen ausreichend sein sollte und hierfür bei Bedarf einzusetzen ist (AWMF 2022; DGHO 2021). Die Leitlinien empfehlen bei fortgeschrittener Krankheit vor Therapiebeginn eine molekulare Charakterisierung des Tumor (AWMF 2022; DGHO 2021; Vogel et al. 2023). Die Wichtigkeit einer molekularpathologischen Tumorcharakterisierung wird außerdem dadurch hervorgehoben, dass nach aktuellem Kenntnisstand bis zu 40 % der CCA-Patienten eine genomische Veränderung ausweisen, die potenziell mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden könnten (Carotenuto et al. 2022).

Therapie

Eine vollständige chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist derzeit der einzig kurative Therapieansatz, weshalb eine möglichst frühzeitige Diagnose entscheidend ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann je nach Stadium, Patientenauswahl und Resektionsergebnis bei 20 – 50 % (DGHO 2021). Die potenziell chirurgisch-kurative Therapie kommt jedoch nur für eine Minderheit der CCA-Patienten in Frage und selbst diese erleiden leider häufig ein Rezidiv (Blechacz 2017; Choi et al. 2018; Kim et al. 2017; Song et al. 2011).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, das mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt worden ist, gibt es keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Besonders bei Patienten mit Fernmetastasen ist die Prognose sehr ungünstig und die Krankheit führt oft schnell zum Tod. Ziel der palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern (DGHO 2021).

Als Erstlinientherapie eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA ist bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin Standard. Als zusätzliche Therapieoption ist Durvalumab plus Gemcitabin und Cisplatin verfügbar (AstraZeneca GmbH 2023). Bei reduziertem Allgemeinzustand wird Best Supportive Care (BSC) oder eine Monotherapie mit Gemcitabin empfohlen und bei einer eingeschränkten Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden (AWMF 2022; DGHO 2021). Nach einem Nicht-Ansprechen, Progress oder Nebenwirkungen kommt entweder der Therapiewechsel auf eine molekular stratifizierte oder eine nicht molekular stratifizierte Therapie in Frage, oder die Symptomlinderung mit BSC (siehe Abbildung 5).

Die Leitlinien nennen FOLFOX, Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluoropyrimidin als mögliche nicht molekular stratifizierte Zweitlinientherapie (AWMF 2022; DGHO 2021). Die Behandlung mit FOLFOX, Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Irinotecan ist dabei im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen. Bei reduziertem Allgemeinzustand wird BSC empfohlen.

Demgegenüber empfehlen die Leitlinien bei entsprechend diagnostizierter Mutation explizit den Umstieg auf eine molekular stratifizierte Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung von FGFR2-Genfusionen / -Rearrangement [empfohlene Therapie: Pemigatinib], Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Alterationen [empfohlene Therapieoptionen: Entrectinib

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

oder Larotrectinib] und IDH1-Mutationen [empfohlene Therapie: Ivosidenib]. Für weitere Mutationen laufen derzeit klinische Studien. Zudem empfehlen die Leitlinien die Teilnahme an klinischen Studien, was den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an Therapieoptionen verdeutlicht (DGHO 2021).

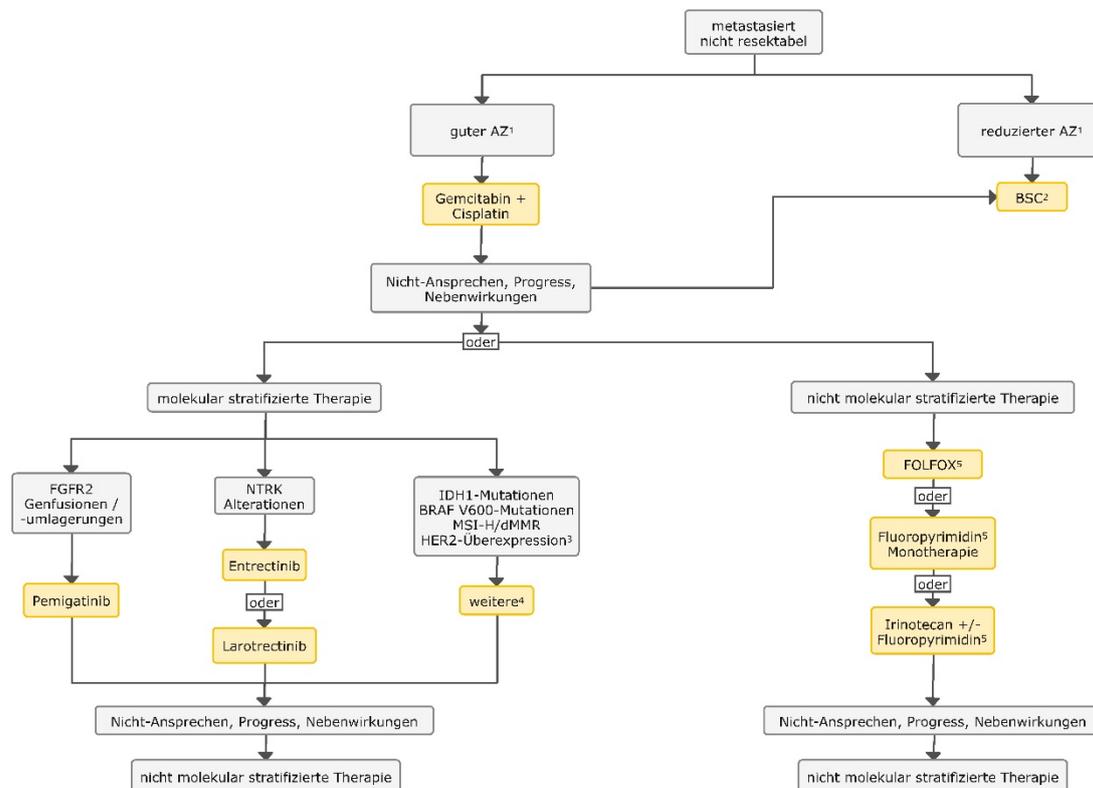


Abbildung 5: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV nach dem Leitlinienprogramm Onkologie (DGHO 2021)

Die kürzlich aktualisierte European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie empfiehlt Ivosidenib für die Behandlung von CCA bei Patienten mit IDH1-Mutationen bei Progression nach systemischer Erstlinientherapie (Vogel et al. 2023). Nach dem ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) (1=niedrigste – 5=höchste), der die Entscheidungsfindung in Bezug auf den Wert von Krebstherapien widerspiegeln soll, hat Ivosidenib einen Score von 3 im Vergleich zu FOLFOX, das einen Score von 1 hat (ESMO 2023a, 2023b). Auch beim ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) Score, welcher die Interpretation klinisch relevanter Genomikdaten beinhaltet, zeigt Ivosidenib einen ESCAT Evidence Tier I-A Score, welcher aussagt, dass die Therapie eine klinisch bedeutsame Verbesserung eines Überlebensendpunkts zeigt und die Therapie als Standardbehandlung gilt (Mateo et al. 2018; Vogel et al. 2023).

Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, existiert zurzeit neben Ivosidenib keine spezifische Behandlungsoption und Ivosidenib ist in diesem Anwendungsgebiet das einzig zugelassene Medikament.

Klassifikation und Einteilung nach Stadien

Das Cholangiokarzinom wird je nach Lokalisation sowie klinisch und histopathologisch bestimmter Ausdehnung des Tumors in verschiedene Stadien eingeteilt, auf Grundlage der sogenannten Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation (UICC, 8. Auflage). In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein (siehe Tabelle 3-B, Tabelle 3-C und Tabelle 3-D) (DGHO 2021).

Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation von Karzinomen der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2021)

Klassifikation	Tumor
Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (iCCA)	
T	Primärtumor
	Tis
	T1a
	T1b
	T2
	T3
	T4
N	Regionäre Lymphknoten
	N0
	N1
M	Fernmetastasen
	M0
	M1
cm: Zentimeter; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; TNM: Tumor-Node-Metastasis	

Tabelle 3-C: TNM-Klassifikation von Karzinomen der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2021)

Klassifikation	Tumor
Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (dCCA)	
T	Primärtumor
	Tis
	T1
	T2
	T3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Klassifikation		Tumor
	T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
dCCA: Distales Cholangiokarzinom; mm: Millimeter TNM: Tumor-Node-Metastasis		

Tabelle 3-D: TNM-Klassifikation von Karzinomen der perihilären Gallengänge (DGHO 2021)

Klassifikation		Tumor
Karzinome der perihilären Gallengänge (pCCA)		
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht.
	T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
	T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
	T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
	T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
pCCA: Perihiläres Cholangiokarzinom; TNM: Tumor-Node-Metastasis		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) eine Stadieneinteilung des Cholangiokarzinoms eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Prognoseerstellung und Planung der Therapie verwendet. Es wird zwischen den einzelnen Tumor-Subtypen (iCCA; dCCA, pCCA) unterschieden (siehe Tabelle 3-E, Tabelle 3-F und Tabelle 3-G) (DGHO 2021).

Tabelle 3-E: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2021)

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
UICC: Union for International Cancer Control			

Tabelle 3-F: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2021)

Stadium	T	N	M
Ia	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
IIIb	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
UICC: Union for International Cancer Control			

Tabelle 3-G: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der perihilären Gallengänge (DGHO 2021)

Stadium	T	N	M
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Stadium	T	N	M
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
IVa	Jedes T	N2	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

UICC: Union for International Cancer Control

Charakterisierung der Zielpopulation

Ivosidenib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Liegt beim CCA eine IDH1-Mutation vor, so tritt diese in nahezu allen Fällen am Rest 132 des Enzyms auf. Durch eine Punktmutation kommt es zu einer Aminosäuresubstitution von Arginin, häufig zu Cystein (R132C), seltener zu Leucin (R132L) und Glycin (R132G) (Kendre et al. 2023; Lapin et al. 2022; Makawita et al. 2021; Vogel et al. 2023). Die Zielpopulation von Ivosidenib besteht folglich aus allen Patienten, die an einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind und die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ivosidenib hat am 21. März 2018 die Orphan-Designation der europäischen Arzneimittel Behörde erhalten, die mit der Zulassung bestätigt wurde (EMA 2023; Europäische Kommission 2021, 2023). Kriterium dafür ist unter anderem, dass es noch keine zufriedenstellende Therapie für das betreffende seltene Leiden gibt (BfArM 2023a). CCA ist geprägt von einer hohen Sterblichkeit und die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim iCCA (C22.1) unabhängig vom Geschlecht bei 12,6 % und beim eCCA (C24) bei 21,4 % (Tumorregister München 2021a, 2022). Der therapeutische Bedarf an eine wirksame, zielgerichtete Therapie ist damit erheblich (DGHO 2021).

Ivosidenib ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit IDH1-R132 mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Bislange gibt es für diese Patientenpopulation keine spezifische, zugelassene Therapieoption. Die schnelle Aufnahme von Ivosidenib in wichtige Leitlinien wie der

deutschen S3-Leitlinie, DGHO und ESMO zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation.

CCA kann nur durch eine vollständige chirurgische Resektion des Tumorgewebes kurativ behandelt werden. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA bestehen keine Heilungschancen und das therapeutische Ziel ist eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit.

Aufgrund der wenigen verfügbaren Therapieoptionen wird das FOLFOX-Regime als Zweitlinientherapieoption trotz fehlender Zulassung genannt (AWMF 2022; DGHO 2021). Das FOLFOX-Regime ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Außerdem ist zu beachten, dass es fraglich ist, ob Patienten, die bis zum Progress mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin) vorbehandelt sind, für eine weitere platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen. Des Weiteren werden als nicht stratifizierte Therapieoptionen Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluoropyrimidin aufgezählt (DGHO 2021).

Für Patienten, die eine therapeutisch relevante genetische Veränderung des CCA aufweisen, wird eine zielgerichtete Zweitlinientherapie explizit einer molekular ungerichteten Behandlung vorgezogen (AWMF 2022; DGHO 2021). Für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-Mutation, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt wurden, wird Ivosidenib empfohlen. Als molekular stratifizierte Therapieoptionen stehen Pemigatinib (für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement) oder die tumoragnostisch für Patienten mit NTRK-Alterationen zugelassenen Wirkstoffe Entrectinib und Larotrectinib zur Verfügung. Ebenso kommen gezielte Arzneimittel bei BRAF V600-Mutationen, MSI-H/dMMR und HER2-Überexpressionen Off-Label zum Einsatz (DGHO 2021).

Die Leitlinienempfehlung an klinischen Studien teilzunehmen verdeutlicht zudem, dass die wenigen Therapieoptionen nicht ausreichend sind (DGHO 2021).

Die verfügbaren Therapien zeigen bisher eine begrenzte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Leitliniennennung von FOLFOX beruht auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie ABC-06, in der bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) von 0,9 Monaten mit einem modifizierten FOLFOX-Regime (mFOLFOX) im Vergleich mit einer aktiven Symptomkontrolle (ASC) gezeigt wurde (6,2 vs. 5,3 Monate; Hazard Ratio (HR) = 0,69 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,50 – 0,97]) (Lamarca et al. 2021). Die DGHO-Leitlinie konstatiert jedoch, dass die Ergebnisse der Studie nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da die vorhergehende Therapielinie nicht wie in Deutschland bis zum Progress oder bis zur Unverträglichkeit, sondern entsprechend der Empfehlung im Vereinigten Königreich mit maximal 8 Zyklen Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinie und maximal 12 Zyklen FOLFOX in der Zweitlinie durchgeführt wurde (AWMF 2022; DGHO 2021).

Für Patienten mit einer FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement ist die molekular stratifizierte Therapie Pemigatinib zugelassen und von den Leitlinien als Zweitlinientherapie empfohlen. Für Pemigatinib liegen die Ergebnisse der nicht kontrollierten, einarmigen Phase-2-Studie FIGHT-202 vor, bei der eine objektive Ansprechrates von 35,5 % (38 von 107 Patienten) erreicht

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

werden konnte. 35 Patienten erreichten eine partielle und 3 Patienten eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 21,1 Monaten bei Patienten mit FGFR2-Genfusion / -Rearrangement (n = 107) (Abou-Alfa et al. 2020b; AWMF 2022; DGHO 2021).

Die Empfehlung zu Ivosidenib basiert auf der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ClarIDHy, in die Patienten mit fortgeschrittenem CCA und einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen sind, bei denen eine Krankheitsprogression nach maximal zwei vorherigen Therapieregimen für fortgeschrittene Krankheitsstadien eingetreten ist.

In der Intention-to-Treat-Population wurde eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit einem medianen PFS von 2,7 Monaten im Ivosidenib-Arm im Vergleich zu einem medianen PFS von 1,4 Monaten im Placebo-Arm (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,25 – 0,54], p-Wert: <0,0001) festgestellt (Abou-Alfa et al. 2020a). Ebenso wurde für den Datenschnitt vom 31.05.2020 ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 10,3 Monaten (95 % KI 7,8 – 12,4) für die Ivosidenib-Gruppe gegenüber 7,5 Monaten (95 % KI 4,8 – 11,1) für die Placebo-Gruppe (HR 0,79 [95 % KI 0,56 – 1,12], p-Wert: 0,09) beobachtet (Zhu et al. 2021). Das patientenzentrierte Studiendesign der Studie ClarIDHy erlaubte es Patienten aus der Placebo-Gruppe nach bestätigtem Progress zu einer Ivosidenib-Behandlung zu wechseln. Von den 61 Probanden, die auf Placebo randomisiert worden waren, machten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 bzw. 21.06.2021 43 Patienten (70,5 %) davon Gebrauch (I.R.I.S. 2022; Zhu et al. 2021). Um die daraus entstandene Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu korrigieren, wurde die präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode angewandt (eine ausführliche Erklärung der statistischen Methodik ist im Modul 4 gegeben). Nach Anwendung des RPSFT-Modells ergab zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das mediane OS für die Patienten in der Placebo-Gruppe 5,1 Monate (95 % KI 3,8 – 7,6), mit einer HR von 0,49 [95 % KI 0,34 – 0,70] und p-Wert: <0,001 (Zhu et al. 2021). Ivosidenib verdoppelt damit signifikant die mediane Überlebensdauer der CCA-Patienten mit IDH1-R132-Mutation bei gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Des Weiteren liegen mit der ClarIDHy-Studie erstmals Ergebnisse einer Phase-3-Studie speziell für IDH1-R132-mutierte CCA-Patienten vor und diese zeigen eine bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Indikation. Ivosidenib deckt damit den bisher fehlenden therapeutischen Bedarf für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Cholangiokarzinoms in Deutschland werden die Daten des Robert Koch-Institut (RKI) aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die Jahre 1999 bis 2019 bzw. 2020 herangezogen (RKI 2021; ZfKD 2022a, 2022b, 2022c, 2022d). In Tabelle 3-H werden die Angaben zu wichtigen epidemiologischen Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. der Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) dargestellt.

Tabelle 3-H: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) für die Jahre 2017 – 2019 bzw. 2020 in Deutschland

	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Leber (C22)						
Neuerkrankungen	2.950	6.352	2.837	6.843	2.953	6.510
rohe Neuerkrankungsrate ¹	7,0	15,6	6,8	16,7	7,0	15,9
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	3,7	9,8	3,5	10,5	3,6	9,8
Extrahepatische Gallenwege (C24)						
Neuerkrankungen	1.788	2.012	1.618	1.959	1.604	2.052
rohe Neuerkrankungsrate ¹	4,3	4,9	3,9	4,8	3,8	5,0
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	2,0	3,0	1,8	2,9	1,8	3,0
	2018		2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Mortalität						
Leber (C22)						
Sterbefälle	2.689	5.301	2.649	5.519	2.781	5.676
rohe Sterberate ¹	6,4	13,0	6,3	13,5	6,6	13,8
standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,0	7,7	3,0	7,9	3,1	8,0
Extrahepatische Gallenwege (C24)						
Sterbefälle	1.239	1.334	1.249	1.363	1.320	1.422
rohe Sterberate ¹	2,9	3,3	3,0	3,3	3,3	3,5
standardisierte Sterberate ^{1,2}	1,3	1,9	1,3	1,9	1,4	1,9
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz und Überlebensraten						
Leber (C22)						
Prävalenz (2019)	4.099	9.499	5.843	12.480	7.441	15.805

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

absolute Überlebensrate (2017 – 2018) ³	12 (7 – 18)	15 (13 – 20)	9 (4 – 14)	7 (6 – 11)	–	–
relative Überlebensrate (2017 – 2018) ³	14 (8 – 21)	18 (16 – 24)	12 (5 – 21)	11 (9 – 15)	–	–
Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24)						
Prävalenz (2019)	3.765	3.829	6.065	5.457	9.502	7.567
absolute Überlebensrate (2017 – 2018) ³	14 (9 – 16)	17 (15 – 19)	11 (7 – 12)	11 (10 – 15)	–	–
relative Überlebensrate (2017 – 2018) ³	17 (11 – 20)	20 (18 – 24)	17 (11 – 20)	17 (15 – 24)	–	–
1: je 100.000 Personen						
2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung						
3: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quelle: RKI 2021; ZfKD 2022a, 2022b, 2022c						

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei Tumorerkrankungen der Leber, inkl. iCCA (C22) und der Gallenblase und der Gallenwege (C23 und C24)

In beiden Krankheitsbildern zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei Männer insbesondere bei Lebertumoren häufiger betroffen sind (vgl. Abbildung 6). Beim eCCA ist ebenso die altersspezifische Neuerkrankungsrate bei Männern etwas höher als bei Frauen (siehe Abbildung 7). In Bezug auf das iCCA ist der Anteil an Frauen mit dieser Histologie größer als bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 bei über 70 Jahren, wobei es bei Männern etwas unter dem der Frauen liegt. Die allgemeine Überlebensprognose ist bei beiden Geschlechtern ungünstig (RKI 2021).

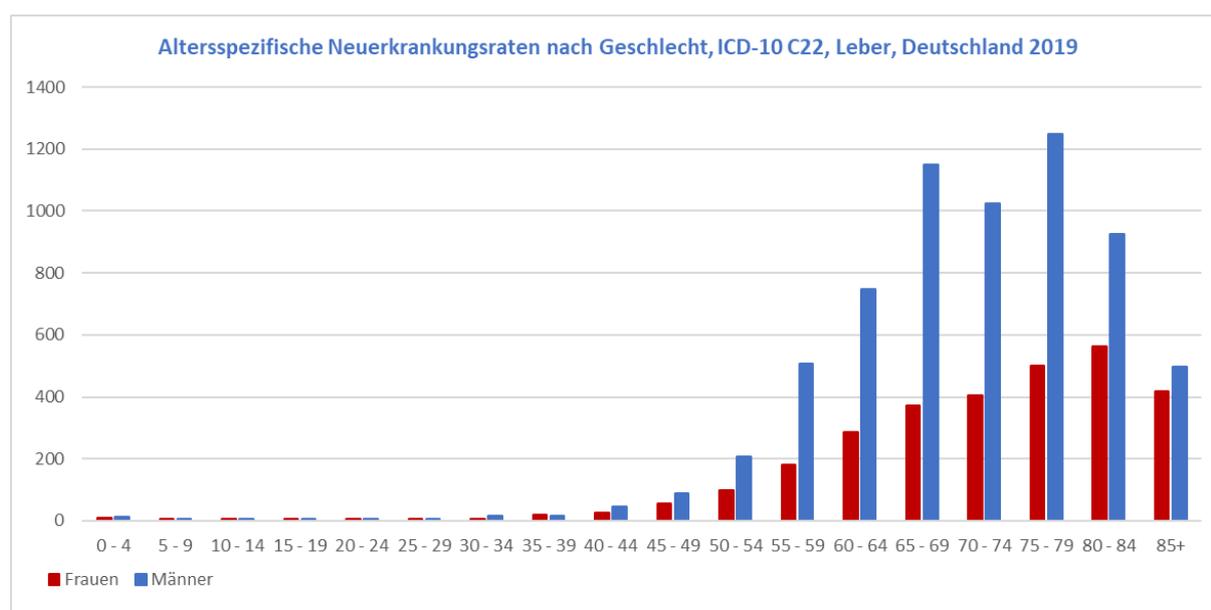


Abbildung 6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Leber, inkl. iCCA, Deutschland 2019

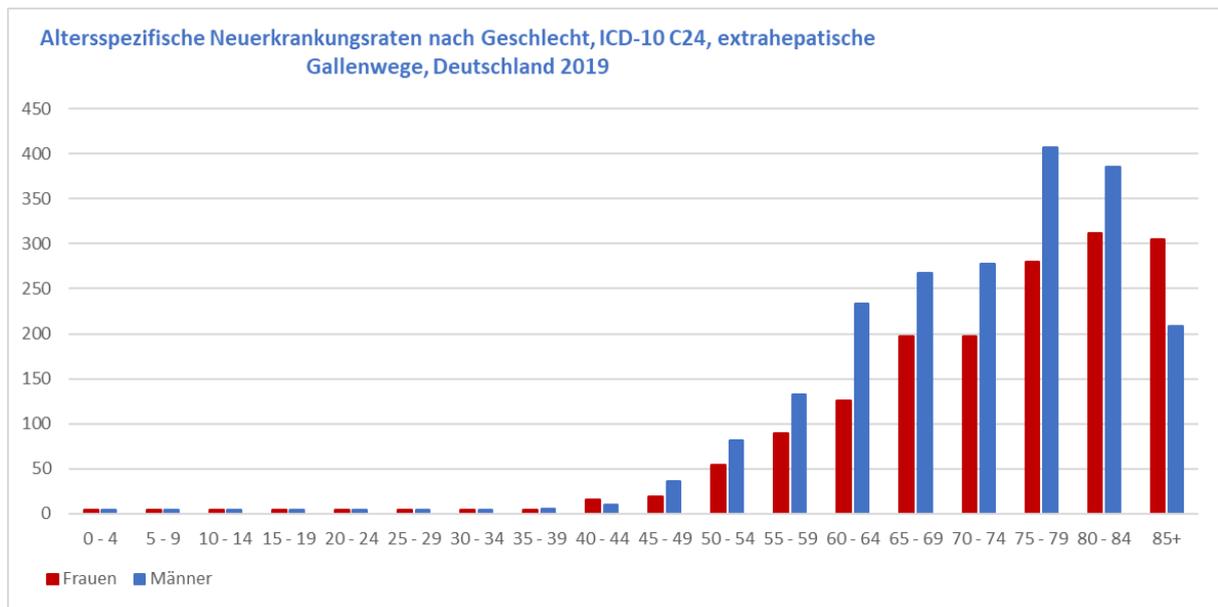


Abbildung 7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C24, extrahepatische Gallenwege, Deutschland 2019

Geschätzte Inzidenz des Cholangiokarzinoms in Deutschland

Es liegen keine aktuellen Primärdaten zur Inzidenz des Cholangiokarzinoms in Deutschland vor. Für das Jahr 2019 verzeichnete das ZfKD in Deutschland insgesamt 9.463 Neuerkrankungen der Leber (C22, 2.953 Frauen und 6.510 Männer). Der Anteil der intrahepatischen Gallengangskarzinome wird auf 26 % (27 % bei Frauen und 17 % bei Männern) geschätzt (ZfKD 2022d). Damit ergibt sich eine geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für das iCCA je nach Schätzung von 2.460 bzw. 1.904 (797 Frauen und 1.107 Männer).

Für das Jahr 2019 verzeichnete das ZfKD außerdem insgesamt 3.656 Neuerkrankungen der extrahepatischen Gallenwege (C24, 1.604 Frauen und 2.052 Männer) (siehe Tabelle 3-H).

Das Tumorregister München gibt Daten für den oberbayerischen Einzugsbereich über einen Zeitraum von mehr als zwanzig Jahren an. Für das Jahr 2020 berichtet es von 57 Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C22.1 und von 129 Neuerkrankungen mit dem Code C24 (Tumorregister München 2021a, 2021b; Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen des Cholangiokarzinoms

Register	Robert Koch-Institut	Tumorregister München
Erhebungszeitraum	2019	2020
Population	83,17 Millionen	4,95 Millionen
Geschätzte Anzahl der Patienten mit Cholangiokarzinom	iCCA: 1.904 – 2.460 eCCA: 3.656 CCA: 5.560 – 6.116	iCCA (C22.1): 57 eCCA (C24.-, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9): 129 CCA: 186
CCA: Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; RKI: Robert Koch-Institut		
Quellen: Destatis 2022; RKI 2021; Tumorregister München 2021a, 2021b; ZfKD 2022a, 2022b, 2022c, 2022d		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sowohl in Deutschland als auch in den Ländern der westlichen Hemisphäre steigt die Inzidenz des Cholangiokarzinoms an (Vogel et al. 2014).

Die nachfolgende Prognose der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten 5 Jahre basiert auf einer Extrapolation der derzeit verfügbaren Daten des ZfKD für die Jahre 1999 bis 2019 für die Inzidenz und 2004 bis 2019 für die Prävalenz (ZfKD 2022a, 2022b, 2022c). Der Anteil der intrahepatischen Gallengangskarzinome an den Leberkarzinomen wird als 26 % an der Diagnose C22 angegeben. Für Tumore der Gallenwege außerhalb der Leber wird – wenn verfügbar – die Diagnose C24 herangezogen. Falls die Angaben für C23 und C24 nur zusammen vorliegen, wird ein Anteil von 73 % angenommen. Es wird ebenfalls angenommen, dass sich die Entwicklung mit derselben durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate fortsetzt, wie im jeweiligen Bezugszeitraum beobachtet.

Tabelle 3-J: Historische und prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Cholangiokarzinoms in den Jahren 1999 bis 2028

	Jahr	Inzidenz			5-Jahres-Prävalenz		
		26 % an C22	C24	Gesamt	26 % an C22	73 % an C23 und C24	Gesamt
Historische Daten des ZfKD	1999	1.467	2.852	4.319	n. v.	n. v.	n. v.
	2000	1.548	2.672	4.220	n. v.	n. v.	n. v.
	2001	1.666	3.141	4.807	n. v.	n. v.	n. v.
	2002	1.599	3.364	4.963	n. v.	n. v.	n. v.
	2003	1.773	3.141	4.914	n. v.	n. v.	n. v.
	2004	1.787	3.145	4.932	1.688	4.541	6.229
	2005	1.860	3.114	4.974	1.784	4.560	6.344
	2006	1.892	3.613	5.505	1.902	4.815	6.717
	2007	2.049	3.454	5.503	2.105	4.865	6.970
	2008	2.134	3.511	5.645	2.275	5.171	7.446
	2009	2.134	3.582	5.716	2.422	5.360	7.782
	2010	2.186	3.237	5.423	2.578	5.502	8.080
	2011	2.249	3.656	5.905	2.747	5.758	8.505
	2012	2.302	3.402	5.704	2.847	5.763	8.610
	2013	2.325	3.746	6.071	2.996	5.974	8.970
	2014	2.465	3.649	6.114	3.213	6.079	9.292
	2015	2.434	3.739	6.173	3.370	6.216	9.586
2016	2.524	3.632	6.156	3.492	6.173	9.665	
2017	2.419	3.800	6.219	3.574	6.079	9.653	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Jahr	Inzidenz			5-Jahres-Prävalenz		
		26 % an C22	C24	Gesamt	26 % an C22	73 % an C23 und C24	Gesamt
	2018	2.517	3.577	6.094	3.607	5.677	9.284
	2019	2.460	3.656	6.116	3.535	5.544	9.079
Prognose (eigene Berechnung)	2020	2.524	3.702	6.226	3.714	5.618	9.332
	2021	2.591	3.748	6.339	3.901	5.694	9.595
	2022	2.658	3.795	6.453	4.098	5.770	9.868
	2023	2.728	3.842	6.570	4.305	5.847	10.152
	2024	2.799	3.890	6.689	4.523	5.925	10.448
	2025	2.873	3.939	6.812	4.751	6.005	10.756
	2026	2.948	3.988	6.936	4.991	6.085	11.076
	2027	3.025	4.038	7.063	5.243	6.167	11.410
	2028	3.104	4.088	7.192	5.508	6.249	11.757

ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quellen: ZfKD 2022a, 2022b, 2022c

Für das Jahr 2023 werden 6.570 Neuerkrankungen (2.728 iCCA und 3.842 eCCA) sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 10.152 Erkrankten (4.305 iCCA und 5.847 eCCA) prognostiziert. Für das Jahr 2028 wird eine Inzidenz von 7.192 Neuerkrankungen (3.104 iCCA und 4.088 eCCA) sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 11.757 Erkrankten (5.508 iCCA und 6.249 eCCA) erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivosidenib (Tibsovo®)	88 – 176	78 – 155
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: GKV-Spitzenverband 2023		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ivosidenib wird angewandt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023).

Die in Tabelle 3-1 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der für das Jahr 2023 geschätzten CCA-Patienten (6.570 [2.728 iCCA und 3.842 eCCA], siehe Tabelle 3-K) wie folgt hergeleitet.

1. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose

Laut Literatur liegt der Anteil der Patienten mit nicht-resektabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose bei etwa zwei Drittel (Liao et al. 2021). Unter Berücksichtigung der Daten des ZfKD zur Anzahl der Patienten mit einem iCCA bzw. eCCA ergibt sich eine Schätzung von 4.380 (davon 1.819 iCCA und 2.561 eCCA).

2. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten mit nicht lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose mit Rezidiv und Eignung für eine Erstlinienchemotherapie

Von dem etwa einen Drittel der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine resektable Erkrankung vorliegt (Liao et al. 2021), erleiden 49 % – 64 % der iCCA-Patienten (Blechacz 2017) und 25,8 % – 41 % der eCCA-Patienten (Choi et al. 2018; Ghouri et al. 2015; Kim et al. 2017; Song et al. 2011) ein Rezidiv und sind für eine Erstlinienchemotherapie geeignet. Damit ergibt sich eine Schätzung von 776 – 1.107 (davon 446 – 582 iCCA und 330 – 525 eCCA).

3. Herleitung der Anzahl der CCA-Patienten, die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind

Aus 1. und 2. ergibt sich die Gesamtzahl der CCA-Patienten, die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind als 5.156 – 5.487 (davon 2.265 – 2.401 iCCA und 2.891 – 3.086 eCCA).

4. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten, die nach einer Erstlinienchemotherapie für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen

Laut Literatur kommen zwischen 25 – 47 % der CCA-Patienten nach einer Erstlinienchemotherapie für eine Zweitlinientherapie in Frage (Fornaro et al. 2015; Takahara et al. 2018; Walter et al. 2013). Damit ergibt sich eine Schätzung von 1.289 – 2.578 (davon 566 – 1.128 iCCA und 723 – 1.450 eCCA) Patienten.

5. Herleitung der CCA-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen und eine IDH1-R132-Mutation aufweisen

Laut verschiedener Angaben in der Literatur können IDH1-R132-Mutationen bei etwa 13 – 20 % der Patienten mit iCCA und bei etwa 1 % der Patienten mit eCCA nachgewiesen werden (Aguado-Fraile et al. 2021; Boscoe et al. 2019; Rizzo et al. 2021). In einer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2022 wurden die Datensätze eines großen und damit für die Indikation repräsentativen Patientenkollektivs von insgesamt mehr als 6.000 Patienten mit einem iCCA ausgewertet. Dabei konnte gezeigt werden, dass 14,3 % der Patienten mit iCCA eine IDH1-R132-Mutation aufweisen (Kendre et al. 2023). Daten des Universitätsklinikums Frankfurt stützen diesen Wert. Durch eine retrospektiv durchgeführte molekularpathologische Untersuchung konnte bei 14,5 % der 75 iCCA Patienten eine IDH1-Mutation nachgewiesen werden (Kinzler et al. 2023). Damit ergibt sich eine Schätzung von 88 – 176 (davon 81 – 161 iCCA und 7 – 15 eCCA) Patienten in der Zielpopulation.

6. Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten, die an einem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind und deren Erkrankung nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist

Laut Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands sind 88,33 % der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert (GKV-Spitzenverband 2023). Damit ergibt sich eine Schätzung von 78 – 155 (davon 72 – 142 iCCA und 6 – 13 eCCA) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-K: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom

	iCCA (26 % an C22)	eCCA (C24)	Gesamt
Geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2023 [1]	2.728	3.842	6.570
Anteil mit nicht-resektabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose [2]	Zwei Drittel		
Geschätzte Zahl der Patienten mit nicht-resektabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose [3]	1.819	2.561	4.380

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	iCCA (26 % an C22)	eCCA (C24)	Gesamt
Anteil der Patienten mit resektabler Erkrankung bei Erstdiagnose Davon mit Rezidiv und Eignung für eine Erstlinienchemotherapie	Ein Drittel [4] 49 % – 64 % [5]	Ein Drittel [4] 25,8 % – 41 % [6]	
Anzahl der Patienten mit resektabler Erkrankung bei Erstdiagnose mit Rezidiv und Eignung für eine Erstlinienchemotherapie [7]	446 – 582	330 – 582	776 – 1.107
Anzahl der Patienten die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind [8]	2.265 – 2.401	2.891 – 3.086	5.156 – 5.487
Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind [9]	25 % – 47 %		
Anzahl der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind	566 – 1.128	726 – 1.450	1.289 – 2.578
Anteil der Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation	14,3 % [10]	1 % [11]	
Anzahl der Patienten mit nicht-resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	81 – 161	7 – 15	88 – 176
Anteil der Patienten in der GKV [12]	88,33 %		
Anzahl der GKV-Patienten	72 – 142	6 – 13	78 – 155
<p>[1] eigene Berechnung für 2023 auf Basis von ZfKD 2022a, 2022b, 2022c; [2]: Liao et al. 2021; [3] = [1] × [2]; [4]: Liao et al. 2021; [5]: Blechacz 2017; [6]: Choi et al. 2018; Kim et al. 2017; Song et al. 2011; [7] = [1] × [4] × [5]; [8] = [3] + [7]; [9]: Fornaro et al. 2015; Takahara et al. 2018; Walter et al. 2013; [10]: Kendre et al. 2023; [11]: Boscoe et al. 2019; [12]: GKV-Spitzenverband 2023</p> <p>eCCA: Extrahepatisches Cholangiokarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: Blechacz 2017; Boscoe et al. 2019; Choi et al. 2018; Fornaro et al. 2015; GKV-Spitzenverband 2023; Kendre et al. 2023; Kim et al. 2017; Liao et al. 2021; Song et al. 2011; Takahara et al. 2018; Walter et al. 2013; ZfKD 2022a, 2022b, 2022c</p>			

Für die Behandlung mit Ivosidenib kommen damit insgesamt 88 – 176 Patienten, davon 78 – 155 in der GKV, in Frage.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Beträchtlich	78 – 155
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation.

Entsprechend der Ergebnisse in Modul 4 wurde für Ivosidenib für alle Patienten der Zielpopulation ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß gezeigt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung des Cholangiokarzinoms gültige S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: Mai und September 2022 sowie April 2023). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht (Recherchezeitraum Mai und September 2022 sowie April 2023). Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des CCA und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten im September 2022 und April 2023 gesucht.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des RKI und des GKV-Spitzenverbands zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abou-Alfa G. K., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V., Borad M. J., Bridgewater J., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Fan B., Wu B., Chamberlain C. X., Jiang L., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Zhu, Andrew X. 2020a. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.* The Lancet Oncology 21 (6), S. 796–807.
2. Abou-Alfa G. K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R., Paulson A. S., Borad M. J., Gallinson D., Murphy A. G., Oh D.-Y., Dotan E., Catenacci D. V., van Cutsem E., Ji T., Lihou C. F., Zhen H., Féliz L. und Vogel, Arndt 2020b. *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study.* The Lancet Oncology 21 (5), S. 671–684.
3. Aguado-Fraile E., Tassinari A., Ishii Y., Sigel C., Lowery M. A., Goyal L., Gliser C., Jiang L., Pandya S. S., Wu B., Bardeesy N., Choe S. und Deshpande, Vikram 2021.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma. Future oncology (London, England) 17 (16), S. 2057–2074.

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Langversion 3.0 – Juli 2022.* Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
5. AstraZeneca GmbH 2023. *Fachinformation IMFINZI®. Stand: 01/2023.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022230>, abgerufen am: 16.03.2023.
6. Banales J. M., Marin J. J. G., Lamarca A., Rodrigues P. M., Khan S. A., Roberts L. R., Cardinale V., Carpino G., Andersen J. B., Braconi C., Calvisi D. F., Perugorria M. J., Fabris L., Boulter L., Macias R. I. R., Gaudio E., Alvaro D., Gradilone S. A., Strazzabosco M., Marzioni M., Coulouarn C., Fouassier L., Raggi C., Invernizzi P., Mertens J. C., Moncsek A., Rizvi S., Heimbach J., Koerkamp B. G., Bruix J., Forner A., Bridgewater J., Valle J. W. und Gores, Gregory J. 2020. *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management.* Nature reviews. Gastroenterology & hepatology 17 (9), S. 557–588.
7. Blechacz B. 2017. *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments.* Gut and liver 11 (1), S. 13–26.
8. Boscoe A. N., Rolland C. und Kelley, Robin Kate 2019. *Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review.* Journal of gastrointestinal oncology 10 (4), S. 751–765.
9. Brindley P. J., Bachini M., Ilyas S. I., Khan S. A., Loukas A., Sirica A. E., Teh B. T., Wongkham S. und Gores, Gregory J. 2021. *Cholangiocarcinoma.* Nature reviews. Disease primers 7 (1), S. 65.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023a. *Arzneimittel für seltene Erkrankungen.* Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Arzneimittel-fuer-seltene-Erkrankungen/_node.html, abgerufen am: 13.06.2023.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023b. *ICD-11 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision.* Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html, abgerufen am: 13.06.2023.
12. Cai S. und Sivakumar, Shivan 2022. *The 11th revision of the International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems and Cholangiocarcinoma.* Hepatobiliary surgery and nutrition 11 (2), S. 276–279.
13. Carotenuto M., Sacco A., Forgione L. und Normanno, Nicola 2022. *Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and relevance to therapy.* Exploration of targeted anti-tumor therapy 3 (2), S. 200–223.
14. Choi H. S., Kang K. M., Jeong B. K., Jeong H., Lee Y. H., Ha I. B., Kim T. G. und Song, Jin Ho 2018. *Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes.* Radiation oncology (London, England) 13 (1), S. 85.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

15. Crispo F., Pietrafesa M., Condelli V., Maddalena F., Bruno G., Piscazzi A., Sgambato A., Esposito F. und Landriscina, Matteo 2020. *IDH1 Targeting as a New Potential Option for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treatment-Current State and Future Perspectives*. *Molecules* (Basel, Switzerland) 25 (16), S. 1–23.
16. Czauderna C., Kirstein M. M., Tews H. C., Vogel A. und Marquardt, Jens U. 2021. *Molecular Subtypes and Precision Oncology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *Journal of clinical medicine* 10 (2803), S. 1–13.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Biliare Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 24.04.2023.
18. Europäische Kommission 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 1.6.2021 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Ivosidenib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2021)4071 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210601151914/dec_151914_de.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
19. Europäische Kommission 2023. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023)3129 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
20. European Medicines Agency (EMA) 2023. *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-360526170-1417853*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
21. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023a. *ESMO-MCBS Scorecard - FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin)*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-315-1>, abgerufen am: 13.06.2023.
22. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023b. *ESMO-MCBS Scorecard - Ivosidenib*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-297-1>, abgerufen am: 13.06.2023.
23. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., Leone F., Aprile G., Lonardi S., Silvestris N., Santini D., Milella M., Caparello C., Musettini G., Pasquini G., Falcone A., Brandi G., Sperduti I. und Vasile, Enrico 2015. *Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data*. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 34 (156), S. 1–7.
24. Ghouri Y. A., Mian I. und Blechacz, Boris 2015. *Cancer review: Cholangiocarcinoma*. *Journal of carcinogenesis* 14 (1), S. 1–10.
25. GKV-Spitzenverband 2023. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: März 2023*. Verfügbar unter: <https://www.gkv->

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q4/20230329_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2022_300dpi_barrierefrei.pdf, abgerufen am: 19.04.2023.
26. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) 2022. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION* CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM. *Data on File*.
 27. Kendall T., Verheij J., Gaudio E., Evert M., Guido M., Goeppert B. und Carpino, Guido 2019. *Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma*. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 39 (Suppl 1), S. 7–18.
 28. Kendre G., Murugesan K., Brummer T., Segatto O., Saborowski A. und Vogel, Arndt 2023. *Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Journal of hepatology* 78 (Keine Angabe), S. 614–626.
 29. Kim B. H., Kim K., Chie E. K., Kwon J., Jang J.-Y., Kim S. W., Oh D.-Y. und Bang, Yung-Jue 2017. *Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution*. *Cancer research and treatment* 49 (2), S. 473–483.
 30. Kinzler M. N., Jeroch J., Klasen C., Himmelsbach V., Koch C., Finkelmeier F., Trojan J., Zeuzem S., Pession U., Reis H., Demes M. C., Wild P. J. und Walter, Dirk 2023. *Impact of IDH1 mutation on clinical course of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis from a German tertiary center*. *Journal of cancer research and clinical oncology* Keine Angabe (Keine Angabe), S. Keine Angabe.
 31. Labib P. L., Goodchild G. und Pereira, Stephen P. 2019. *Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma*. *BMC cancer* 19 (1), S. 185.
 32. Lamarca A., Palmer D. H., Wasan H. S., Ross P. J., Ma Y. T., Arora A., Falk S., Gillmore R., Wadsley J., Patel K., Anthony A., Maraveyas A., Iveson T., Waters J. S., Hobbs C., Barber S., Ryder W. D., Ramage J., Davies L. M., Bridgewater J. A. und Valle, Juan W. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. *The Lancet Oncology* 22 (5), S. 690–701.
 33. Lapin M., Huang H. J., Chagani S., Javle M., Shroff R. T., Pant S., Gouda M. A., Raina A., Madwani K., Holley V. R., Call S. G., Dustin D. J., Lanman R. B., Meric-Bernstam F., Raymond V. M., Kwong L. N. und Janku, Filip 2022. *Monitoring of Dynamic Changes and Clonal Evolution in Circulating Tumor DNA From Patients With IDH-Mutated Cholangiocarcinoma Treated With Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors*. *JCO precision oncology* 6 (e2100197), S. 1-9.
 34. Liao P., Cao L., Chen H. und Pang, Shui-Zi 2021. *Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study*. *Medicine* 100 (16), S. e25635.
 35. Makawita S., Borad M. J., Carapeto F., Kwong L., Bekaii-Saab T. S., Murugesan K., Ross J. S., Danziger N., Israel M. A., McGregor K., Janku F. und Javle, Milind M. 2021. *IDH1 and IDH2 Driven Intrahepatic Cholangiocarcinoma (IHCC): A comprehensive genomic and immune profiling study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (15_suppl), S. 4009.
 36. Mateo J., Chakravarty D., Dienstmann R., Jezdic S., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N., Ng C. K. Y., Bedard P. L., Tortora G., Douillard J.-Y., van Allen E. M., Schultz N.,

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Swanton C., André F. und Pusztai, L. 2018. *A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (9), S. 1895–1902.
37. Pavicevic S., Reichelt S., Uluk D., Lurje I., Engelmann C., Modest D. P., Pelzer U., Krenzien F., Raschzok N., Benzing C., Sauer I. M., Stintzing S., Tacke F., Schöning W., Schmelzle M., Pratschke J. und Lurje, Georg 2022. *Prognostic and Predictive Molecular Markers in Cholangiocarcinoma*. *Cancers* 14 (Keine Angabe), S. 1–25.
38. Rizvi S. und Gores, Gregory J. 2013. *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. *Gastroenterology* 145 (6), S. 1215–1229.
39. Rizvi S., Khan S. A., Hallemeier C. L., Kelley R. K. und Gores, Gregory J. 2018. *Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies*. *Nature reviews. Clinical oncology* 15 (2), S. 95–111.
40. Rizzo A., Ricci A. D. und Brandi, Giovanni 2021. *IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver?* *Cancer treatment and research communications* 27 (100356), S. 1–6.
41. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.04.2023.
42. Saha S. K., Parachoniak C. A., Ghanta K. S., Fitamant J., Ross K. N., Najem M. S., Gurusurthy S., Akbay E. A., Sia D., Cornella H., Miltiadous O., Walesky C., Deshpande V., Zhu A. X., Hezel A. F., Yen K. E., Straley K. S., Travins J., Popovici-Muller J., Gliser C., Ferrone C. R., Apte U., Llovet J. M., Wong K.-K., Ramaswamy S. und Bardeesy, Nabeel 2014. *Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer*. *Nature* 513 (7516), S. 110–114.
43. Salati M., Caputo F., Baldessari C., Galassi B., Grossi F., Dominici M. und Ghidini, Michele 2020. *IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting*. *Cancers* 12 (11), S. 1–11.
44. Selvadurai S., Mann K., Mithra S., Bridgewater J., Malik H. und Khan, Shahid A. 2021. *Cholangiocarcinoma miscoding in hepatobiliary centres*. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 47 (3 Pt B), S. 635–639.
45. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
46. Song S. C., Heo J. S., Choi D. W., Choi S. H., Kim W. S. und Kim, Min Jung 2011. *Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma*. *Journal of the Korean Surgical Society* 81 (3), S. 187–194.
47. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>, abgerufen am: 12.06.2023.
48. Takahara N., Nakai Y., Isayama H., Sasaki T., Saito K., Oyama H., Kanai S., Suzuki T., Sato T., Hakuta R., Ishigaki K., Takeda T., Saito T., Mizuno S., Kogure H., Tada M. und Koike, Kazuhiko 2018. *Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. Investigational new drugs 36 (6), S. 1093–1102.

49. Tumorregister München 2021a. *ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom: Inzidenz und Mortalität.* Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, abgerufen am: 23.04.2023.
50. Tumorregister München 2021b. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor: Inzidenz und Mortalität.* Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, abgerufen am: 23.04.2023.
51. Tumorregister München 2022. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor: Survival.* Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Survival.pdf, abgerufen am: 13.06.2023.
52. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R. K., Klumpen H. J., Malka D., Primrose J. N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J. W. und Ducreux, M. 2023. *Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 34 (2), S. 127–140.
53. Vogel A., Wege H., Caca K., Nashan B. und Neumann, Ulf 2014. *The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.* Deutsches Arzteblatt international 111 (44), S. 748–754.
54. Walter T., Horgan A. M., McNamara M., McKeever L., Min T., Hedley D., Serra S., Krzyzanowska M. K., Chen E., Mackay H., Feld R., Moore M. und Knox, Jennifer J. 2013. *Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 49 (2), S. 329–335.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022a. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.: Diagnose C24.* Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 12.06.2023.
56. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022b. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): Diagnose C23-C24.* Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 12.06.2023.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022c. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001) Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage: Diagnose C22.* Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 12.06.2022.
58. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022d. *Leberkrebs: ICD-10 C22.* Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html, abgerufen am: 15.09.2022.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

59. Zhu A. X., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V. T., Borad M. J., Bridgewater J. A., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J. R., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Chamberlain C. X., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Liu H., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Abou-Alfa, Ghassan K. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial*. JAMA oncology 7 (11), S. 1669–1677.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	kontinuierlich (täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von				
FOLFOX				
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	zyklisch (an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus)	26,07	2
Fluorouracil		zyklisch (an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus)	26,07	2
Oxaliplatin		zyklisch (an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus)	26,07	1
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)				
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	zyklisch (einmal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus)	17,38	14

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Best Supportive Care (BSC)				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p> <p>Quellen: Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023</p>				

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

Tabelle 3-3 zeigt das zu bewertende Arzneimittel Ivosidenib und die im Anwendungsgebiet von Ivosidenib als zVT festgelegte Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Als geeignete Behandlungsoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe, werden vom G-BA die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema bestehend aus den Wirkstoffen Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin, der Wirkstoff Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement) und Best Supportive Care (BSC) erachtet (G-BA 2022). Entsprechend der Fachinformation werden die Angaben zum Behandlungsmodus sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen (Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023).

Zu bewertendes Arzneimittel Ivosidenib

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib als Monotherapie oral als 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg) kontinuierlich einmal täglich (Servier Deutschland GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, „wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

zeigt“. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 365 Behandlungstage pro Jahr (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Angaben zum Behandlungsmodus von FOLFOX

Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome und den Fachinformationen wird das FOLFOX-Regime (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) in einem 14-Tage-Zyklus verabreicht (AWMF 2022; Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Pharma Resources GmbH 2022). Die Behandlungen erfolgen an den ersten zwei Tagen eines 14-Tage-Zyklus. Die Gabe von Oxaliplatin erfolgt intravenös als 85 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Injektion an Tag 1 eines Zyklus immer vor Fluoropyrimidinen. Während der Initialphase der Behandlung ist eine stationäre Aufnahme der Patienten erforderlich (Pharma Resources GmbH 2022). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, „wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt“. Bei auftretenden Nebenwirkungen oder Krankheitsprogression wird eine Dosisanpassung und/oder Unterbrechung empfohlen. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 26,07 Zyklen ergeben sich insgesamt je 52,14 Behandlungen mit Folinsäure und Fluorouracil und 26,07 Behandlungen mit Oxaliplatin pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)

Gemäß Fachinformation wird Pemigatinib als Monotherapie oral als 13,5 mg Filmtablette einmal täglich über 14 Tage in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023). Die Therapie mit Pemigatinib wird zur Behandlung von Patienten mit nachgewiesenem Status der FGFR2-Fusions- /-Rearrangementspositivität eingesetzt. Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine Dosisreduktion zunächst auf 9 mg einmal täglich oral und dann auf 4,5 mg einmal täglich oral für 14 Tage in einem 21-tägigen Zyklus angeboten. Wenn der Patient 4,5 mg Pemigatinib einmal täglich nicht verträgt, wird eine dauerhafte Unterbrechung empfohlen (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgeführt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 17,38 Zyklen und 243,32 Behandlungstage pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus von Best Supportive Care

Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies schließt z. B. Schmerztherapie, Maßnahmen zur Leberdekompensation bei extrahepatischen Manifestationen, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung der Anämie ein. Die symptomatische Behandlung im Rahmen einer Best Supportive Care kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen (z. B. Schmerzmittel, Antibiotika). Es kann kein spezifisches Therapieregime für BSC angegeben werden. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich in Bezug auf die Art der verwendeten Therapiemaßnahmen als auch die Häufigkeit der Anwendung, weshalb eine Quantifizierung der Jahrestherapiekosten auf Ebene

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

der gesamten Patientenpopulation nicht möglich ist. Dennoch stellt die patientenindividuelle BSC für die GKV einen relevanten Kostenfaktor dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	kontinuierlich (täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von			
FOLFOX			
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	zyklisch (an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus)	52,14
Fluorouracil		zyklisch (an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus)	52,14
Oxaliplatin		zyklisch (an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus)	26,07
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)			
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	zyklisch (einmal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus)	243,32

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Best Supportive Care (BSC)			
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p> <p>Quellen: Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor	365	500 mg	182.500 mg (= 365 × 2 × 250 mg; 730 Filmtabletten à 250 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von				
FOLFOX				
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	52,14	382 mg (= 200 mg/m ² KOF ¹)	19.917,48 mg (= 52,14 × 382 mg; 52,14 × Injektionslösung à 400 mg)
Fluorouracil		52,14	764 mg (= 400 mg/m ² KOF ¹)	39.834,96 mg (= 52,14 × 764 mg; 52,14 × Injektionslösung à 1.000 mg)
		52,14	1.146 mg (= 600 mg/m ² KOF ¹)	59.752,44 mg (= 52,14 × 1.146 mg; 52,14 × Injektionslösung à 1.000 mg + 52,14 × Injektionslösung à 250 mg)
Oxaliplatin		26,07	162,35 mg (= 85 mg/m ² KOF ¹)	4.232,46 mg (= 26,07 × 162,35 mg; 26,07 × Injektionslösungskonzentrat à 200 mg)
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)				
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	243,32	13,5 mg	3.284,82 mg (= 243,32 × 13,5 mg; 243,32 Tabletten à 13,5 mg)
Best Supportive Care (BSC)				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
1: Die Dosierung erfolgt entsprechend einer durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen von				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>1,91 m² (berechnet mit der DuBois-Formel (Mattar 1989) basierend bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß der Ergebnisse zum Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2023))</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p> <p>Quellen: Destatis 2023, 2023; Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Mattar 1989; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen bzw. in der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) zur Therapie biliärer Karzinome und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten des Arzneimittels wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel, die Packungsgrößen, Preise und Rabatte wurden der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)-Datenbank (Stand: 15.04.2023) entnommen (ABDATA 2023).

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden für die Kalkulation standardisierte Durchschnittswerte für Arzneimittel berücksichtigt, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend der Körperoberfläche erfolgt. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt mit Hilfe der DuBois-Formel (Mattar 1989):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² bei einer durchschnittlichen Größe von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß den Ergebnissen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2023). Der entstehende Verwurf wird bei der Kalkulation des Verbrauchs rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Ivosidenib***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib oral als 500 mg täglich (je 2 Tabletten à 250 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182.500 mg pro Patient (= 250 mg pro Tablette × 2 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten à 250 mg) (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von***FOLFOX***

Die Informationen zu FOLFOX basieren auf den Angaben der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome sowie den Fachinformationen (AWMF 2022; Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Pharma Resources GmbH 2022). Sowohl Oxaliplatin als auch Folinsäure und Fluorouracil werden intravenös verabreicht.

Folinsäure wird intravenös mit einer Dosis von 200 mg/m² verabreicht. Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 382 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Es werden pro Patient 52,14 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist (Hikma Pharma GmbH 2017). Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 19.917,48 mg (= 52,14 Behandlungen pro Jahr × 382 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 20.856 mg (= 52,14 Behandlungen pro Jahr × 400 mg Injektionslösung, 52,14 × Injektionslösungen à 400 mg).

Fluorouracil wird zunächst als Bolus gegeben, gefolgt von einer 22-stündigen Dauerinfusion. Die Dosierung des Bolus beträgt 400 mg/m², während die Gabe der Dauerinfusion mit einer Dosis von 600 mg/m² erfolgt. Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis des Bolus von 764 mg und eine Dosis der Dauerinfusion von 1.146 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Es werden pro Patient 52,14 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist (Pharma Resources GmbH 2022). Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 39.834,96 mg (= 52,14 Behandlungen pro Jahr × 764 mg pro Behandlung) für den Bolus und 59.752,44 mg (= 52,14 Behandlungen pro Jahr × 1.146 mg pro Behandlung) für die Dauerinfusion, insgesamt 99.587,40 mg. Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von insgesamt 117.315 mg (= 52,14 Behandlungen pro Jahr × [1.000 mg Injektionslösung für den Bolus + (1.000 mg + 250 mg Injektionslösung für die Dauerinfusion), 104,28 × Injektionslösung à 1.000 mg + 52,14 Injektionslösung à 250 mg).

Oxaliplatin wird intravenös mit einer Dosis von 85 mg/m² verabreicht. Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 162,35 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Es werden pro Patient 26,07 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da keine maximale Therapiedauer angegeben ist (Hikma Pharma GmbH 2019). Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.232,46 mg (= 26,07 Behandlungen pro Jahr × 162,35 mg pro Behandlung). Mit Berücksich-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

tigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 5.214 mg (= 26,07 Behandlungen pro Jahr × 200 mg Injektionslösungskonzentrat, 26,07 × Injektionslösungskonzentrat à 200 mg).

Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)

Laut Fachinformation wird Pemigatinib als Monotherapie in einer Dosis von 13,5 mg einmal täglich an Tagen 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus oral verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.284,82 mg pro Patient (= 13,5 mg pro Tablette × 1 Tablette pro Tag × 243,32 Behandlungstage pro Jahr, somit 243,32 Tabletten à 13,5 mg) (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023).

BSC

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an die patientenindividuellen Bedürfnisse angepasst. Die Behandlungstage pro Jahr können von Patient zu Patient variieren. Der Verbrauch pro Gabe und pro Jahr ist patientenindividuell und dementsprechend können keine genaueren Angaben zum durchschnittlichen Jahresverbrauch gemacht werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivosidenib (Tibsovo® 250 mg Filmtabletten, Servier Deutschland GmbH), PZN: 18503055	18.395,92 €(250 mg Filmtabletten, 60 Stück)	16.593,92 € [2,00 ^a ; 1.800,00 ^b]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Folinsäure (RIBOFOLIN 10 mg/ml Injektionslösung, Hikma Pharma GmbH), PZN: 04989858	793,25 €(400 mg, Injektionslösung, 5 Stück; Festbetrag: 793,25 €)	729,40 [2,00 ^a ; 61,85 ^c]
Fluorouracil (FLUOROURACIL PhaRes 50 mg/ml 250 mg Injektionslösung, Pharma Resources GmbH), PZN: 12476676	15,71 €(250 mg, Injektionslösung, 1 Stück, Festbetrag: 12,85 €)	10,73 [2,00 ^a ; 0,12 ^c]
Fluorouracil (FLUOROURACIL PhaRes 50 mg/ml 1000 mg Injektionslösung, Pharma Resources GmbH), PZN: 12476699	19,49 €(1000 mg, Injektionslösung, 1 Stück, Festbetrag: 16,64 €)	14,22 [2,00 ^a ; 0,42 ^c]
Oxaliplatin (OXALIPLATIN Ribosepharm 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Hikma Pharma GmbH), PZN: 13859155	399,27 €(200 mg, Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	378,86 [2,00 ^a ; 18,41 ^b]
Pemigatinib (PEMAZYRE 13,5 mg Tabletten, Incyte Biosciences Distribution B.V.), PZN: 16908658	7.467,29 €(13,5 mg, Tabletten, 14 Stück)	6.739,86 [2,00 ^a ; 725,43 ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b</p> <p>c Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 Euro der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>ABDATA: Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Stand: 15.04.2023</p> <p>Quelle: ABDATA 2023</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Die in Tabelle 3-6 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Preise, Rabatte und Festbeträge wurden der Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)-Datenbank (Stand 15.04.2023) entnommen (ABDATA 2023). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (12 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 5 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, wenn der Abschlag nach Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungs-betragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern die Arzneimittel nicht festbetragsregelt sind, wurden die Rabatte der ABDATA-Datenbank entnommen.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsregelt Arzneimittel in der Realität entfällt.

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2023b; IQWiG 2022).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des IDH1-R132-Status	einmalig	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von				
FOLFOX				
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	52,14
Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	104,28
		Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität	einmalig	1
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	26,07

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
FOLFOX		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung für mehr als sechs Stunden	Einmal je Behandlungstag	52,14
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)				
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des FGFR2-Status	einmalig	1
		Augenärztliche Grundversorgung	Einmal pro Quartal	4
		Hygienezuschlag	Einmal pro Quartal	4
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am Auge	Einmal vor Behandlungsbeginn, danach alle zwei Monate in den ersten sechs Monaten, anschließend alle drei Monate	Erstes Behandlungsjahr: 5 Weitere Behandlungsjahre: 4
		Überwachung des Blutphosphatspiegels	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Best Supportive Care				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1 Quellen: Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die zusätzlich notwen-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

digen GKV-Leistungen identifiziert (Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Servier Deutschland GmbH 2023). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen.

Von der Darstellung anfallender Kosten, die nicht über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wird abgesehen. Darunter fallen z. B. medizinische Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für Routineuntersuchungen sowie ärztliche Honorarleistungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Vor Behandlungsbeginn mit Ivosidenib muss das Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden. Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Betracht (KBV 2023).

Zusätzlich ist laut Fachinformation einmal zu Therapiebeginn und dann regelmäßig – wöchentlich in den ersten drei Behandlungswochen und danach monatlich – ein EKG durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versichertenpauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von

FOLFOX

Durch die Applikationen von Oxaliplatin, Folinsäure und Fluorouracil ergeben sich sonstige Kosten für die GKV für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023a). Die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist jeweils pro Gabe an Tag 1 [bis 2] eines 14-Tage Zyklus erforderlich (AWMF 2022; Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Pharma Resources GmbH 2022). Diese GKV-Leistung fällt einmal pro Behandlungstag an.

Zudem fallen noch für alle Therapien, die Fluorouracil und Folinsäure enthalten, als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten für Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Enzymaktivität mit einem geeigneten Test und für ambulante Betreuung von mehr als 6 Stunden an. Dafür kommen die EBM-Ziffern 32867 und 01512 aus dem EBM-Katalog in Betracht (KBV 2023). Diese GKV-Leistungen fallen einmal pro Behandlungstag an.

Pemigatinib (bei Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)

Vor Behandlungsbeginn mit Pemigatinib muss das Vorliegen einer FGFR2-Genfusion oder -Rearrangements mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden. Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2023).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Es wird zudem auch die Überwachung des Phosphatspiegels empfohlen. Spezifische Vorgaben für ein Zeitintervall gehen aus der Fachinformation nicht hervor (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 32197 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2023).

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen ist zusätzlich eine augenärztliche Untersuchung erforderlich: Es soll eine ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie, vor Beginn der Therapie, alle 2 Monate während der ersten 6 Monaten der Behandlung, danach alle 3 Monate und jederzeit beim Auftreten von Symptomen durchgeführt werden. Hierfür kommen die EBM-Ziffern 06211 (Patienten im Alter zwischen 6 und unter 60 Jahre) bzw. 06212 (Patienten ab 60 Jahre), 06215, 06336 und 06337 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2023). Es wird angenommen, dass im ersten Behandlungsjahr 5 augenärztliche Untersuchungen an jedem Auge, danach 4 Untersuchungen pro Jahr durchgeführt werden.

Best Supportive Care

Für BSC können patientenindividuell zusätzliche GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	77,91
Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen EBM-Ziffer: 32867	120,00
Augenärztliche Grundpauschale	14,54 ¹
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr EBM-Ziffern: 06211	13,45
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres EBM-Ziffern: 06212	15,63
Hygienezuschlag EBM-Ziffer: 06215	0,23
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	46,43
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	46,43
Überwachung des Blutphosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	10,00

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung; Dauer mehr als 6 Stunden EBM-Ziffer: 01512	149,27
1: Gewichteter Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern 06211 und 06212 DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung Quellen: G-BA 2023a; GKV-Spitzenverband 2022; KBV 2023	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung wurden der Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 15. Februar 2022 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) den geltenden Schiedsspruch nicht beinhaltet (GKV-Spitzenverband 2022), wird der aktuell geltende Wert für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro applikationsfertige Einheit von 100,00 € einem aktuellen G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023a).

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden im EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2023) recherchiert.

Bestimmung des IDH1-R132 bzw. FGFR2-Status

Mittels Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften kann der IDH1-R132 bzw. FGFR2-Status bestimmt und mit Hilfe der EBM-Gebührenordnungsposition 19453 abgerechnet werden (KBV 2023).

Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen

Für die vor Beginn der Behandlung mit 5-Fluorouracil notwendige Bestimmung der DPD-Enzymaktivität sind laut EBM-Katalog Kosten in Höhe von 120,00 € (EBM-Gebührenordnungsposition 32867) anzusetzen.

Ophthalmologische Untersuchung

Die Bestimmung der in der Fachinformation von Pemigatinib benannten okulären Nebenwirkungen ist über die EBM-Gebührenordnungspositionen 06211 bzw. 06212 (je nach Alter der Patienten), 06215, 06336 und 06337 abrechnungsfähig. Es wird ein gewichteter Mittelwert über die EBM-Gebührenordnungspositionen 06211 (Grundpauschale ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) und 06212 (Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr) herangezogen, da es sich um erwachsene Patienten handelt. Es wird zusätzlich der Hygienezuschlag (EBM-Gebührenordnungsposition 06215) berücksichtigt (KBV 2023).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Überwachung des Blutphosphatspiegels

Die Überwachung des in der Fachinformation von Pemigatinib empfohlenen Blutphosphatpiegels ist über die EBM-Gebührenordnungsposition 32197 abgebildet (KBV 2023).

Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung

Laut EBM-Katalog sind für eine Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Gebührenordnungsposition 01512) Kosten in Höhe von 146,35 € anzusetzen (KBV 2023).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	Erstes Jahr: 77,91
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von			
FOLFOX			
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.214,00
Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	10.428,00
		Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen EBM-Ziffer: 32867	120,00

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.607,00
FOLFOX		Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung: Dauer mehr als 6 Stunden EBM-Ziffer: 01512	7.782,94
FOLFOX		Gesamt:	26.151,94
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)			
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	1. Jahr: 77,91
		Augenärztliche Grundpauschale EBM-Ziffern: 06211 und 06212	58,16 ¹
		Hygienezuschlag EBM-Ziffer: 06215	1. Jahr: 1,15 Folgejahre: 0,92
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	1. Jahr: 232,15 Folgejahre: 185,72
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	1. Jahr: 232,15 Folgejahre: 185,72
		Überwachung des Blutphosphat-spiegels EBM-Ziffer: 32197	Patientenindividuell unterschiedlich
		Gesamt:	1. Jahr: 601,52 Folgejahre: 430,52
Best Supportive Care			
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
1: Gewichteter Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern: 06211 und 06212 BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2;			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
FOLFOX: Kombination aus Folsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung Quellen: GKV-Spitzenverband 2022; KBV 2023			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	201.892,69	1. Jahr: 77,91 Folgejahre: 0	0,00	1. Jahr 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutenkosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von					
FOLFOX					
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	7.606,18	0,00	5.214,00	12.820,18
Fluorouracil		2.042,32	120,00	10.428,00	12.590,32
Oxaliplatin		9.876,88	7.782,94	2.607,00	20.266,82
FOLFOX		Gesamt:			45.677,32
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement)					
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	117.138,77	1. Jahr: 601,52 Folgejahre: 430,52	0,00	1. Jahr: 117.740,29 Folgejahre: 117.569,29
Best Supportive Care (BSC)					
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Derzeit existiert keine etablierte Standardtherapie für diese Population (AWMF 2022; DGHO 2021).

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Ivosidenib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), bei angeborenem Long-QT-Syndrom, bei plötzlichem Tod oder polymorpher ventrikulärer Arrhythmie in der Familienanamnese, sowie bei QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) nicht angezeigt (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der klinischen Studie ClarIDHy herangezogen, diese lagen bei 6 % (Abou-Alfa et al. 2020). Die mediane Behandlungsdauer mit Ivosidenib betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,1 – 34,4 Monate) (Zhu et al. 2021). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten mit Ivosidenib behandelt würden. Es ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Ivosidenib in der zugrunde liegenden Indikation deutlich niedriger liegen werden als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten.

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich; es wird nicht erwartet, dass alle Patienten in der Zielpopulation mit Ivosidenib behandelt werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population pro Patienten aufgrund der im Durchschnitt kürzeren Behandlungsdauer deutlich überschätzt ist.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Ivosidenib und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen und der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome entnommen (AWMF 2022; Hikma Pharma GmbH 2017, 2019; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023; Pharma Resources GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023). Aktuelle Arzneimittelpreise und Rabatte für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden der ABDA-Datenbank mit Stand 15. April 2023 entnommen (ABDATA 2023).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht, die zur Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche genutzt wurden, wurden dem aktuellen Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2023).

Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2023) und Kosten für die Herstellung applikationsfertiger zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen der Anlage 3 der Hilfstaxe und einem aktuellen G-BA Beschluss mit den Ergebnissen der geltenden Festlegung der Schiedsstelle (G-BA 2023a; GKV-Spitzenverband 2022) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA) 2023. *ABDATA-Auszug für L01BC02, L01EN02, L01XA03, V03AF03: ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X (Stand: 15.04.2023)*. Verfügbar unter: <https://abdata.de/>, abgerufen am: 20.04.2023.
2. Abou-Alfa G. K., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V., Borad M. J., Bridgewater J., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Fan B., Wu B., Chamberlain C. X., Jiang L., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Zhu, Andrew X. 2020. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *The Lancet Oncology* 21 (6), S. 796–807.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Langversion 3.0 – Juli 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Biliare Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 24.04.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-020: Ivosidenib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms. Data on File*.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre): Vom 12.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Mai 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9489/2023-05-12_AM-RL-XII_Tezepelumab_D-882_TrG.pdf, abgerufen am: 06.06.2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2 in Kraft getreten am 7. April 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf, abgerufen am: 19.04.2023.
 8. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Stand: 01.03.2022*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf, abgerufen am: 20.04.2023.
 9. Hikma Pharma GmbH 2017. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Ribofolin®: Stand: Mai 2017*. Verfügbar unter: <https://www.hikma.com/media/3450/spcde-ribofolin-170505.pdf>, abgerufen am: 24.04.2023.
 10. Hikma Pharma GmbH 2019. *Oxaliplatin Ribosepharm 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Februar 2019*. Verfügbar unter: <https://www.hikma.com/media/3440/spcde-oxaliplatin-ribosepharm-190226.pdf>, abgerufen am: 20.04.2023.
 11. Incyte Biosciences Distribution B. V. 2023. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten. Stand: 02/2023*. Verfügbar unter: <https://www.pemazyre.eu/de/fachinformation>, abgerufen am: 20.04.2023.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 18.04.2023.
 13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
 14. Mattar J. A. 1989. *A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula*. Critical care medicine 17 (8), S. 846–847.
 15. Pharma Resources GmbH 2022. *Fluorouracil PhaRes 50 mg/ml Injektionslösung, Stand: März 2022*,
 16. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
 17. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>, abgerufen am: 18.04.2023.
 18. Zhu A. X., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V. T., Borad M. J., Bridgewater J. A., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Y., Whisenant J. R., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Chamberlain C. X., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Liu H., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Abou-Alfa, Ghassan K. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial*. JAMA oncology 7 (11), S. 1669–1677.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo[®]) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH 2023):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung mit Ivosidenib sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Vor der Einnahme von Tibsovo[®] muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik sowie an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Akute myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung mit Ivosidenib sollte am Tag 1 des ersten Zyklus begonnen werden, in Kombination mit Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1-7 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Der erste Behandlungszyklus mit Azacitidin sollte mit 100 % der Dosis durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens sechs Zyklen lang behandelt werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Dosierung und die Art der Verabreichung von Azacitidin entnehmen Sie bitte der vollständigen Produktinformation für Azacitidin.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Cholangiokarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2×250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Verpasste oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollen die Tabletten so bald wie möglich innerhalb von 12 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Zwei Dosen dürfen nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis erbrochen wird, sollen keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen. Bei einem anormalen QT-Intervall soll der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Behandlungsbeginns mit Ivosidenib gründlich abwägen. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. QTc-Intervall-Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Tabelle 3-L und Abschnitt 4.4). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, soll Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen und danach, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe unten und Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosisanpassungen und Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Tabelle 3-L: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Differenzierungssyndrom (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen/Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen/Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.
Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. • Hydroxycarbamid erst ausschleichen, wenn sich die Leukozytose gebessert hat oder sie ganz abgeklungen ist. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten führen. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn sich die Leukozytose nach der Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht gebessert hat. • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.
QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib nach Absinken des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms. • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.
QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt. • Wenn eine andere Ursache für die QTc-Intervall-Verlängerung festgestellt wird, kann die Dosis auf einmal täglich 500 mg Ivosidenib erhöht werden.
QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie (Grad 4, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Behandlung endgültig ein.
Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.
Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist moderat, Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich. Anmerkung: Das Differenzierungssyndrom tritt nur bei akuter myeloischer Leukämie auf EKG: Elektrokardiogramm; mg: Milligramm	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Für Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktions-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

tionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tibsovo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tibsovo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten werden einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen. Die Patienten sollten 2 Stunden vor und bis 1 Stunde nach der Einnahme der Tabletten nichts essen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken (siehe Abschnitt 6.5).

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5).

Angeborenes Long-QT-Syndrom.

Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.

QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurden Fälle des Differenzierungssyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn unbehandelt, kann dies lebensbedrohlich oder tödlich sein (siehe unten und Abschnitt 4.2). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer schnellen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher. Zu den Symptomen gehören: nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.

Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome des Differenzierungssyndroms informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen und dass sie die Patientenkarte zur sicheren Anwendung stets bei sich tragen müssen.

Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage systemische Kortikosteroide zu verabreichen und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten.

Wenn eine Leukozytose beobachtet wird, ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/ Leitlinien und, sofern klinisch angezeigt, eine Leukapherese einzuleiten (siehe Abschnitt 4.5).

Kortikosteroide und Hydroxycarbamid sind erst nach Abklingen der Symptome auszuschleichen. Die Symptome des Differenzierungssyndroms können bei vorzeitigem Absetzen der Kortikosteroid- und/ oder Hydroxycarbamid-Behandlung erneut auftreten. Wenn schwere Symptome nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe mehr als 48 Stunden anhalten, ist die Behandlung mit Tibsovo zu unterbrechen. Die Behandlung kann mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome mäßig sind oder sich verringern und sich der klinische Zustand des Patienten gebessert hat.

QTc-Intervall-Verlängerung

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein EKG muss vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während der ersten Therapiewochen und danach, wenn das QTc-Intervall ≤ 480 ms bleibt, monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Alle Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG durchgeführt werden.

Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolyt-anomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.

Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen.

Die gleichzeitige Gabe von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln sowie von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchzuführen.

Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG durchgeführt werden, für mindestens 3 Wochen soll eine wöchentliche Überwachung stattfinden und danach je nach klinischer Indikation. Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wenn die Gabe von Furosemid (ein Organo-Anion-Transporter 3 (OAT3)-Substrat) klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome des Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und auf eine QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sind während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig unter Durchführung regelmäßiger EKG- und Elektrolyt-Kontrollen zu überwachen.

Tibsovo ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albuminwerten unterhalb des Normbereichs oder bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Tibsovo soll bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

CYP3A4-Substrate

Ivosidenib induziert CYP3A4 und kann daher die systemische Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten verringern.

Wenn die Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol nicht vermieden werden kann, sollen die Patienten hinsichtlich des Verlusts der antimykotischen Wirksamkeit dieser Arzneimittel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Lactoseintoleranz

Tibsovo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Tibsovo nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ivosidenib******Starke CYP3A4-Induktoren***

Ivosidenib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) wird voraussichtlich die Plasmakonzentration von Ivosidenib verringern und ist während der Behandlung mit Tibsovo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Klinische Studien zur Bewertung der Pharmakokinetik von Ivosidenib in Gegenwart eines CYP3A4-Induktors wurden nicht durchgeführt.

Moderate oder starke CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg Ivosidenib und 200 mg Itraconazol einmal täglich über 18 Tage die Area under the curve (AUC) von Ivosidenib um 169 % (90 % CI: 145; 195), ohne dass sich die C_{max} veränderte. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Ivosidenib. Dies kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen. Daher sollen während der Behandlung mit Tibsovo, wann immer möglich, geeignete Alternativen, die keine moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sind, in Betracht gezogen werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung überwacht werden. Wenn die Verwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf 250 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

- Moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Aprepitant, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Grapefruit und Grapefruitsaft, Isavuconazol, Verapamil.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazol.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Anti-Arrhythmika, Fluorchinolone, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Triazol-Antimykotika), kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QT-Intervall-Verlängerung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auswirkungen von Ivosidenib auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Transportern

Ivosidenib hemmt P-gp und hat das Potenzial, P-gp zu induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Wirkstoffen, die überwiegend durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran), verändern. Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ivosidenib hemmt OAT3, das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B1 (OATP1B1) und das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B3 (OATP1B3). Daher kann es die systemische Exposition gegenüber OAT3 oder OATP1B1/1B3-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von OAT3-Substraten (z. B. Benzylpenicillin, Furosemid) oder sensitiven OATP1B1/1B3-Substraten (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollen mit Vorsicht behandelt werden, wenn die Verwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist. Wenn die Gabe von Furosemid klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome eines Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Enzyminduktion

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme

Ivosidenib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern. Geeignete Alternativen, die keine CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP2C9-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite oder CYP2C19-Substrate sind, sollten während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich eines Verlusts der Substrateffizienz zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

- Zu den CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite gehören u.a.: Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus.
- Zu den CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon.
- Zu den CYP2C8-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Paclitaxel, Pioglitazon, Repaglinid.
- Zu den CYP2C9-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Phenytoin, Warfarin.
- Zu den CYP2C19-Substraten gehört u.a.: Omeprazol.

Itraconazol oder Ketoconazol dürfen wegen des zu erwartenden Verlustes der antimykotischen Wirksamkeit nicht gleichzeitig mit Tibsovo angewendet werden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

Ivosidenib hat das Potenzial UGTs zu induzieren und kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme (z. B. Lamotrigin, Raltegravir) verringern. Geeignete Alternativen, die keine UGT-Substrate sind, sollen während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich des Verlusts der Wirksamkeit von UGT-Substraten zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ivosidenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tibsovo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Patientinnen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn Tibsovo während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivosidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um die Ausscheidung von Ivosidenib und seiner Metaboliten in die Milch zu bewerten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ivosidenib auf die Fertilität vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt, um den Einfluss von Ivosidenib zu beurteilen. Unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane wurden in einer 28-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivosidenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl wurden bei einigen Patienten unter Ivosidenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

Weitere ausführliche Informationen sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ivosidenib (Tibsovo®) unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Servier Deutschland GmbH 2023).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt (Europäische Kommission 2023).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan zu Ivosidenib (Tibsovo®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA 2023).

Tabelle 3-M gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie QT-Verlängerung
Wichtige potenzielle Risiken	Toxizität für Embryo und Fötus
Wichtige fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

In Tabelle 3-N werden die laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovilanz-Aktivitäten dargestellt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-N: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1: Vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingung für die Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2: Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Teilstudie zur Organbeeinträchtigung von AG120-C-001 Teilstudie zur Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit, PD und klinischen Aktivität von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung mit hämatologischen Malignomen mit einer IDH1-Mutation Status: laufend	Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib bei Patienten mit hämatologischen Malignomen mit einer IDH1-Mutation mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung.	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 	Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q4 2025
Patientenbefragungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung. Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. Status: geplant	Bewertung der Wirksamkeit des Patientenkarte zur Sensibilisierung für das Differenzierungssyndrom bei AML-Patienten anhand von Prozessindikatoren für die Sensibilisierung, den Erhalt des Materials, den Nutzen und das Wissen.	Differenzierungssyndrom in der AML-Indikation.	Einreichung des Protokolls	Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission
			Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q4 2025
AML: Akute myeloische Leukämie; EU: Europäische Union; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; PD: Fortschreitende Krankheit (Progressive Disease); PK: Pharmakokinetik; Q4: 4. Quartal				

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-O aufgeführt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-O: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Anweisungen zur Überwachung und zum Management des Differenzierungssyndroms und zur Behandlung und der zeitweisen Unterbrechung der Behandlung mit Ivosidenib gegeben werden.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen gewarnt wird, dass das Differenzierungssyndrom unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein kann und Beschreibung der Symptome.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in der Packungsbeilage in Abschnitt 4, in dem Anweisung gegeben wird, dringend medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn der Patient Nebenwirkungen / Symptome feststellt, die mit einem Differenzierungssyndrom vereinbar sind.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Nachbeobachtung des Differenzierungssyndroms. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025.
QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.3 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen die Kontraindikationen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine QTc-Verlängerung aufgeführt sind.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4, in denen Hinweise zur regelmäßigen und bei Bedarf auch kontinuierlichen EKG-Überwachung und zum Umgang mit QTc-Intervall-Verlängerungen gegeben werden, die sich auch in Abschnitt 2 der Packungsbeilage wiederfinden</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Hinweise zur Überwachung und Behandlung der gleichzeitigen Verabreichung von mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (führen zu einem Anstieg der</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Plasmakonzentration von Ivosidenib) und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, gegeben werden.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass nach der Behandlung mit Ivosidenib eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet wurde. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sollten während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig überwacht werden, mit regelmäßiger EKG- und Elektrolytkontrolle. Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albumin-Werten unterhalb des Normalbereichs und bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Ivosidenib eine schwerwiegende Erkrankung verursachen kann, die als QTc-Intervall-Verlängerung bekannt ist und lebensbedrohlich sein kann. Es wird empfohlen, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn beim Patienten Nebenwirkungen / Symptome auftreten, die einer QTc-Intervall-Verlängerung entsprechen.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in welchem dem Patienten geraten wird, mit dem Arzt zu sprechen, wenn er Herzprobleme oder Probleme mit abnormalen Elektrolytwerten hat oder Medikamente einnimmt, die das Herz beeinflussen, sowie Ratschläge zur regelmäßigen EKG-Überwachung.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizität für Embryo und Fötus	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen sollten und dass Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ivosidenib und für mindestens einen Monat nach der</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Fragebogen zur Schwangerschaftsnachbeobachtung.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden sollten.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen zur Vorsicht geraten wird, dass Ivosidenib die systemischen Konzentrationen hormoneller Verhütungsmittel verringern kann und daher die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, in dem darauf hingewiesen wird, dass die Anwendung von Ivosidenib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen wird; wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird, sollten sie über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem darauf hingewiesen wird, dass Ivosidenib während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Außerdem sollte die Patientin vor der Einnahme von Ivosidenib einen Arzt konsultieren, wenn sie schwanger ist, glaubt, dass sie schwanger sein könnte oder plant, ein Kind zu bekommen.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) nicht nachgewiesen ist.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem der Rat gegeben wird, vor der Einnahme von Ivosidenib mit</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Leberproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht erwiesen ist, weshalb Ivosidenib mit Vorsicht angewendet werden sollte und diese Patientengruppe engmaschig überwacht werden sollte.</p> <p>Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält den Rat, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Nierenproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; EKG: Elektrokardiogramm; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; Q4: 4. Quartal</p>		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) entnommen. Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Europäische Kommission 2023) bzw. dem EPAR (EMA 2023).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission 2023. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo. Stand: 05/2023.* Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Assessment report - Tibsovo: International non-proprietary name: ivosidenib. Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
3. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung	„[...] Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung)	Ja
3	Überwachung	„Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das Herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen [...]. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden. [...]“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
4	Überwachung	„[...] Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. [...] Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden [...]“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaß-	Ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		nahmen vor Verabreichung und Überwachung)	
5	Überwachung	„[...] Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. [...]. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen [...].“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
6	Überwachung	„[...] Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
7	Behandlung	„[...] Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren)	Ja
8	Behandlung	„Differenzierungssyndrom [...] Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen / 	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen / Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.“ <p>(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
9	Behandlung	<p>„Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert [...])</p> <ul style="list-style-type: none"> Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. [...] Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.“ <p>(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
10	Behandlung	<p>„QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2) [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung. [...] Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480ms beträgt. [...] EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.“ <p>(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
11	Behandlung	<p>„QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3) [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Überwachen und supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall- 	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt. <p>[...]“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
12	Behandlung	<p>„Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.“ <p>(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
13	Überwachung	<p>„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</p>	Ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	
14	Überwachung	„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	Ja
15	Unterweisung	„Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Art der Anwendung)	Ja
16	Unterweisung	„[...] Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen. [...]“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
17	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
18	Behandlung	„Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m: Meter; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand Mai 2023 (Servier Deutschland GmbH 2023).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM-Version 2023/2. Quartal vom 13.04.2023 herangezogen (KBV 2023).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
2. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.