

Ivosidenib (Cholangiokarzinom)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-15

Version: 1.0

Stand: 05.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1650

DOI: 10.60584/G23-15

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.07.2023

Interne Projektnummer

G23-15

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-15>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-15>.

Schlagwörter

Ivosidenib, Cholangiokarzinom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ivosidenib, Cholangiocarcinoma, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christopher Kunigkeit
- Nadia Abu Rajab
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	9
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	13
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	14
3.2.1 Behandlungsdauer.....	14
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5 Jahrestherapiekosten	15
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	16
3.2.7 Versorgungsanteile.....	17
4 Literatur	18
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	16

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ENSCCA	European Network for the Study of Cholangiocarcinoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Ivosidenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Ivosidenib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist.

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

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2023 übermittelt.

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

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

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

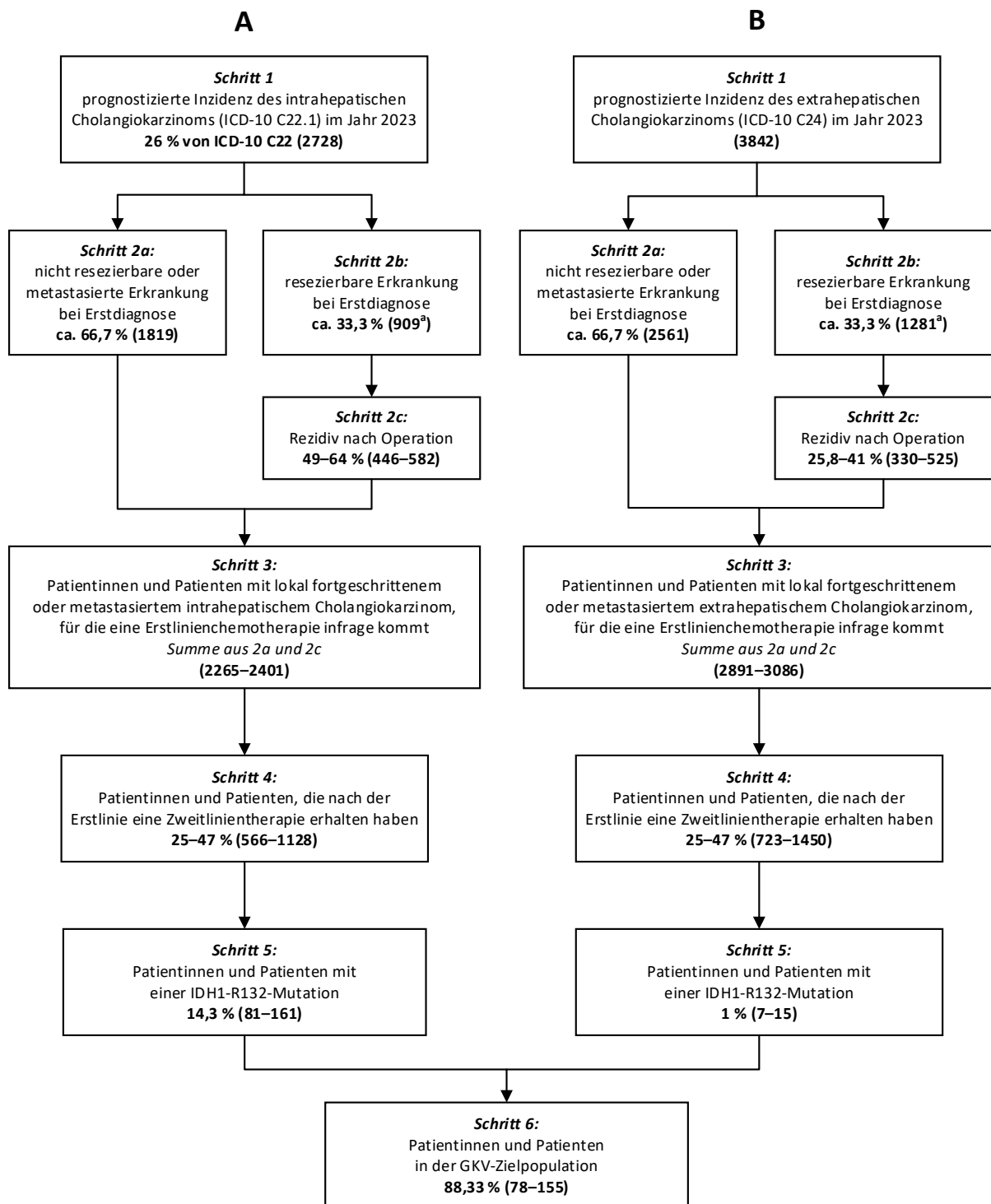
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Cholangiokarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [2] als Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1(IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2023

Der pU differenziert in seiner Berechnung zwischen intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Stränge A und B in Abbildung 1). Als Ausgangsbasis verwendet er jeweils eine prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2023.

Der pU ermittelt die Inzidenz intrahepatischer Cholangiokarzinome über den Code C22.1 („Intrahepatisches Cholangiokarzinom“) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Für extrahepatische Cholangiokarzinome berücksichtigt der pU die ICD-10-Codierung C24 („Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege“).

Der pU zieht jeweils die Fallzahlen der Neuerkrankungen aus den Diagnosejahren 1999 bis 2019 laut einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Instituts (RKI) heran (Datenstand 13.09.2022) [3,4]. Da für ICD-10 C22.1 der Datenbank keine Fallzahlen zu entnehmen sind, schätzt der pU die unter diesem Code erfassten jährlichen Neuerkrankungen ausgehend von den berichteten Fallzahlen mit ICD-10 C22 („Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“). Den Daten des RKI zu den Neuerkrankungen der Jahre 2017 und 2018 [5] entsprechend, nimmt der pU an, dass der Code C22.1 geschlechtsübergreifend einen Anteil von 26 % an der Fallzahl der übergeordneten Codierung C22 ausmacht.

Anschließend berechnet der pU über den zuvor genannten Zeitraum durchschnittliche jährliche Steigerungsraten für die Fallzahlen mit den ICD-10-Codierungen C22.1 und C24 (ca. 2,62 % [C22.1] und ca. 1,25 % [C24] laut eigener Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B). Mithilfe dieser Raten extrapoliert der pU die jährlichen Fallzahlen der Inzidenz. Auf diese Weise ermittelt der pU für das Jahr 2023 eine Anzahl von 2728 Neuerkrankungen an intrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Strang A) und von 3842 Neuerkrankungen an extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Strang B).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung

Der pU operationalisiert lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinome über die Operabilität des Karzinoms. Er berücksichtigt in Schritt 2 in beiden Strängen seiner Berechnung

- einerseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung aufweisen (Schritt 2a) und

- andererseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine resezierbare Erkrankung aufweisen (Schritt 2b) und nach einer Operation ein Rezidiv erleiden (Schritt 2c).

Der pU nimmt in beiden Strängen an, dass der Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose 2 Drittel (= ca. 66,7 %) beträgt (siehe Schritt 2a). Für diese Angabe stützt sich der pU auf eine Publikation von Liao et al. [6], in der die Angabe zu finden ist, dass zum Zeitpunkt der Diagnose für 1 Drittel der Patientinnen und Patienten eine Resektion infrage kommt. Der pU berechnet unter Einsatz des komplementären Anteilswertes von 2 Dritteln eine Anzahl von 1819 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und von 2561 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, die jeweils bei Erstdiagnose von einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung betroffen sind.

Wie zuvor beschrieben geht der pU in beiden Strängen von einem Anteil in Höhe von 1 Drittel (= ca. 33,3 %) [6] mit resezierbarer Erkrankung bei Erstdiagnose aus (siehe Schritt 2b). Für Patientinnen und Patienten mit einer solchen Erkrankung veranschlagt der pU zusätzlich eine Anteilsspanne für das Erleiden eines Rezidivs nach einer Operation, die sich in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (Strang A oder Strang B) unterscheidet:

Strang A: Mit Bezug auf das intrahepatische Cholangiokarzinom nimmt der pU an, dass 49 % bis 64 % der Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung bei Erstdiagnose nach einer Operation ein Rezidiv erleiden. Diese Angabe beruht auf einer Übersichtsarbeit von Blechacz zum Cholangiokarzinom aus dem Jahr 2017 [7], die wiederum auf verschiedene andere Publikationen verweist [8-12]. Unter Einsatz der genannten Anteilswerte berechnet der pU eine Spanne von 446 bis 582 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation (siehe Schritt 2c).

Strang B: Für die Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom veranschlagt der pU eine entsprechende Anteilsspanne in Höhe von 25,8 % bis 41 %. Deren Untergrenze bezieht sich auf eine retrospektive Studie von Kim et al. zu distalen Cholangiokarzinomen auf Grundlage von Daten der Uniklinik Seoul [13]. Von 132 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 bis September 2009 eine kurative Resektion gefolgt von einer adjuvanten Chemoradiotherapie hatten, wiesen 34 (ca. 25,8 %) lokoregionale Rezidive auf. Die Obergrenze der Anteilsspanne geht auf eine retrospektive Studie von Choi et al. zurück, die auf Daten von 2 koreanischen Zentren basiert [14]. Darin wurde unter 93 Patientinnen und Patienten mit Karzinom des perihilären oder distalen Gallengangs oder der Ampulla Vateri, die zwischen 2001 und 2016 eine kurativ intendierte Resektion ihres Tumors erhielten, bei 38 (ca. 41 %) ein lokoregionales Rezidiv mit oder ohne begleitende Fernmetastasierung festgestellt. Auf Grundlage der eingangs genannten Anteilsspanne

berechnet der pU eine Spanne von 330 bis 525 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation (siehe Schritt 2c).

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erstlinienchemotherapie infrage kommt

In Schritt 3 seiner Berechnung summiert der pU sowohl bei den intrahepatischen (Strang A) als auch den extrahepatischen Cholangiokarzinomen (Strang B) die Anzahlen aus den jeweiligen Schritten 2a und 2c. Daraus ergeben sich als Zwischenergebnis Anzahlen von

- 2265 bis 2401 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom und
- 2891 bis 3086 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom.

Der pU geht davon aus, dass für all diese Patientinnen und Patienten eine Erstlinienchemotherapie infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinie eine Zweitlinientherapie erhalten haben

Der pU trifft die Annahme, dass sowohl mit Bezug auf intrahepatische als auch extrahepatische Cholangiokarzinome (Stränge A und B) 25 % bis 47 % der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinientherapie erhalten.

Die Untergrenze dieser Spanne entnimmt der pU einer retrospektiven Studie von Walter et al. [15], in der zwischen 1991 und 2011 in einem kanadischen Zentrum behandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom betrachtet wurden. Von 378 Patientinnen und Patienten, die im genannten Zeitraum eine Erstlinienchemotherapie hatten, erhielten 96 Patientinnen und Patienten (25 %) eine Zweitlinienchemotherapie. Für die Obergrenze der Spanne zieht der pU eine retrospektive Studie von Takahara et al. [16] heran. Darin wurden Patientinnen und Patienten aus einer japanischen Uniklinik mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem biliärem Karzinom und einer Erstlinienchemotherapie zwischen Januar 2000 und Dezember 2016 betrachtet. Von 294 Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie eine Progression oder ein Therapieversagen erlitten, erhielten 139 (47 %) eine Zweitlinienchemotherapie.

Auf dieser Grundlage berechnet der pU als Population, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, Anzahlen von

- 566 bis 1128 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und
- 723 bis 1450 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation

In Schritt 5 ermittelt der pU die jeweilige Anzahl an Patientinnen und Patienten, die von der relevanten IDH1-R132-Mutation betroffen ist. Dabei setzt der pU unterschiedliche Anteilswerte für intrahepatische und extrahepatische Cholangiokarzinome an. Der pU beschreibt, dass bei dem Cholangiokarzinom nahezu alle Fälle einer IDH1-Mutation an Codon R132 auftreten.

Strang A: Der pU geht davon aus, dass 14,3 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom eine IDH1-R132-Mutation aufweisen. Diesen Anteil entnimmt der pU aus einer retrospektiven Analyse von Kendre et al. [17], in der Proben von 6130 Patientinnen und Patienten, anhand derer zwischen August 2014 und März 2021 eine diagnostische Untersuchung des Tumorprofils durchgeführt wurde, analysiert wurden. Den Autorinnen und Autoren zufolge beträgt der Anteil mit IDH1-Mutation in der untersuchten Kohorte 14,3 %. Der pU multipliziert den Anteil mit den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt und schätzt so eine Spanne von 81 bis 161 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und einer IDH1-R132-Mutation.

Strang B: Für Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom nimmt der pU einen Anteil in Höhe von 1 % mit einer IDH1-R132-Mutation an. Diese Angabe stützt er auf eine Übersichtsarbeit von Boscoe et al. [18], in der 45 Publikationen eingeschlossen wurden, die die Häufigkeit von IDH1-Mutationen bei insgesamt 5393 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinomen berichten. In der Übersichtsarbeit wird mit Bezug auf extrahepatische Cholangiokarzinome für 1123 Patientinnen und Patienten publikationsübergreifend ein Anteil von 0,8 % ausgewiesen. Auf Grundlage des angenommenen Anteils in Höhe von 1 % und den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt schätzt der pU eine Spanne von 7 bis 15 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, die von einer IDH1-R132-Mutation betroffen sind.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend summiert der pU die Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen aus dem vorherigen Schritt und veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 88,3 % [19]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Spanne von 78 bis 155 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Rechnerisch ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar. Verschiedene seiner Berechnungsschritte beinhalten Über- und Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Spanne mit Unsicherheit behaftet. Folglich könnte

die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl höher als auch geringer liegen als die Angaben des pU.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend findet eine Einordnung vor dem Hintergrund eines früheren Verfahrens zu einem vergleichbaren Anwendungsgebiet statt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2023

Der pU schätzt als Ausgangsbasis die Inzidenz der intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinome.

Die Inzidenz intrahepatischer Cholangiokarzinome scheint – im Abgleich mit der vom RKI basierend auf dem Code C22 (gemäß ICD-10) für das Jahr 2022 prognostizierten Inzidenz sowie unter Annahme des Anteils des Codes C22.1 in Höhe von 26 % [5] – in einer plausiblen Größenordnung zu liegen.

Die berechnete Inzidenz auf Grundlage des Codes C24 beinhaltet Neuerkrankungen, die zum Teil nicht unter die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten extrahepatischen Cholangiokarzinome fallen. Diesbezüglich sind insbesondere die unter C24.1 „Ampulla hepatocreatica [Ampulla Vateri]“ erfassten Neubildungen zu nennen.

Als Unsicherheitsfaktor hinsichtlich der geschätzten Inzidenzen ist mit Blick auf Cholangiokarzinome auf die bestehende Möglichkeit von Fehlklassifikationen hinzuweisen (z. B. fehlerhafte Klassifikation perihilärer Cholangiokarzinome [Teil der extrahepatischen Cholangiokarzinome] als intrahepatische Cholangiokarzinome [20-23]).

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung

Schritte 2a und b

Die Operationalisierung des Patientenanteils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem operablen Tumor ist vor dem Hintergrund der Empfehlungen zur Primärtherapie biliärer Karzinome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [24] sowie der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [25] grundsätzlich nachvollziehbar.

Der pU setzt für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose einen Anteil in Höhe von 2 Dritteln an. Aus der von ihm als Quelle vorgelegten Publikation [6] geht jedoch nicht hervor auf welchen Daten diese Angabe basiert.

Dies lässt sich auch unter Miteinbezug der darin zitierten Referenz [26] nicht nachvollziehen, was mit Unsicherheit einhergeht.

Schritt 2c

Der pU trifft bei den zugrunde gelegten Anteilswerten für ein Rezidiv nach einer Resektion des Tumors implizit die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten unmittelbar dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugerechnet werden können. Es ist fraglich, ob ein Rezidiv immer dem für das Anwendungsgebiet relevanten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums des Cholangiokarzinoms zugeordnet werden kann. Dies könnte zu einer potenziellen Überschätzung führen.

Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die vom pU für Rezidive nach einer Operation angesetzten Anteilswerte jeweils in der Obergrenze auch höher ausfallen könnten. Darauf deutet eine Untersuchung auf Basis des European-Network-for-the-Study-of-Cholangiocarcinoma(ENSCCA)-Registers hin, die sich auf Daten von Patientinnen und Patienten aus 26 europäischen Zentren aus 11 Ländern bezieht, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 diagnostiziert wurden [27]. Unter den in der Überlebenszeitanalyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (solche mit Diagnose zwischen 2010 und 2017 zur Gewährleistung eines minimalen Follow-ups von 2 Jahren), die mittels chirurgischer Resektion behandelt wurden, beträgt bei denjenigen mit einer R0-Resektion (n = 499) die kumulative Inzidenz für Rezidive 59,9 %. Bei denjenigen mit R1-Resektion (n = 186) liegt die kumulative Inzidenz für Rezidive sogar bei 77,4 %. Es ist allerdings fraglich, wie hoch die Anteile der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen bezogen auf die zuvor beschriebene Population der Überlebenszeitanalyse ausfallen.

Zudem werden bei der Bestimmung der Anteilsspanne für ein Rezidiv nach der Operation in Strang B (25,8 % bis 41 %) vom pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv einbezogen. Somit werden diejenigen mit einer nach der Operation aufgetretenen Fernmetastasierung vernachlässigt, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Folglich kommt es hierbei zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erstlinienchemotherapie infrage kommt

Aus der Annahme des pU, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, ergibt sich eine Überschätzung: Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser Patientengruppe aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie infrage kommt, siehe dazu die Empfehlung einer palliativen Systemtherapie in der S3-Leitlinie [25] für Patientinnen und Patienten in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation unter der Bedingung eines adäquaten Allgemeinzustandes. Der DGHO zufolge sollten

Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eine Therapie mit Best supportive Care (BSC) erhalten (siehe Algorithmus für die Primärtherapie beim biliären Karzinom) [24]. Auch die im Rahmen der Bewertung von Schritt 2c bereits erwähnte Registerstudie [27] zeigt, dass unter 1643 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom ein relevanter Anteil (20,6 %) BSC als 1. Therapie erhalten haben.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinie eine Zweitlinientherapie erhalten haben

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

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

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation

Hinsichtlich der vom pU angenommenen Anteilswerte für eine IDH1-R132-Mutation besteht Unsicherheit. Es ist fraglich, inwiefern die vom pU herangezogenen Angaben [17,18], die sich auf Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen bzw. extrahepatischen Cholangiokarzinomen ohne Einschränkung auf bestimmte Erkrankungsstadien oder Therapiesituationen beziehen, auf die hier zu betrachtende spezifische Population übertragbar sind.

Die Annahme des pU, dass nahezu alle IDH1-Mutationen Codon R132 betreffen, ist nachvollziehbar. In der für den Anteil beim intrahepatischen Cholangiokarzinom herangezogenen Analyse [17] machen unter den von IDH1 Betroffenen in der untersuchten Kohorte R132C, R132L, R132G oder R132S zusammen z. B. einen Anteil von ca. 98 % aus. Ebenfalls ist anhand der vorliegenden Literatur nachvollziehbar, dass IDH1-Mutationen bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen eher vorkommen als bei extrahepatischen (siehe z. B. [18,28]).

Einordnung vor dem Hintergrund eines früheren Verfahrens

Für einen Vergleich mit der vorgelegten Anzahl in der GKV-Zielpopulation steht das Verfahren zu Pemigatinib aus dem Jahr 2021 zur Verfügung, in dem eine ähnliche Patientenpopulation zu betrachten war. Im Verfahren wurde letztlich eine Anzahl von 35 bis 300 Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-

Wachstumsfaktorrezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, beschlossen [29,30].

Die Berechnungen aus dem vorliegenden Dossier und aus dem Verfahren zu Pemigatinib sind konzeptionell sehr ähnlich und es kamen bei Pemigatinib an vielen Stellen identische oder nur geringfügig abweichende Anteilswerte zum Einsatz [31,32]. Neben den unterschiedlichen Anteilen von IDH1-R132-Mutationen und von FGFR2-Fusionen bzw. Rearrangements sowie einem geringfügigen Unterschied hinsichtlich des Anteils inoperabler Cholangiokarzinome bei Erstdiagnose (Pemigatinib: 65 %, hier: ca. 66,7 %) ergeben sich die unterschiedlichen Anzahlen aus den Dossiers insbesondere durch voneinander abweichende Inzidenzangaben für Cholangiokarzinome. Die Berechnung aus dem Verfahren zu Pemigatinib basiert auf einer Schätzung von

- 2478 bis 3362 Neuerkrankungen an intrahepatischen Cholangiokarzinomen (vs. 2728 Neuerkrankungen im vorliegenden Dossier) und
- 2342 bis 3875 Neuerkrankungen an extrahepatischen Cholangiokarzinomen (vs. 3842 Neuerkrankungen im vorliegenden Dossier) jeweils pro Jahr.

In der Folge weisen die vor Berücksichtigung der IDH1-R132- bzw. FGFR2-Anteile berechneten Anzahlen Überschneidungen auf (vergleiche Schritt 4 der beiden Berechnungen):

- Die im vorliegenden Dossier ermittelten Anzahlen von 566 bis 1128 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen Cholangiokarzinomen, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, liegen innerhalb der Spanne, die im Dossier zu Pemigatinib ausgewiesen wurde (509 bis 1381 Patientinnen und Patienten [31,32]).
- Die im vorliegenden Dossier berechnete Spanne von 723 bis 1450 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, weist eine Untergrenze innerhalb der Spanne aus dem Dossier zu Pemigatinib und eine nur geringfügig höhere Obergrenze auf (Pemigatinib: 432 bis 1399 Patientinnen und Patienten [31,32]).

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Grundlage der unter Schritt 1 der vorgelegten Berechnung beschriebenen Extrapolation (siehe Abschnitt 3.1.2.1) ermittelt der pU bis zum Jahr 2028 einen Anstieg der jährlichen Neuerkrankungen an intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivosidenib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	78–155	Die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die vom pU vorgelegten Angaben zu den Kosten von Ivosidenib bewertet und nicht die Angaben zu den weiteren Therapieoptionen, weil keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivosidenib benannt wurde.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ivosidenib entsprechen der Fachinformation [2]. Dieser zufolge sollte die Behandlung fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung von der Patientin bzw. dem Patienten nicht mehr vertragen wird. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ivosidenib entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivosidenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Ivosidenib differenziert der pU zwischen dem 1. Behandlungsjahr und Folgejahren.

Für das 1. Jahr veranschlagt der pU 1-malige Kosten in Höhe von 77,91 € für den Test auf die IDH1-R132-Mutation [2] ausgehend von der Ziffer 19453 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab. Es ist möglich, dass dieser Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status der IDH1-R132-Mutation bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Für die zumindest im 1. Jahr gemäß Fachinformation [2] anfallenden Untersuchungen des Blutbilds bzw. der Blutchemie setzt der pU hingegen keine Kosten an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ivosidenib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 201 970,60 € für das 1. Jahr und in Höhe von 201 892,69 € für Folgejahre. Während die Angaben für das 1. Jahr Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfassen, beinhaltet die Angabe für die Folgejahre ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist möglich, dass die vom pU unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für den Test auf die IDH1-R132-Mutation nicht bei allen Patientinnen und Patienten anfallen. Es können gemäß Fachinformation [2] zumindest im 1. Jahr weitere Kosten für Blutuntersuchungen anfallen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ivosidenib	Erwachsene 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Jahr: 77,91 ▪ Folgejahre: 0 	0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Jahr: 201 970,60 ▪ Folgejahre: 201 892,69 	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist möglich, dass die vom pU unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für den Test auf die IDH1-R132-Mutation nicht bei allen Patientinnen und Patienten anfallen. Es können gemäß Fachinformation [2] zumindest im 1. Jahr weitere Kosten für Blutuntersuchungen anfallen (siehe Abschnitt 3.2.4).
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [2]. Mit Verweis auf die klinische Studie ClarIDHy [33] geht der pU davon aus, dass keine wesentlichen Änderungen der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche zu erwarten sind.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile sei derzeit nicht möglich. Der pU erwartet jedoch nicht, dass die gesamte Zielpopulation mit Ivosidenib behandelt wird.

4 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Servier Deutschland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. 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 C22; Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [online]. 2022 [Zugriff: 12.06.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. 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]). Diagnose C24; Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2022 [Zugriff: 12.06.2023]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
6. Liao P, Cao L, Chen H et al. Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. *Medicine* 2021; 100(16): e25635. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025635>.
7. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26. <https://dx.doi.org/10.5009/gnl15568>.
8. Endo I, Gonen M, Yopp AC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248(1): 84-96. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176c4d3>.
9. Choi SB, Kim KS, Choi JY et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(11): 3048-3056. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0631-1>.

10. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208(2): 218-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.017>.
11. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 2001; 193(4): 384-391. [https://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515\(01\)01016-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515(01)01016-x).
12. Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10(6): 432-440. <https://dx.doi.org/10.1007/s00534-002-0842-3>.
13. Kim BH, Kim K, Chie EK et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat* 2017; 49(2): 473-483. <https://dx.doi.org/10.4143/crt.2016.166>.
14. Choi HS, Kang KM, Jeong BK et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 85. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z>.
15. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-335. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.
16. Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6): 1093-1102. <https://dx.doi.org/10.1007/s10637-018-0670-1>.
17. Kendre G, Murugesan K, Brummer T et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023; 78: 614-626. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.030>.
18. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 751-765. <https://dx.doi.org/10.21037/jgo.2019.03.10>.
19. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q4/20230329_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2022_300dpi_barrierefrei.pdf.
20. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 65. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>.

21. Walter D, Ferstl P, Waidmann O et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2): 316-323. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13954>.
22. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int* 2019; 39 Suppl 1: 19-31. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.14095>.
23. Cardinale V. Classifications and misclassification in cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39(2): 260-262. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13998>.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Biliare Karzinome [online]. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. 2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
26. Cai Y, Cheng N, Ye H et al. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Biosci Trends* 2016; 10(2): 92-102. <https://dx.doi.org/10.5582/bst.2016.01048>.
27. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol* 2022; 76(5): 1109-1121. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>.
28. Carotenuto M, Sacco A, Forgione L et al. Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and relevance to therapy. *Explor Target Antitumor Ther* 2022; 3(2): 200-223. <https://dx.doi.org/10.37349/etat.2022.00079>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) [online]. 2021 [Zugriff: 28.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 28.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pemigatinib (Cholangiokarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-12_pemigatinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

32. Incyte Biosciences Germany. Pemigatinib (Pemazyre); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 18.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/677/#dossier>.

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

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph Frank	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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