



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-219 Pembrolizumab

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

Pembrolizumab [biliäres Karzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege: Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Keytruda ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-219 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCA	cholangiocarcinoma
EASL	European Association for the Study of the Liver
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GemCis	gemcitabine+cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatic cholangiocarcinoma
ILCA	International Liver Cancer Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 16.09.2021 durchgeführt, die folgenden am 02.06.2022 und 22.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1131 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Azizi AA et al., 2021 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator

- systemic chemotherapy alone (any line)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- updated on 02 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Pooled Baseline Characteristics.

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

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

- The majority of patients were treated as part of non-randomised phase II studies (38.5 %), with chemotherapy in the first-line advanced setting [91.9 % of patients; mean patients per study arm 70.3 (95 % CI, 53.9–86.7)], or with chemotherapy schedules containing doublet combinations [72.9 % of patients; mean patients per study arm 83.0 (95 % CI, 62.3–103.7)].

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Estimated pooled overall radiological response rate (ORR), and pooled weighted mean progression-free (PFS) and overall survivals (OS) were 23.2 % (95 %–CI 20.0–26.5) (I2: 52.5 % (p < 0.001)), 4.8 months (95 %–CI 4.3–5.2) and 8.3 months (95 %CI 7.6–8.9), respectively. Patients with non-GBC BTCs achieved a lower ORR than GBC [odds ratio 0.65 (95 % CI, 0.50–0.84)].



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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [2].

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

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines were formulated with the objective of guiding physicians towards an evidence-based approach to the diagnostic, prognostic, and therapeutic management of iCCA. Clinical recommendations, from diagnostic suspicion to diagnosis, staging and treatment, are formulated in a pragmatic manner that considers the clinical outcomes with the greatest impact as well as patient needs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Methodische Anmerkungen

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

Empfehlungen

Treatment of unresectable disease

Is systemic chemotherapy the first-line option for patients with localised, unresectable iCCA with a good performance status?

Recommendations

Patients with unresectable iCCA and good performance status should be treated with GemCis (as first-line chemotherapy), with the addition of durvalumab where available (LoE 1, strong recommendation, strong consensus).

Most patients with iCCA present with large, unresectable tumours and therefore the decision on the best treatment option involves a complex decision-making process requiring multidisciplinary evaluation. Different therapeutic approaches are available for iCCA, including systemic and targeted molecular therapies, locoregional treatments and radiation; however, optimal patient selection for each modality is unclear.

An OS benefit of chemotherapy over best supportive care was demonstrated through a randomised-controlled study in patients with pancreatic and biliary cancer.¹⁹¹ Phase III randomised-controlled studies and a meta-analysis confirmed that GemCis improved OS and PFS significantly compared to gemcitabine alone in patients with advanced biliary tract cancer.^{192–194} A subgroup analysis from this meta-analysis suggested that patients with good performance status (ECOG PS 0-1) and iCCA benefited from GemCis vs. gemcitabine alone (4). EGFR or VEGFR inhibitors did not improve the efficacy of GemCis.^{195–197} Recently, durvalumab plus GemCis significantly improved OS (12.8 vs. 11.5 months; HR 0.80; 95% CI 0.66–0.97; p = 0.021) compared with placebo plus GemCis in patients with chemotherapy-naïve advanced biliary tract cancer and ECOG PS = 0-1.¹⁹⁸ The TOPAZ-1, a double-blind, placebo-controlled, phase III study confirmed the benefit of durvalumab + GemCis in terms of OS, PFS and objective response rate (ORR).¹⁹⁹ A phase II study also demonstrated promising results with nab-paclitaxel in addition to GemCis in patients with unresectable biliary tract cancer and an ECOG PS of 0 or 1.²⁰⁰

In summary, evidence indicates that patients with unresectable, advanced iCCA and good performance status should be treated with GemCis (as first-line chemotherapy), with the addition of durvalumab where available.

Can patients with impaired performance status (e.g. ECOG PS2) be offered modified systemic chemotherapy?

Recommendations

In patients with iCCA and impaired performance status, gemcitabine monotherapy or plus S-1 combination therapy may provide comparable efficacy with fewer adverse events (LoE 2, weak recommendation, consensus).

A randomised phase II trial of chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer and an ECOG PS of 0-2 reported the median time-to-progression or OS were comparable between gemcitabine plus S-1 combination therapy and gemcitabine alone.²⁰¹ The gemcitabine alone group experienced fewer haematologic adverse events or skin rash. A randomised phase III trial demonstrated that OS of patients treated with gemcitabine plus S-1 was not inferior to that of patients treated with GemCis, with fewer haematologic adverse events.²⁰² A randomised phase II trial reported that PFS/OS were similar in patients receiving cisplatin plus S-1 compared to GemCis, with fewer haematologic adverse events.²⁰³ The retrieved literature indicates that gemcitabine plus S-1 or gemcitabine monotherapy can provide comparable efficacy with fewer adverse events. Notably, in these studies,^{201–203} only a minority of patients (3-14%) had ECOG PS 2 and thus, further studies in this population are needed.

Locoregional treatment

Does locoregional therapy with transarterial procedures (selective internal radiation therapy, chemoembolisation and intra-arterial chemotherapy) offer a survival benefit compared to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA?

Recommendations

Transarterial procedures (selective internal radiation therapy, chemoembolisation and intra-arterial chemotherapy) are feasible and safe, and may be a reasonable alternative in selected patients with unresectable disease (**LoE 4, weak recommendation, consensus**).

Unfortunately, none of the evaluated studies answering the key question was randomised (there was a randomised controlled trial evaluating selective internal radiation therapy vs. systemic therapy, the SIRCCA trial, but this was prematurely interrupted because of low recruitment and the preliminary results are not reported) and all studies examined were retrospective, descriptive, and none compared locoregional therapies vs. systemic therapies in locally advanced iCCA. Most studies were performed at a single centre, with small sample sizes and a relevant proportion of patients with advanced iCCA (stage IV), which invalidate any conclusions.^{176,177,204–216}

In summary, data on locoregional therapy with transarterial procedures as an alternative to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA is scarce and the LoE is low. Transarterial procedures are feasible and safe, and may be a good alternative in some patients with unresectable disease, but comparative studies evaluating survival benefit are needed.

Is thermal ablation a reliable alternative to surgical treatments for single <2 cm iCCA?

Recommendations

In unresectable or inoperable patients with a single <2 cm iCCA, thermal ablation can be considered as a good alternative, as it is feasible and safe (**LoE 4, weak recommendation, consensus**).

Unfortunately, none of the studies addressing the key question was randomised and the studies examined were retrospective, descriptive, and only two of them compared ablation vs. resection.^{217,218} Both studies were retrospective, included a relatively low number of patients, evaluated recurrent iCCA after previous resection, and did not describe the outcome of patients with single tumours <2 cm. In both studies, thermal ablation offered similar outcomes as resection, with the number of nodules serving as an independent

prognostic factor. Other studies did not compare ablation vs. resection, and they report a median OS of around 30 months. Only two retrospective, single-centre studies reported with detail the outcomes of patients with single <2 cm iCCAs: Chu et al. 2021²¹⁹ reported a median OS of 33 months in 23 patients with <2 cm tumours and Diaz-González et al. 2020²²⁰ reported a median OS of 94 months in 10 patients (four of them were alive at the end of follow-up).

In summary, data on the outcomes associated with thermal ablation as an alternative to resection for very early iCCA is scarce and the LoE is low. Ablation is feasible and safe, and may be a good alternative in unresectable patients, but better comparative studies are needed.

Studies on radiofrequency or microwave ablation alone or in combination with chemotherapeutics in patients with advanced unresectable iCCA, or resistance/intolerance to chemotherapeutics are scarce, very heterogeneous and randomised clinical trials are virtually absent. Therefore, the panel has refrained from formulating a key question.

Radiation therapy

Is external beam ablative dose radiation therapy a reliable alternative to systemic therapy in unresectable, liverlimited iCCA?

Recommendations

Due to insufficient evidence, we cannot recommend in favour or against external beam ablative dose radiation therapy as an alternative to systemic therapy in unresectable liver-limited iCCA (**LoE 4, no recommendation can be provided, consensus**).

None of the studies addressing the key question was randomised and all studies examined were retrospective, descriptive, and none compared external radiotherapy vs. systemic therapies in locally advanced iCCA. In addition, most studies were performed at a single centre, with small sample sizes, while the treatment modality was very heterogeneous among the studies, and a relevant proportion of patients had advanced iCCA (stage IV), which invalidate any conclusions. 221–230 Only one study was reported as prospective,²²⁸ but most patients were already treated with chemotherapy. The reported outcome in terms of OS was very heterogeneous due to the inclusion of different patient profiles.

In summary, data on external beam ablative dose radiation therapy as an alternative to systemic therapy in unresectable, locally advanced iCCA are scarce and the LoE is low. Comparative studies are needed and no recommendation can be made according to the available evidence.

Regarding the potential benefits of external beam radiotherapy, stereotactic body radiotherapy, proton beam therapy alone or in combination with chemotherapy in advanced unresectable iCCA, resistant or intolerant to systemic therapies, the available literature is scarce, of low quality due to the low number of patients enrolled, the heterogeneity of patients and combined treatments, and the retrospective nature of most studies. In addition, the vast majority of studies deal with pCCA rather than iCCA. Therefore, the panel decided to avoid formulation of key questions on combinations of radio- and chemotherapy.

AWMF, 2023 [3,4]

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen August 2021 und Oktober 2021 statt

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumortherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren, kann als individuelles Konzept eine Chemotherapie mit kurzfristiger erneuter Evaluation der Operabilität durchgeführt werden. Hierbei liegen weder Daten zu einer standardisierten Definition der Resektabilität noch zur systemischen palliativen Therapie vor. Die Chemotherapie sollte in Analogie zur palliativen Chemotherapie erfolgen. Die Ansprechraten zwischen der Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin + Durvalumab und der Zweifachtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin unterscheiden sich mit 26,7 % [736], bzw. 26,1 % [737], nicht. Interessant ist, dass in der Studie von Gemcitabin und Cisplatin die objektiven Ansprechraten für Gallenwegskarzinome bei lediglich 19 % und bei Gallenblasenkarzinomen bei 38 % lagen [737].

Eine mit 45 % hohe Ansprechraten für die Dreifachtherapie Gemcitabin, Cisplatin und nab-Paclitaxel in einer Phase II-Studie [738], bestätigte sich in einer nachfolgenden Phase III Studie nicht: Die Ansprechraten in der SWOG 1815 Studie zeigten keinen statistischen Unterschied für die Dreifachtherapie mit 32% im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin mit 22 % [739].

Prinzipiell gilt für alle eingesetzten Systemtherapien, auch in klinischen Studien, dass bei gutem Ansprechen die Resektabilität nach 2-3 Monaten erneut evaluiert werden sollte.

4.5.4 Palliative Systemtherapie

4.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[737], [740], [741], [742], [743] 2: Erneute Recherche 2021, mit zusätzlicher Evidenz, keine inhaltliche Änderung der Empfehlung	
	Konsens	

Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [572], [744]. In der ABC-02-Studie (s.u.) zeigte sich ein Überlebensvorteil für alle Tumorlokalisationen. Der Vorteil war am deutlichsten für Patienten mit einem ECOG Performance Status (PS) 0 oder 1.

4.5.4.1 Erstlinientherapie

4.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	
Level of Evidence 2 ⊕⊕⊕⊖	[737] , [740] , [741] , [742] , [743] , [736] 2: Erneute Recherche 2022, Oh 2022	
	Starker Konsens	

Die Placebo-kontrollierte Topaz-01 Studie zeigt eine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben von Durvalumab (anti PD-L1 Antikörper) + Gemcitabine + Cisplatin (D + Gem/Cis) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Gemcitabin + Cisplatin (Gem/Cis) [736]. Wichtigste Einschlusskriterien waren intra- und extrahepatische CCAs einschließlich Gallenblasenkarzinome und ECOG 0-1. Papillenkarcinome waren nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 12,8 vs. 11,5 Monate nur moderat besser, allerdings separieren sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zunehmend, so dass die Überlebensraten nach 12 Monaten sich mit 54 % vs. 48 % und nach 24 Monaten mit 25 % vs. 10 % zugunsten der Kombination mit Durvalumab unterschieden. Die Ansprechrate lag im D + Gem/Cis Arm bei 27 % und bei 19 % mit Gem/Cis.

Die bessere Wirksamkeit einer kombinierten Therapie von Gemcitabin + Cisplatin bestätigte sich auch mit dem anti PD-1 Antikörper Pembrolizumab (Gem/Cis + P) gegenüber der alleinigen Chemotherapie in der Keynote-Studie 966 [745]. Diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 12,7 Monaten mit Gem/Cis + P gegenüber 10,9 Monaten mit Gem/Cis. Das geschätzte Überleben für die Gruppe mit Pembrolizumab betrug nach 12 Monaten 52 % und nach 24 Monaten 25 % im Vergleich zur Patientengruppe mit Gem/Cis von 44 % nach 12 und 18 % nach 24 Monaten. Eine Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation besteht derzeit nicht (Stand 04/2023).

Bei Kontraindikationen für eine Therapie mit Durvalumab soll weiterhin auch die Therapie mit Gem/Cis eingesetzt werden. Zwei Studien, die britische ABC-02-Studie [737], und die japanische BT22-Studie [740], haben in einer gemeinsamen Auswertung bei insgesamt fast 500 Patienten die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, dass mit der Applikation von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ein gut verträgliches Therapieschema implementiert wurde. So zeigten sich keine Unterschiede in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin und Cisplatin versus Gemcitabin: 1,5 % vs. 1 %, p = 0,83) sowie von Übelkeit (4,0 % versus 3,5 %, p = 0,78) und Erbrechen (5,1 vs. 5,5 %, p = 0,65).

Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [744]. Die Lebenserwartung bei symptomorientierter Therapie beträgt nach historischen Daten dagegen nur ca. 2,5 bis 4,5 Monate [741].

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2023)
am 22.08.2023

#	Suchfrage
#1	[mh Cholangiocarcinoma]
#2	[mh "Biliary Tract Neoplasms"]
#3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
#4	(cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract"):ti,ab,kw
#5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
#6	#4 AND #5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Aug 2018 and Aug 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 22.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab]
5	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab]

#	Suchfrage
	OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 22.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab]
5	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW.** Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;163:103328.
 2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023;79(1):181-208.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): AWMF; 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_4.0.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-219

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	25. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ist derzeit Behandlungsstandard. Dies entspricht der aktuellen S3-Leitlinie (1) und der Versorgungspraxis in Deutschland. Durvalumab/Cisplatin/Gemcitabin bewirkt im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie (Cisplatin/Gemcitabin) bei Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (2). Die Anwendung eines anderen Immuncheckpoint-Inhibitors (Pembrolizumab) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bewirkte ebenfalls gegenüber Cisplatin/Gemcitabin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (3). Eine EMA-Zulassung für Pembrolizumab/Cisplatin/Gemcitabin zur Erstlinientherapie in dieser Indikation besteht aktuell jedoch nicht (4). Daher ist diese Kombination zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Für Patienten deren Allgemeinzustand eine Durvalumab/Cisplatin/Gemcitabin-Kombinationstherapie nicht zulässt, ist individuell über die Option einer weniger toxischen Monochemotherapie zu entscheiden. Bei Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder

Mismatch-repair-Defizienz (dMMR) besteht auch die Option einer Monotherapie mit Pembrolizumab.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 032/053OL; August 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>.
2. Oh DY, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
3. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10391):1853–65. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
4. European Medicines Agency. Keytruda (Pembrolizumab): European Public Assessment Report: Anhang 1 – Merkmale des Arzneimittels (Product Information). Amsterdam; 6.9.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf.