

**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: 2025-B-313 Ivosidenib

Stand: Januar 2026

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

Ivosidenib

[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

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:

- Larotrectinib Beschluss vom 02. April 2020
- Entrectinib: Beschluss vom 18. Februar 2021
- Pemigatinib: Beschluss vom 7. Oktober 2021
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- Ivosidenib: Beschluss vom 18. Januar 2024
- Selpercatinib: Beschluss vom 07. November 2024
- Futibatinib: Beschluss vom 22. November 2024
- Repotrectinib: Beschluss vom 16. Oktober 2025

Auftrag an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie

- Beschluss vom 22. November 2024

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

Siehe systematische Literaturrecherche

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

Ivosidenib

[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivosidenib L01XX62 Tibsovo	Anwendungsgebiet: Tibsovo 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.
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek	Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet, - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Futibatinib L01EN04 LYTGOBI	Futibatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor- Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.
Larotrectinib L01EX12 Vittrakvi	VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

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

Ivosidenib

[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Nicht-kolorektale Karzinome KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. [...]
Pemigatinib L01EX20 Pemazyre	Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten.
Repotrectinib L01EX28 Augtryo	AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert, • die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: [...] – fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

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

Ivosidenib

[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom, Zweitlinientherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Zanidatamab ¹ L01FD07 Ziihera	Ziihera als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden (für biomarkerbasierte Patientenauswahl, siehe Abschnitt 4.2).
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Das Arzneimittel Ziihera ist in Deutschland nicht auf dem Markt (Stand Januar 2026)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-313 (Beratung nach § 35a SGB V)
Ivosidenib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Dezember 2025

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.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
iCCA	intrahepatic cholangiocarcinoma
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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.

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 Cholangiokarzinom 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.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 26.11.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1087 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

EASL-ILCA, 2023 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

therapeutic management of iCCA.

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

Targeted therapy and immunotherapy

Is checkpoint blockade an option for patients with dMMR/ MSI-H, unresectable, advanced iCCA following progression on first-line chemotherapy?

Immune checkpoint blockade in patients with iCCA and dMMR/MSI-H who have progressed on first-line chemotherapy, should be considered a therapeutic option (**LoE 4, strong recommendation, strong consensus**).

Very limited information is available on the role of immune checkpoint blockade in patients with dMMR/MSI-H, unresectable, advanced iCCA following progression on first-line therapy. The primary study is a prospective, multicentre study that examined the efficacy of PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with advanced cancers with dMMR across 12 different solid tumours, including CCA.²³¹ The study enrolled 86 patients who had progressive disease on at least one line of prior therapy. Objective radiographic response was observed in 53% of patients and 21% of patients had complete response. Among the four patients with CCA (description of anatomical site missing) and dMMR/MSI-H, the disease control rate was 100% with one patient having complete response and three patients with stable disease. Thereafter, a variety of basket trials demonstrated durable responses to immune blockade across solid tumours harbouring dMMR/MSI-H. The largest basket trial is the KEYNOTE-158 trial of pembrolizumab in MSIH (351 patients in total)²³² which included 22 patients with biliary tract cancers (subtypes have not been described), among whom the ORR was 41% including three complete responses. The ORR for the overall cohort was 30.8%, indicating that the response of CCA to pembrolizumab is similar to the overall cohort; unfortunately, clinical benefit specifically related to iCCA subtypes was not reported.

The FDA granted accelerated approval of pembrolizumab (May 2017) for MSI-H or dMMR solid tumours and dostarlimab (April 2021) for dMMR solid tumours that have progressed following prior treatment. More recently, in April 2022, the EMA approved pembrolizumab for five different tumour types including biliary tract cancers.

In summary, although the data regarding the role of immune checkpoint blockade in dMMR/MSI-H iCCA that has progressed on prior therapy are limited, the expert panel decided to assign a strong recommendation given the relevant clinical implications. The recommendation is reserved for patients who were treated only with chemotherapeutics in first line, as durvalumab is not available everywhere.

For iCCA patients with FGFR2 fusions or other rearrangements after progression on standard first-line chemotherapy, does treatment with a FGFR inhibitor improve PFS compared to standard chemotherapy?

FGFR inhibitors should be recommended for patients with iCCA and *FGFR2* fusions or other rearrangements after progression on standard first-line chemotherapy (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Three eligible studies addressing the key question were identified. All were large, multicentre phase II trials of pan- FGFR inhibitors in patients with advanced stages of CCA harbouring FGFR2 gene fusions or rearrangements, after progression on at least one line of prior standard chemotherapy. 233–235 Two studies examined ATP-competitive FGFR inhibitors, pemigatinib and infigratinib,^{233,235} while one examined a covalent, non-ATP-competitive inhibitor, futibatinib.²³⁴ In the study of pemigatinib, small cohorts of patients with other types of FGFR2 gene alterations or wild-type FGFR2 were also included.²³³ In these three trials, the primary endpoint was ORR. The reported ORRs for each study were: pemigatinib, 35.5%; infigratinib, 23.1%;²³⁵ and futibatinib, 41.7%.²³⁴ Across the three studies, the median PFS for patients harbouring FGFR2 fusions or rearrangements ranged from 6.9 to 9.0 months, with median OS ranging from 12.2 to 21.7 months.^{233–235} In the phase II study of pemigatinib, which also included small cohorts of patients with other FGFR2 alterations or without FGFR2 alterations, the median PFS was 2.1 and 1.7 months and OS was 6.7 and 4.0 months, respectively, and none of these patients experienced an objective response on chemotherapy.^{233–235} In all three studies, subanalyses showed that the ORRs were highest and median PFS and OS were longest in patients with only one or two prior lines of therapy compared to the subgroups with more extensive prior therapy.^{233–235}

Limitations of the existing data include lack of comparative data examining FGFR inhibition vs. chemotherapy in patients with advanced CCA harbouring FGFR2 fusions or rearrangements. Development of such studies is challenged by the overall low incidence of CCA and the rarity of FGFR2 fusions or rearrangements, which have been reported to occur in only approximately 5%-10% of iCCAs.^{195,236,237} Another limitation is that the natural history of FGFR2 fusion- or rearrangement positive CCA is not well defined.

In summary, treatment with FGFR inhibition achieves favourable median PFS and OS along with higher ORRs in patients with advanced CCA harbouring FGFR2 gene fusions or rearrangements when examined in the context of historical studies of second-line chemotherapy in patients with CCA not selected by tumour genotype. Currently no comparative data are available to enable us to evaluate whether FGFR inhibition is superior to chemotherapy for advanced CCA after progression on standard chemotherapy in this population.

Based upon the consistency of evidence that FGFR inhibitors lead to favourable clinical outcomes, in the context of consistent data demonstrating limited efficacy of second-line chemotherapy, multiple national and international guidelines have included FGFR inhibition as a treatment option for advanced CCAs harbouring FGFR2 fusion or rearrangement after progression on standard chemotherapy.^{90,102,103}

Is monotherapy with the targeted agent standard of care for second-line therapy in patients with iCCA and targetable mutations?

Patients with iCCA with good performance status who progressed on first-line therapy should be treated with: FOLFOX chemotherapy or ivosidenib for those with *IDH1* mutations, FGFR inhibitors for those with *FGFR2* fusions or rearrangements, and immune checkpoint blockade for those with dMMR/MSI-H who have not received durvalumab in first-line (LoE 2, strong recommendation, consensus).

A phase III randomised controlled trial (ABC-06) demonstrated that FOLFOX chemotherapy improved OS significantly compared with active symptom control in patients with biliary tract cancer who progressed on first-line GemCis and had good performance status.²³⁸ In addition, irinotecan/5-FU (FOLFIRI) is often used worldwide as a second-line option in patients with contraindications to FOLFOX or as a third-line regimen. In a randomised phase II trial, modified FOLFOX and the modified FOLFIRI showed comparable OS and PFS in patients with biliary tract cancer who progressed after prior GemCis with fewer haematologic adverse events in the modified FOLFIRI group.²³⁹ A randomised phase IIb study (NIFTY study) reported that liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin significantly improved survival compared to 5-FU and leucovorin in Asian patients who progressed on first-line GemCis and had good performance status; the median OS was 7.7 months in patients with iCCA treated with liposomal irinotecan plus 5-FU and leucovorin (n = 35) vs. 5.3 months in those treated with 5-FU and leucovorin (n = 39).²⁴⁰ Mutations of the *IDH* genes are present in 10-28% of iCCAs.^{94,241,242} *IDH1* mutations are more frequently found than *IDH2* mutations.^{94,242} A randomised phase III trial (CLar- *IDH*y) of ivosidenib, an oral inhibitor of mutated *IDH1*, proved the significant benefit of PFS over placebo in patients with *IDH1*-mutant CCA and good performance status.²⁴³ The OS was also improved; however, it was not statistically significant before adjusting for the crossover design.^{243,244}

Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene alterations are present in about 15% of ICCAs.^{98,245} A few phase II studies of FGFR inhibitors (pemigatinib, infigratinib, futibatinib and derazantinib) showed promising results with high ORRs and disease control rates in patients with CCA, with FGFR2 fusions or rearrangements, who progressed on first-line chemotherapy.^{233,235,246} The most common adverse event was hyperphosphatemia (55-76%).

In summary, the available evidence indicates that patients who progressed on first-line GemCis and have good performance status can be treated with: FOLFOX chemotherapy or ivosidenib for those with IDH1 mutations, FGFR inhibitors for those with FGFR2 fusions or rearrangements. Immune checkpoint blockade could be considered for patients for patients with MSI-H/dMMR who have not received durvalumab in first line.

AWMF, 2025 [2,3].

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

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.2.

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 Juli 2023 und Januar 2024 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

4.5.4 Palliative Systemtherapie

4.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
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	[703] , [704] , [705] , [706] , [707]	
	Konsens	

4.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2 3 ⊕⊕⊕⊖	[710] , [711] , [712] , [713] 2: FOLFOX 3: Pemigatinib, Futibatinib ⊕⊕⊕⊖: Ivosidenib	
	Konsens	

4.43	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	In einer fortgeschrittenen Situation bei Indikation für eine Systemtherapie bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[730] , [713]	
	Starker Konsens	

4.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Immuntherapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[739] , [740] ⊕⊕⊕⊕: Keynote 158 und ABC-06	
	Starker Konsens	

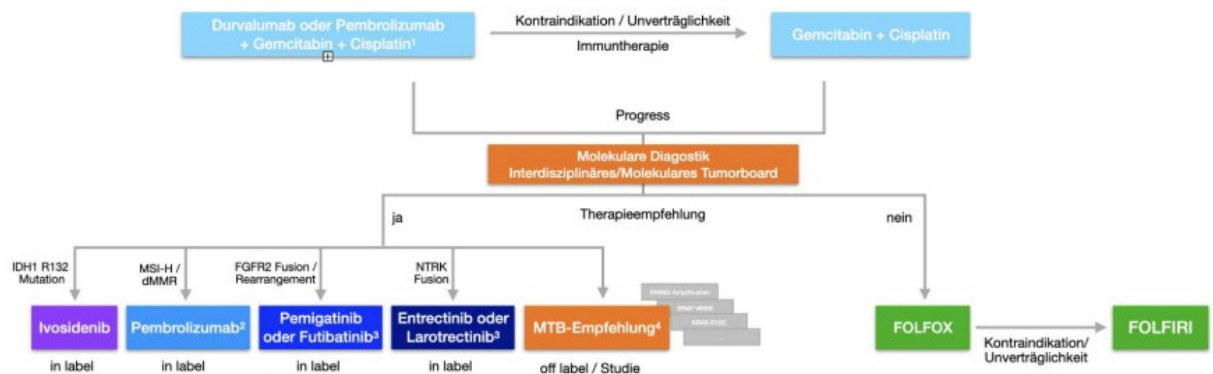
4.46	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[747]	
	Starker Konsens	

Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1) Gen zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [710]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,3 Monaten mit Ivosidenib vs. 7,5 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm 70 % der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (cross-over Studiendesign) [747]. Die Berechnung eines für Crossover adjustierten Gesamtüberlebens ergab für Placebo eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monaten und war dann im Vergleich zur Verumgruppe signifikant kürzer [747]. Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d.h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %. Die Zulassung der Europäische Kommission für Ivosidenib erfolgte im Mai 2023 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

4.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[740]	
	Starker Konsens	

4.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[748], [749]	
	Starker Konsens	

Sequenztherapie beim CCA



- ¹ Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Erstlinientherapien
² Immuntherapie-naïve Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren ohne Durvalumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie
³ Zulassung für diese Indikation besteht für beide Substanzen
⁴ Nach Vorstellung in einem interdisziplinären Molekularen-/Tumorboard

Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 25.11.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees
3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
4	(cholangiocellular OR Klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR (biliary NEXT tract*) OR (bile NEXT 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	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2023 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 25.11.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	cholangiocarcinoma[mh]
2	biliary tract neoplasms[mh]
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] OR bile 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	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchschritt
8	(#7) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
10	(#6) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	#13 NOT #9
15	(#14) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	#14 NOT #15

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL-ILCA clinical practice guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2023;79(1):181-208.
2. **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 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/Hepatozellul%C3%A4res Karzinom und bili%C3%A4re Karzinome Leitlinienreport 5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_5.0.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL Hepatozellul%C3%A4res Karzinom und bili%C3%A4re Karzinome Langversion 5.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.2.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.2016.01.021>

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.: 2025-B-313

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	16. Dezember 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
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
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>
• Ivosidenib • FOLFOX
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelmäßig 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>
Beim Cholangiokarzinom sind die Therapieerfolge limitiert. In der Erstlinie wie in der Zweitlinie werden nur kurze OS-Verlängerungen erreicht: In der Erstlinie gilt in aktueller S3-Leitlinie (1) und in NCCN-Guidelines (2) eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie (ICI) mit Pembrolizumab oder Durvalumab – jeweils kombiniert mit Gemcitabin und Cisplatin (GP) – als Standard: Durvalumab-GP bewirkt gegenüber GP eine mäßige OS-Verlängerung (12,8 vs. 11,5 Monate) (3). Auch Pembrolizumab-GP verlängert das OS gegenüber GP nur mäßig (12,7 vs. 10,9 Monate) (4).

In der Zweitlinie wird bei Nachweis einer IDH1-R132-Mutation in der aktuellen S3-Leitlinie (1) sowie in den NCCN-Guidelines (2) eine Therapie mit Ivonesib empfohlen. Dies bewirkte gegenüber Placebo eine nicht signifikante OS-Verlängerung (10,3 vs. 7,5 Monate) bei hoher Crossover-Rate. Eine ex post Crossover-adjustierte Berechnung ergab im Placebo-Arm ein medianes OS von 5,1 Monaten (5).

Unabhängig vom Bestehen einer Treibermutation kommt auch eine FOLFOX-Chemotherapie in Betracht: FOLFOX bewirkte gegenüber „aktiver Symptomkontrolle“ eine geringe numerische OS-Verlängerung (6,2 vs. 5,3 Monate; $p = 0,09$) (6). Zur Wirksamkeit von FOLFOX bei IDH1-R132-Mutation liegen dem Gutachter allerdings keine Daten vor.

In den Studien, welche die o. a. Leitlinienempfehlungen begründen, wurden nur Patienten mit einem ECOG-Score von 0–1 eingeschlossen. Für Patienten mit einem ECOG ≥ 2 sind die o. a. Empfehlungen nicht anwendbar.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Version 5.2; AWMF-Registernummer: 032/053OL. Berlin; Juni 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
2. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Ahmed A, Akce M, Anaya DA et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary Tract Cancers. Version 2.2025; July 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf (Zugangsdaten erforderlich).
3. 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.
4. 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.
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021; 22(5):690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

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.: 2025-B-313

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Sachverständige	
Datum	30. Dezember 2025

Indikation
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
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Standard in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132- Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, ist - Ivosidenib
Stand des Wissens Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet. Sie sind hier der Oberbegriff für die Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase [1].

Der Therapiestandard bei den biliären Karzinomen hat sich in den letzten Jahren geändert. In der Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, biliären Karzinom wird jetzt die Kombination Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin empfohlen, unabhängig vom molekularen Subtyp.

Spätestens nach Versagen, besser aber bereits während einer laufenden systemischen Erstlinientherapie wird die Durchführung einer molekularen Diagnostik empfohlen auf molekular adressierbare Marker, u.a. auch *IDH1* (und 2) im Speziellen bei intrahepatischem Gallengangskarzinom. Im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Immunchemotherapie wird zwischen molekular stratifizierter und nicht-molekular stratifizierter Therapie differenziert.

Mutationen von *IDH1* liegen bei ca. 15% aller intrahepatischen biliären Karzinome vor. In der ClarIDHy Studie, einer randomisierten doppelblinden Phase III Studie, konnte für den selektiven oralen *IDH1*-Inhibitor Ivosidenib eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0,37; Median 2,7 vs 1,4 Monate $p < 0.0001$). Die Disease Control Rate lag bei 53% für Ivosidenib versus 28% für Placebo [2]. Die Gesamtüberleben wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,79; Median 10,3 vs 7,5 Monate; $p = 0,09$) bei Cross-over Studiendesign. Für Ivosidenib liegt in Deutschland seit 2023 eine Zulassung für die Therapie der *IDH1* R132 Mutation vor.

Schaut man sich die reinen Daten an, zeigt sich folgendes Bild:

- Intent-to-Treat (ITT, mit Cross-over erlaubt): Medianes OS: Ivosidenib: 10,3 Monate (95 % CI: 7,8–12,4) ; Placebo: 7,5 Monate (95 % CI: 4,8–11,1)
- Hazard Ratio (HR): 0,79 (95 % CI: 0,56–1,12); $p = 0,09$ (one-sided) → nicht statistisch signifikant
- Adjusted OS (ohne Cross-over, RPSFTM Methode): Medianes OS der ursprünglichen Placebo-Gruppe (unter Herausrechnung des Cross-overs): 5,1 Monate (95 % CI: 3,8–7,6)
- HR (RPSFTM): 0,49 (95 % CI: 0,34–0,70), one-sided $p < 0,001$ → signifikante Mortalitätsreduktion mit Ivosidenib

D.h. aufgrund ethischer Gründe war ein Cross- Over in der o.g. Zulassungsstudie erlaubt. Es zeigt sich aber auch, dass das Cross-over das Ausmaß des beobachteten OS-Vorteils verschleiert: nach Korrektur wird ein starker Vorteil für Ivosidenib sichtbar.

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?

Nein, die empfohlene Therapieoption ist oben dargestellt.

Die moderne Therapie des Gallengangskarzinoms sollte nach Möglichkeit immer zielgerichtet erfolgen. Der frühestmögliche Zeitpunkt ist aktuell in der 2nd line möglich, u.a. bspw. für FGFR, IDH und HER2.

Besonders die intrahepatische Population ist eher IDH mutiert, ein eher stammzellnaher Tumor mit einer kälteren immuninkompetenten Tumormikroenvironment.

IDH1 mutationen sind assoziiert mit niedriger Proportion an Lymphozyten und Plasmazellen; höherer Proportion an Krebszellen und Fibroblasten, sowie einem tendenziell niedrigerem Anteil an CD8/CD3 positiven Zellen. Dies spiegelt sich auch in den schlechteren PFS- Daten für Immuntherapie im Rahmen der TOPAZ-1- Studie.

Diese sog. stammzellnahen Tumore bedürfen also dringend einer zielgerichteten Therapie, was eine ähnliche Entwicklung wie beim NSCLC zeigt, mit Differenzierung zwischen Treiber-assoziierten Tumoren (EGFR/ALK/ROS-1) und nicht-Treiber assoziierten Karzinomen.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [032-053OLI S3 Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf \(awmf.org\)](#)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html>
3. 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 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](#)