Zanidatamab (biliäres Karzinom)

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G26-05 Version: 1.1 Stand: 01.07.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2240

DOI: 10.60584/G26-05_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zanidatamab (biliäres Karzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2026

Interne Projektnummer

G26-05

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/G26-05_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanidatamab (biliäres Karzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/G26-05_V1.1.

Schlagwörter

Zanidatamab, Gallenwegstumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Zanidatamab, Biliary Tract Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

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

Die Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kathrin Wohlhöfner
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt
- Snjezana Petzler

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
1 Hintergrund 1
1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 1
2 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie 2
2.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) 2
2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 2
2.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 2
2.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU 2
2.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU 12
2.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten 19
2.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung 20
2.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) 20
2.2.1 Behandlungsdauer 20
2.2.2 Verbrauch 20
2.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels 20
2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 21
2.2.5 Jahrestherapiekosten 21
2.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung 22
2.2.7 Versorgungsanteile 23
3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) 24
4 Literatur 25
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen 29

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Patientenzahlen zu einem vergleichbaren Verfahren..... 18
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 20
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr 22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ENSCCA	European-Network-for-the-Study-of-Cholangiocarcinoma
FGFR2	Fibro-blast Growth Factor Receptor 2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPA	Gene-Protein-Assay
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im Hinblick auf die folgenden Angaben zu bewerten:

- Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)
- Kosten der Therapie für die GKV
- Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V

Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2026 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, über die Kosten der Therapie für die GKV sowie über den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V beschließt der G-BA.

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

1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13.05.2026. Folgende Änderungen sind in der aktuelleren Version enthalten:

In Abschnitt 2.1.2.2 wurden in Tabelle 1, die eine Gegenüberstellung der Patientenzahlen nach Subtyp des vorliegenden Verfahrens und eines früheren Verfahrens zu Futibantinib beinhaltet, in der Spalte zu Zanidatamab (vorliegende Bewertung) die Anzahlen der Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom und mit einem Karzinom der Ampulla Vateri korrigiert.

2 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das biliäre Karzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

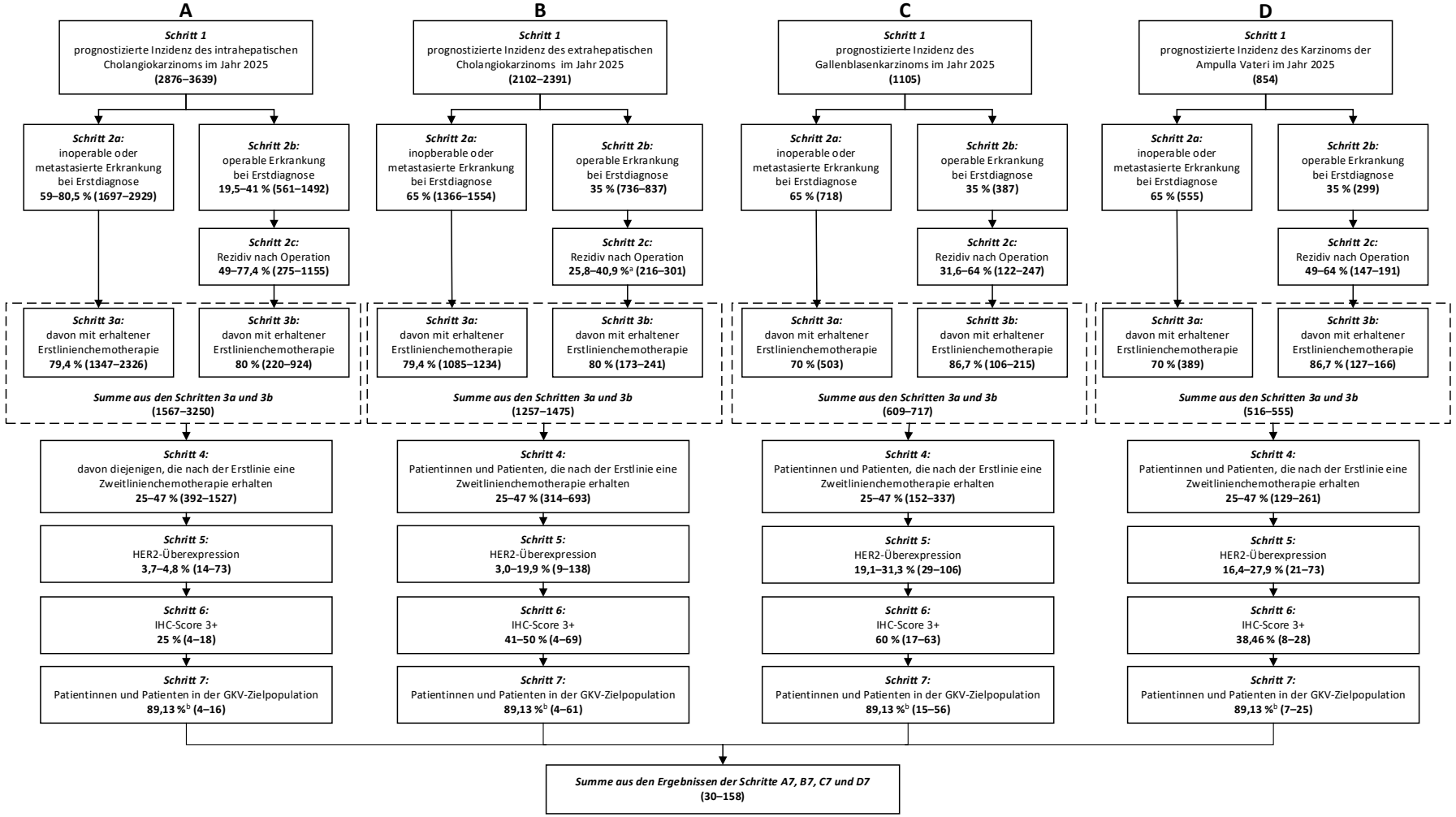
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Zanidatamab [1]. Demnach ist Zanidatamab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem humanem-epidermalem-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem (Immunhistochemie [IHC] 3+) biliärem Karzinom indiziert, die zuvor mit mindestens 1 systemischen Therapie behandelt wurden.

Der pU operationalisiert die Erkrankung des biliären Karzinoms über intrahepatische Cholangiokarzinome, extrahepatische Cholangiokarzinome, Karzinome der Gallenblase und Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri). Im Vergleich zu bisherigen Verfahren [2-4] im Anwendungsgebiet der biliären Karzinome betrachtet der pU im vorliegenden Dossier Karzinome der Ampulla Vateri als Teil des Anwendungsgebietes.

2.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

a. die untere Grenze der Anteilsspanne wird auf die obere Grenze der absoluten Zahl des vorherigen Schritts übertragen und umgekehrt

b. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des biliären Karzinoms im Jahr 2025

Im Rahmen seiner Herleitung differenziert der pU zwischen intrahepatischen Cholangiokarzinomen (Strang A), extrahepatischen Cholangiokarzinomen (Strang B), Karzinomen der Gallenblase (Strang C) und Karzinomen der Ampulla Vateri (Strang D in Abbildung 1).

Der pU gibt zunächst an, dass er für die Ermittlung der Inzidenz auf Fallzahlen zum biliären Karzinom – getrennt nach Diagnosecode (gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) und Geschlecht – des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Diagnosejahren 2018 bis 2023 zurückgreift [5]. Um Angaben zu aktuelleren Fallzahlen zur Inzidenz des biliären Karzinoms liefern zu können, rechnet der pU anschließend die Inzidenzen mittels linearer Regression auf das Jahr 2025 hoch.

A1: Für das intrahepatische Cholangiokarzinom greift der pU auf angefragte Fallzahlen zur Inzidenz des ICD-10-Diagnosecodes C22.1 (intrahepatisches Gallengangskarzinom) als untere Grenze einer Spanne zurück. Für die obere Grenze stützt er sich, neben den Fallzahlen zum Diagnosecode C22.1 zusätzlich auf die Fallzahlen der Diagnosecodes C22.7 (sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) und C22.9 (bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet) [5].

Anschließend berechnet der pU auf Basis seiner ausgewiesenen Fallzahlen über den zuvor genannten Zeitraum jeweils für die untere und obere Grenze eine lineare Regression. Auf dieser Grundlage prognostiziert der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 2876 bis 3639 Neuerkrankungen.

B1: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom greift der pU für die untere Grenze einer Spanne auf die Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C24.0 (bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang) zurück. Für die obere Grenze stützt er sich, neben den Fallzahlen zum Diagnosecode C24.0 zusätzlich auf die Fallzahlen der Diagnosecodes C24.8 (Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und C24.9 (Gallenwege, nicht näher bezeichnet).

Analog zu seinem Vorgehen beim intrahepatischen Cholangiokarzinom bestimmt der pU die Inzidenz für das Jahr 2025 auch beim extrahepatischen Cholangiokarzinom für die untere und obere Grenze jeweils mittels einer linearen Regression. Hierdurch prognostiziert er eine Anzahl von 2102 bis 2391 Neuerkrankungen für das Jahr 2025.

C1: Für das Gallenblasenkarzinom greift der pU auf die Fallzahlen der Neuerkrankungen des Codes C23 (bösartige Neubildung der Gallenblase) zurück. Mittels einer linearen Regression bestimmt er für das Jahr 2025 eine Fallzahl von 1105 Neuerkrankungen.

D1: Für das Karzinom der Ampulla Vateri greift der pU auf die Fallzahlen der Neuerkrankungen des Codes C24.1 (bösartige Neubildung: Ampulla hepatocreatica [Ampulla Vateri]). Mittels einer linearen Regression bestimmt er für das Jahr 2025 eine Fallzahl von 854 Neuerkrankungen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder metastasierter Erkrankung

Der pU operationalisiert den Anteil der Patientinnen und Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung über die Operabilität des Karzinoms. Er berücksichtigt in Schritt 2 bei allen 4 Strängen in seiner Berechnung

- einerseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine inoperable oder metastasierte Erkrankung aufweisen (Schritt 2a) und
- andererseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine operable Erkrankung aufweisen (Schritt 2b) und nach einer Operation ein Rezidiv erleiden (Schritt 2c).

A 2a: Der pU gibt an, dass der Anteil mit inoperabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose für das intrahepatische Cholangiokarzinom bei 59 % bis 80,5 % liegt. Die untere Grenze basiert auf Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und des Deutschen Krebsregister e. V. aus dem Jahr 2025 [6]. Der pU entnimmt hierzu einer Auswertung zur ICD-10-Codierung C22.- (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) für die Jahre 2021 bis 2023 einen Anteil von 56 % für Männer und 62 % für Frauen, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befinden und bildet hieraus einen ungewichteten Mittelwert von 59 % [6]. Die obere Grenze geht auf eine retrospektive Studie von Elgenidy et al. zurück, in welcher 8962 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Codierung C22.1) im Zeitraum zwischen 2000 und 2018 in den USA diagnostiziert wurden [7]. Der Publikation ist zu entnehmen, dass sich hiervon 1756 Patientinnen und Patienten einer Operation unterzogen haben, was nach Angaben des pU 19,5 % ausmacht. Der pU bildet hieraus im Umkehrschluss einen Anteil von 80,5 % und geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten inoperabel sind. Anschließend wendet er die Anteilsspanne auf Schritt 1 an berechnet eine Spanne von 1697 bis 2929 Patientinnen und Patienten, die jeweils bei Erstdiagnose von einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung betroffen sind.

A 2b und A 2c: Auf Grundlage der Anteilswerte aus Schritt 2a ermittelt der pU im Umkehrschluss eine Spanne von 19,5 % bis 41 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (Schritt 2b). Von diesen wiederum weisen laut pU 49 % bis 77,4 % nach der Operation ein Rezidiv auf (Schritt 2c). Der pU gibt an, dass die Untergrenze auf einer Übersichtsarbeit von Blechacz zum Cholangiokarzinom aus dem Jahr 2017 [8] beruht, der eine Anteilsspanne von 49 % bis 64 % auf Basis verschiedener anderer Publikationen zu entnehmen ist. Für die Obergrenze greift der pU auf eine Publikation

von Izquierdo-Sanchez et al. [9] zurück, in welcher Daten des European-Network-for-the-Study-of-Cholangiocarcinoma(ENSCCA)-Registers untersucht wurden. Hierbei lagen Daten zu Patientinnen und Patienten aus 26 europäischen Zentren aus 11 Ländern (n = 2234) vor, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 mit einem Cholangiokarzinom diagnostiziert wurden. Darin lässt sich auf Basis der in der Überlebenszeitanalyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom, welche nach einer R1-Resektion ein Rezidiv erlitten (144 von 186), ein Anteilswert von 77,4 % ermitteln.

Der pU überträgt die Anteilswerte aus den Schritten A 2b und A 2c auf die Fallzahl aus Schritt 1. Hieraus berechnet er eine Anzahl von 275 bis 1155 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation.

B 2a, C 2a, D 2a: Für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom oder Karzinom der Ampulla Vateri bei Erstdiagnose, zieht der pU ein Review von Lamarca et al. (2014) heran, in dem erwähnt ist, dass mehr als 65 % der Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen biliären Karzinom neu diagnostiziert werden [10]. Er überträgt diesen Anteil jeweils auf die Anzahlen aus den Schritten B 1, C 1 und D 1 und ermittelt

- 1366 bis 1554 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 2a),
- 718 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (C 2a) und
- 555 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (D 2a),

deren Tumor inoperabel ist.

B 2b, C 2b, D 2b: Auf Grundlage des Anteilswertes aus Schritt 2a ermittelt der pU im Umkehrschluss einen Anteil in Höhe von 35 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (Schritte 2b). Er überträgt diesen Anteil jeweils auf die Anzahlen aus den Schritten B 1, C 1 und D 1 und ermittelt folgende Anzahlen:

- 736 bis 837 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 2b),
- 387 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (C 2b) und
- 299 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (D 2b).

B 2c: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom nimmt der pU an, dass ein Anteil von 25,8 % bis 40,9 % mit operabler Erkrankung bei Erstdiagnose nach einer Operation ein Rezidiv erleidet. Die Untergrenze bezieht sich auf eine retrospektive Studie von Kim et al. zu distalen Cholangiokarzinomen auf Grundlage von Daten der Uniklinik Seoul [11]. Von 132 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 bis September 2009 eine kurative Resektion gefolgt von einer adjuvanten Chemoradiotherapie hatten, wiesen 34 (ca. 25,8 %) lokoregionale

Rezidive auf. Die Obergrenze der Anteilsspanne geht auf eine retrospektive Studie von Choi et al. zurück, die auf Daten von 2 koreanischen Zentren basiert [12]. Darin wurde unter 93 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des perihilären oder distalen Gallengangs oder der Ampulla Vateri, die zwischen 2001 und 2016 eine kurativ intendierte Resektion ihres Tumors erhielten, bei 38 (40,9 %) ein lokoregionales Rezidiv mit oder ohne begleitende Fernmetastasierung festgestellt. Der pU überträgt die 25,8 % auf die obere Grenze aus Schritt 2b und die 40,9 % auf die untere Grenze aus Schritt 2b. Hieraus berechnet er eine Anzahl von 216 bis 301 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation.

C 2c: Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Gallenblasenkarzinom nach einer Operation setzt der pU eine Spanne von 31,6 % bis 64 % an. Die untere Grenze basiert auf Angaben einer Publikation von Catalano et al. [13], in der Daten zu Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom ausgewertet wurden, die eine kurativ-intendierte operative Behandlung im Zeitraum der Jahre 1999 bis 2022 erhalten haben. Die Grundlage davon ist eine internationale multiinstitutionelle Datenbank westlicher und östlicher hepatobiliärer Zentren. Der Publikation zufolge entwickelten von 348 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 31,6 % (entspricht 110 Patientinnen und Patienten, mediane Nachbeobachtungszeit: 62,7 Monate) ein Rezidiv. Die Obergrenze der Anteilsspanne beruht auf der bereits in Schritt A 2c erwähnten Übersichtsarbeit von Blechacz et al. zum Cholangiokarzinom aus dem Jahr 2017 [8]. Der pU zieht die darin angegebene obere Grenze der Anteilsspanne von 49 % bis 64 % heran und überträgt abschließend seine Anteilsspanne (31,6 % bis 64 %) auf die Anzahl aus Schritt C 2b. Insgesamt weist er eine Anzahl von 122 bis 247 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation aus.

D 2c: Für Karzinome der Ampulla Vateri verweist der pU ebenfalls auf die Publikation von Blechacz aus dem Jahr 2017 [8]. Er wendet die darin angegebene Anteilsspanne von 49 % bis 64 % auf die Anzahl aus Schritt D 2b an und ermittelt eine Anzahl von 147 bis 191 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben

Da das Anwendungsgebiet von Zanidatamab Patientinnen und Patienten umfasst, die mit mindestens 1 systemischen Therapie behandelt wurden [1], legt der pU Anteilswerte zum Erhalt einer Erstlinienchemotherapie differenziert nach Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder metastasierter Erkrankung (3a) bzw. mit rezidivierender Erkrankung nach erfolgter Operation (3b) zugrunde.

A 3a und B 3a: Für die Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose nicht resezierbar ist oder bei denen zu diesem Zeitpunkt eine metastasierte Erkrankung vorliegt, berechnet der pU anhand der bereits erwähnten Publikation von Izquierdo-Sanchez et al. [9] für das intra- und extrahepatische Cholangiokarzinom einen Anteil von 79,4 %mit erhaltener

Erstlinienchemotherapie. Bei insgesamt 1643 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem Cholangiokarzinom lagen Angaben zur Behandlungsstrategie (Operation, palliative Behandlung oder Best supportive Care [BSC]) nach Erstdiagnose vor, wovon 20,6 % (n = 339) eine Behandlung mit BSC erhalten haben. Der pU überträgt im Umkehrschluss 79,4 % auf die entsprechenden Anzahlen in Schritt A 2a bzw. B 2a und berechnet so Anzahlen von 1347 bis 2326 Patientinnen und Patienten (Strang A) bzw. 1085 bis 1234 Patientinnen und Patienten (Strang B), die bei einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bei Erstdiagnose jeweils eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

A 3b und B 3b: Für Patientinnen und Patienten mit intra- und extrahepatischem Cholangiokarzinom, die nach einer Operation ein Rezidiv erlitten und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben, legt der pU eine retrospektive Studie von Hahn et al. zugrunde [14]. In die Studie wurden unter anderem 186 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und mit Fernmetastasen im Zeitraum von 1997 bis 2018 eingeschlossen, die an einem deutschen Universitätszentrum behandelt wurden [14]. Von den 186 Patientinnen und Patienten, lag bei 75 ein initial operabler Tumor vor, wovon wiederum bei 17 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Metastasen eine Behandlung mit BSC stattfand. Der pU legt auf dieser Grundlage einen Anteil von 20 % für diejenigen Patientinnen und Patienten zugrunde, die nach einer ursprünglichen Operation BSC erhalten haben. Anschließend veranschlagt der pU im Umkehrschluss einen Anteil von 80 % und berechnet anschließend eine Anzahl von 220 bis 924 (Strang A) bzw. 173 bis 241 (Strang B) Patientinnen und Patienten, die nach einer Operation ein Rezidiv hatten und anschließend eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

C 3a und D 3a: Für die Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom und einem Karzinom der Ampulla Vateri (Strang C und Strang D), deren Tumor bei Erstdiagnose inoperabel ist oder für die zu diesem Zeitpunkt eine metastasierte Erkrankung vorliegt, nimmt der pU jeweils einen Anteil von 70 % an, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Dieser Anteilswert beruht auf der Publikation von Rimassa et al. (2015) [15], in der u. a. eine Befragung unter 47 Ärztinnen und Ärzten aus dem Bereich Onkologie, Hepatologie / Gastroenterologie, Chirurgie, Pathologie und Radiologie aus 18 europäischen Ländern thematisiert wird. Der pU stützt sich auf die Aussage in der Publikation, dass in den meisten Einrichtungen, aus denen Ärztinnen und Ärzte für die Befragung einbezogen wurden, bei weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten mit Neudiagnose eines inoperablen biliären Karzinoms eine palliative Erstlinientherapie verschrieben wird. Der pU überträgt im Anschluss den Anteil von 70 % auf die entsprechenden Anzahlen in Schritt C 2a bzw. D 2a und geht davon aus, dass 503 (Strang C) bzw. 389 Patientinnen und Patienten (Strang D) mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

C 3b und D 3b: Den Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom oder einem Karzinom der Ampulla Vateri, die nach einer Operation ein Rezidiv erlitten und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben, operationalisiert der pU auf Grundlage der Klassifikation des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS). Hierfür zieht er eine südkoreanische Studie von Park et al. [16] heran. In dieser Studie wurde der Krankheitsverlauf von 482 Erwachsenen, die sich zwischen September 2006 und Februar 2015 mit einem metastasierten oder nach einer kurativen Operation rezidivierten biliären Karzinom in 1 Krankenhaus in Seoul vorstellten, beobachtet und Daten zum gesundheitlichen Status erhoben. Aus dieser Studie entnimmt der pU einen geschlechtsübergreifenden Anteilswert von 86,7 % für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 und geht davon aus, dass diese eine Erstlinientherapie erhalten haben. Anschließend überträgt er diesen Anteilswert auf die Anzahlen aus Schritt C 2c bzw. D 2c und berechnet eine Anzahl von 106 bis 215 (Strang C) bzw. 127 bis 166 (Strang D) Patientinnen und Patienten, die nach einer Operation ein Rezidiv hatten und anschließend eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Summe aus den Schritten 3a und 3b in den jeweiligen Strängen A bis D

Abschließend summiert der pU die jeweiligen unteren und oberen Anzahlen der einzelnen Stränge der Schritte 3a und 3b. Daraus ergeben sich als Zwischenergebnis Anzahlen von

- 1567 bis 3250 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A),
- 1257 bis 1475 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang B),
- 609 bis 717 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Gallenblasenkarzinom (Strang C) und
- 516 bis 555 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom der Ampulla Vateri (Strang D),

die nach Angaben des pU eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinienchemotherapie erhalten

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinienchemotherapie erhalten, legt der pU für alle 4 Stränge eine Spanne von 25 % bis 47 % zugrunde.

Die Untergrenze dieser Spanne entnimmt der pU einer retrospektiven Studie von Walter et al. [17], in der zwischen 1991 und 2011 in einem kanadischen Zentrum behandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom betrachtet wurden. Von 378

Patientinnen und Patienten, die im genannten Zeitraum eine Erstlinienchemotherapie hatten, erhielten 96 Patientinnen und Patienten (25 %) eine Zweitlinienchemotherapie. Für die Obergrenze der Spanne zieht der pU eine retrospektive Studie von Takahara et al. [18] heran. Darin wurden Patientinnen und Patienten aus einer japanischen Uniklinik mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem biliären Karzinom und einer Erstlinienchemotherapie zwischen Januar 2000 und Dezember 2016 betrachtet. Von 294 Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie eine Progression oder ein Therapieversagen erlitten, erhielten 139 (47 %) eine Zweitlinienchemotherapie.

Auf dieser Grundlage berechnet der pU als Population, die eine Zweitlinientherapie erhalten, Anzahlen von:

- 392 bis 1527 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A),
- 314 bis 693 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang B),
- 152 bis 337 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (Strang C) und
- 129 bis 261 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (Strang D).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer HER2-Überexpression

Zur Bestimmung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit einer HER2-Überexpression greift der pU für alle 4 Stränge auf die Publikationen von Hiraoka et al. [19] sowie Galdy et al. (2017) [20] zurück.

A5, B5, C5 und D5: In der Publikation von Hiraoka et al. [19] wurde mittels IHC, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Genexpressionsanalyse (Gene-Protein-Assay [GPA]) der HER2-Status von 454 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom, welche im Zeitraum der Jahre 2004 bis 2016 eine kurativ intendierte Resektion am National Cancer Center Hospital in Japan erhalten haben, untersucht. Von 109 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A) war bei 3,7 % (entspricht 4 Patientinnen und Patienten) der Tumor HER2-positiv (definiert über das Vorliegen eines IHC-Scores 2+ mit HER2-Genamplifikation oder eines IHC-Scores 3+). Beim extrahepatischen perihilären Cholangiokarzinom (Strang B) lag von 67 Patientinnen und Patienten bei 3 % (entspricht 2 Patientinnen und Patienten) ein HER2-positiver Tumor vor, während für das Gallenblasenkarzinom (Strang C) bei 31,3 % der Patientinnen und Patienten ein HER2-positiver Tumor vorlag (entspricht 25 von 80 Patientinnen und Patienten). Von 79 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (Strang D), lag bei 16,4 % (entspricht 13 Patientinnen und Patienten) ein HER2-positiver Tumor vor.

In der Übersichtsarbeit von Galdy et al. (2017) [20] wurden unter anderem 38 Studien zum biliären Karzinom eingeschlossen, in denen Angaben zur HER2-Positivität – gemessen anhand von IHC – vorlagen. Studien wurden als qualitativ hochwertig eingestuft, wenn eine moderate / starke IHC-Überexpression (d. h. Einbezug von Studien, in denen IHC 2+ und 3+ herangezogen wurden, Ausschluss von Studien, in denen IHC 1+ mitherangezogen wurde oder die Grenze für die Überexpression nicht genannt wurde) vorlag. Dabei lag die mittlere HER2-Expressionsrate unter Zugrundelegung von 8 bzw. 28 Studien mit Angaben zum intrahepatischen Cholangiokarzinom bzw. extrahepatischen biliären Karzinom (umfasst hier Karzinome des extrahepatischen Cholangiokarzinoms, der Gallenblase sowie der Ampulla Vateri) bei 4,8 % bzw. 19,9 %. Unter Berücksichtigung von 12 Studien mit Angaben zum Gallenblasenkarzinom bzw. 5 Studien für das Karzinom der Ampulla Vateri lag die durchschnittliche HER2-Expressionsrate bei 19,1 % bzw. 27,9 %.

Der pU ermittelt hieraus die folgenden Anteilsspannen, die er auf die jeweiligen Anzahlen aus Schritt 4 überträgt, um anschließend Patientenzahlen mit einer HER2-Überexpression auszuweisen:

- Strang A: 3,7 % bis 4,8 % entsprechend 14 bis 73 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom,
- Strang B: 3,0 % bis 19,9 % entsprechend 9 bis 138 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom,
- Strang C: 19,1 % bis 31,3 % entsprechend 29 bis 106 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom und
- Strang D: 16,4 % bis 27,9 % entsprechend 21 bis 73 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einem IHC-Score 3+

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die einen IHC-Score 3+ aufweisen, legt der pU für alle 4 Stränge die Publikation von Hiraoka et al. [19] zugrunde.

A6: Bei 4 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem intrahepatischem Cholangiokarzinom lag bei 25 % (entspricht 1 Patientin bzw. Patient) ein IHC-Score 3+ vor.

B6: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom legt der pU eine Spanne von 41 % bis 50 % mit einem IHC-Score 3+ zugrunde. Die Untergrenze basiert dabei auf Angaben zum distalen Cholangiokarzinom (9 von 22 Patientinnen und Patienten), während sich die obere Grenze auf Angaben zum perihilären Cholangiokarzinom (1 von 2 Patientinnen und Patienten) bezieht.

C6: Für Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom und einem IHC-Score 3+ berechnet der pU einen Anteilswert von 60 % (entspricht 15 von 25 Patientinnen und Patienten).

D6: Für Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri und einem IHC-Score 3+ berechnet der pU einen Anteilswert von 38,46 % (entspricht 5 von 13 Patientinnen und Patienten).

Der pU überträgt die jeweiligen Anteilswerte auf die Anzahlen aus Schritt 5 und berechnet folgende Patientenzahlen, deren Tumore einen IHC-Score 3+ aufweisen:

- 4 bis 18 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A),
- 4 bis 69 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang B),
- 17 bis 63 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (Strang C) und
- 8 bis 28 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (Strang D).

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert in Modul 3 A die Anzahl an Personen, die zum Stichtag 01.07.2024 in der GKV versichert waren [21] sowie die Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2024 [22]. Hieraus ergibt sich nach eigener Berechnung ein GKV-Anteil in Höhe von 89,13 %. Übertragen auf die jeweiligen Fallzahlen aus Schritt 6 ergeben sich:

- 4 bis 16 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A),
- 4 bis 61 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang B),
- 15 bis 56 Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (Strang C) und
- 7 bis 25 Patientinnen und Patienten mit Karzinom der Ampulla Vateri (Strang D).

Abschließend summiert der pU die Anzahlen der einzelnen Stränge und berechnet eine Anzahl von 30 bis 158 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom in der GKV-Zielpopulation.

2.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze unsicher und die Obergrenze tendenziell überschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend findet eine Einordnung vor dem Hintergrund eines früheren Verfahrens zu einem zum Teil vergleichbaren Anwendungsgebiet statt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder metastasierter Erkrankung (2a) bzw. mit operabler Erkrankung (2b) und Rezidiv nach Operation (2c)

Schritt 2a und 2b: inoperable oder metastasierter Erkrankung (2a) bzw. operable Erkrankung (2b)

Die Operationalisierung des Patientenanteils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem operablen Tumor ist vor dem Hintergrund der Empfehlungen zur Primärtherapie biliärer Karzinome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [23] sowie der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [24] grundsätzlich nachvollziehbar.

A 2a und A 2b

Für die untere Grenze des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose bestimmt der pU den Anteil derjenigen in Stadium III und IV in Höhe von 59 % (bzw. im Umkehrschluss 41 %) aus dem RKI-Bericht [6]. Dieser ist mit Unsicherheiten versehen. Zum einen basiert die Angabe auf dem übergeordneten ICD-10-Diagnosecode C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge), sodass die Übertragbarkeit auf die Untergrenze des vorherigen Schrittes (der nur C22.1 berücksichtigt) unsicher ist. Zum anderen geht der pU implizit davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten in Stadium III in einem inoperablen Stadium befinden. Es bleibt unklar, ob nicht bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten ein operabler Tumor vorliegt und diese folglich dem Schritt A 2b zugeordnet werden müssten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie von Elgenidy et al. [7] für einen Anteil von ca. 9 % keine Angabe zur Therapiestrategie vorliegt. Dies führt zu Unsicherheit für die obere Grenze. Des Weiteren ist aufgrund des Zeitraums, auf den die Daten sich beziehen, und des Vorhandenseins neuer Therapieoptionen unklar, inwieweit die Studie das aktuelle Versorgungsgeschehen abbildet. Zudem überträgt der pU die Anteilsspannen zu Schritt A 2a und A 2b so auf die Fallzahlen aus Schritt 1, dass sich die entsprechenden Unter- bzw. Obergrenzen zu einem Wert von kleiner bzw. größer als 100 % addieren lassen (Summe aus A 2a und A 2b: 78,5 % bis 121,5 %, eigene Berechnung). Insgesamt führt das Vorgehen des pU bezogen auf die Angaben in Schritt A 2a und A 2b zu einer Unterschätzung der Untergrenze und einer Überschätzung der Obergrenze.

B 2a, B 2b, C 2a, C 2b, D 2a, D 2b

Der pU ermittelt für das extrahepatische Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarziom und Karzinom der Ampulla Vateri den Anteilswert in der Patientengruppe mit einem inoperablen Tumor (65 % im jeweiligen Schritt 2a) auf Basis eines Reviews [10], das einen entitätsübergreifenden Anteilswert zu biliären Karzinomen von mehr als 65 % ohne

Quellenbezug lediglich erwähnt. Dies birgt – auch für den Umkehrschluss in den Schritten B 2b, C 2b und D 2b in Höhe von 35 % – Unsicherheit.

Schritt 2c: Rezidiv nach Operation

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

A 2c

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich der vom pU angesetzte Anteilswert für die obere Grenze in Strang A lediglich auf Patientinnen und Patienten mit einem Cholangiokarzinom (d. h. sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch) und einer R1-Resektion bezieht. Zudem lassen sich der Publikation auch Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit einer R0-Resektion entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt. Des Weiteren liegen in der Publikation keine Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach einer R2-Resektion vor.

B 2c

Die Anteilsspanne für ein Rezidiv nach Operation (25,8 % bis 40,9 %) [11,12] bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen basiert ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv. Somit werden Patientinnen und Patienten mit einer nach der Operation aufgetretenen Fernmetastasierung vernachlässigt, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Folglich kommt es hierbei zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zudem wendet der pU die untere Grenze der Anteilsspanne auf die obere Grenze des vorherigen Schritt B 2b und umgekehrt an. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Bei korrekter Übertragung der unteren Grenze der Anteilsspanne auf die untere Grenze des vorherigen Schrittes (und andersherum) ergibt sich eine breitere Spanne der Patientenzahl.

C 2c und D 2c

Die Obergrenze in Strang C sowie die Spanne in Strang D beziehen sich auf Angaben zu Cholangiokarziomen und nicht entitätsspezifisch auf das Karzinom der Gallenblase oder der Ampulla Vateri. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben

A 3a und B 3a

Im Rahmen der Anteilswertgewinnung derjenigen Patientinnen und Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose nicht resezierbar ist oder bei denen zu diesem Zeitpunkt eine metastasierte Erkrankung vorliegt und die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie BSC erhalten haben, umfasst die Studie von Izquierdo-Sanchez et al. [9] in der Basis einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten, die nach ihrer Erstdiagnose eine Operation erhalten haben (50,3 %). Werden ausschließlich die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit aktiver palliativer Behandlung (n = 477) und mit BSC (n = 339) für die Anteilswertgewinnung bei Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder metastasierter Erkrankung berücksichtigt, so ergibt sich auf Grundlage der Studie [9] ein höherer Anteil mit BSC in der Erstlinie und damit ein niedrigerer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der Publikation Daten der Jahre 2010 bis 2019 zugrunde liegen, so dass diese eine veränderte Versorgungssituation durch das Vorhandensein neuer Therapieoptionen (Pembrolizumab, Durvalumab) nicht abbilden. Zu weiterer Unsicherheit führt, dass sich der Anteilswert des pU auf das übergreifende Cholangiokarzinom bezieht und der pU die vorliegenden separaten Angaben zu intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Tabelle S8 im Supplement zur Publikation [9]) nicht verwendet.

A 3b und B 3b

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinom, die nach einer Operation ein Rezidiv erlitten und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben, ist mit Unsicherheiten versehen. In der Studie von Hahn et al. [14] wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit im Verlauf aufgetretenen Fernmetastasen eingeschlossen, sodass beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv nach einer Operation unberücksichtigt bleiben, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Strang B (extrahepatisches Cholangiokarzinom) fraglich ist, da in der Studie von Hahn et al. [14] ausschließlich intrahepatische Cholangiokarzinome berücksichtigt wurden.

C 3a und D 3a

Wie der pU anmerkt, ist der vom ihm zugrunde gelegte Anteilswert (70 % mit erhaltener Erstlinienchemotherapie nach primär inoperabler bzw. metastasierter Erkrankung) für Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom oder einem Karzinom der Ampulla Vateri mit Unsicherheit versehen, da sich dieser übergreifend auf Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom bezieht. Darüber hinaus ergibt sich Unsicherheit aufgrund widersprüchlicher Angaben innerhalb der Publikation von Rimassa et al. (2025) [15]. Während im Fließtext erwähnt wird, dass laut Befragung in den meisten Einrichtungen eine palliative

systemische Erstlinientherapie bei weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten mit inoperablem biliärem Karzinom verschrieben wurde, ist an anderer Stelle (Abbildung) zu entnehmen, dass im weit überwiegenden Teil der Einrichtungen 70 % bis 80 % oder sogar > 90 % der Patientinnen und Patienten eine palliative systemische Erstlinientherapie erhalten.

C 3b und D 3b

Der Publikation von Park et al. [16] ist zu entnehmen, dass sowohl Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung nach kurativer Resektion, als auch solche mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen wurden. Bei letzterer Patientengruppe (laut Publikation 67,2 % mit metastasierter Erkrankung) ist davon auszugehen, dass sie zum Zeitpunkt der Diagnose ein inoperables Karzinom aufgewiesen haben und demnach mit Bezug auf die Operationalisierung des pU dem Schritt C 3a und D 3a zuzuordnen wären. Zudem nimmt der pU implizit an, dass die Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 bereits eine Erstlinientherapie erhalten haben. Hinzukommend bezieht sich der Anteilswert auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom und nicht spezifisch auf das Gallenblasenkarzinom oder das Karzinom der Ampulla Vateri. Der Anteilswert ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinie eine Zweitlinientherapie erhalten (A4, B4, C4 und D4)

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

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

Abschließend ist anzumerken, dass sich die Anteilswerte des pU ausschließlich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom beziehen. Den herangezogenen Studien von Walter et al. [17] und Takahara et al. [18] lassen sich auch entitätsspezifische Anteilswerte entnehmen, die der pU nicht heranzieht.

Zu den Schritten 5 und 6: Patientinnen und Patienten mit einer HER2-Überexpression bzw. mit einem IHC-Score 3+ (A5, A6, B5, B6, C5, C6, D5 und D6)

Die vom pU angenommenen Anteilswerte für eine HER2-Überexpression mit einem IHC-Score 3+ sind insgesamt unsicher, da fraglich bleibt, inwiefern die vom pU herangezogenen Angaben

[19,20] auf die hier zu betrachtende Population übertragbar sind. So werden in die Studie von Hiraoka et al. [19] ausschließlich Patientinnen und Patienten mit erhaltener Resektion eingeschlossen. Hinzukommend geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor, ob es sich bei allen Patientinnen und Patienten mit erfolgter Operation um solche handelt, die nach der Operation ein Rezidiv erlitten haben. Zudem liegen in der Studie keine Angaben dazu vor, ob sich die Anteilswerte auf das vorliegende Anwendungsgebiet ab der Zweitlinientherapie übertragen lassen. Mit Bezug auf Strang B (Untergrenze) ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass der pU ausschließlich einen Anteilswert zum extrahepatischen perihilären Cholangiokarzinom zugrunde legt (B5), obwohl in der Publikation auch Angaben zum extrahepatischen distalen Cholangiokarzinom vorliegen und sich daraus ein insgesamt ein höherer Anteilswert ergeben würde. Ein maßgeblicher Unsicherheitsaspekt stellen ferner die vom pU angesetzten Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit einem IHC-Score 3+ (Schritt 6) dar, da diese auf sehr geringen Fallzahlen und einer entsprechend niedrigen Präzision basieren.

Hinzukommend verwendet der pU in der oberen Grenze von Schritt B5 einen Anteilswert zum extrahepatischen biliären Karzinom (umfasst extrahepatisches Cholangiokarzinom, Karzinom der Gallenblase und Ampulla Vateri) [20]. Der in der Publikation genannte Anteil für das extrahepatische Cholangiokarzinom liegt etwas niedriger als der entitätsübergreifende Anteil (17,4 % vs. 19,9 %).

Zudem ist ein Aspekt zu thematisieren, der die Übertragbarkeit aus Hiraoka et al. [19] ermittelten Anteile zum IHC-Score 3+ (jeweils Schritt 6) auf die Anteile aus der Übersichtsarbeit Galdy et al. (2017) [20] zur HER2-Überexpression (jeweils Schritt 5) einschränkt. In der herangezogenen Auswertung qualitativ hochwertiger Einzelstudien aus Galdy et al. geht es um eine moderate / starke HER2-Überexpression auf Basis der IHC (2+ oder 3+). Bei Hiraoka et al. hingegen wurde durch den pU der Anteil mit einem IHC-Score 3+ bezogen auf Patientinnen und Patienten ermittelt, die unter Mitberücksichtigung der Genamplifikation als HER2-positiv anzusehen sind (IHC 2+ mit zusätzlicher Genamplifikation oder IHC 3+). Aufgrund dieses Unterschieds führt die Übertragung der Anteile aus Hiraoka et al. in Schritt 6 auf die Obergrenzen der Schritte A5, B5 und D5 sowie die Untergrenze des Schrittes C5 an den betroffenen Stellen zu einer tendenziellen Überschätzung.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die Übersichtsarbeit [20] eine starke Heterogenität in der internationalen Literatur zu Anteilswerten zur HER2-Proteinexpression und Genamplifikation bei den biliären Karzinomen und ihrer Subtypen aufzeigt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt bislang kein Verfahren zum HER2-positiven (definiert als IHC-Score von 3+) biliären Karzinom vor. Allerdings kann für einen Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets eine

Einordnung zu den zuletzt beschlossenen Patientenzahlen im Rahmen des Addendums zu Futibatinib aus dem Jahr 2024 in der Indikation Cholangiokarzinom vorgenommen werden [25-28]. Darin wurde in der Herleitung – wie im vorliegenden Dossier – eine differenzierte Berechnung nach intra- und extrahepatischem Cholangiokarzinom vorgenommen. Hieraus entnimmt der pU für das vorliegende Dossier die Anteilswerte zu den Schritten 2a, 2b, 3b und 4 [25]. Ein Vergleich beider Verfahren ist bis einschließlich Schritt 4 (Erhalt einer Zweitlinientherapie) möglich, da sich anschließend Differenzen aufgrund des Vorliegens unterschiedlicher Merkmale ergeben (HER2-Positivität vs. Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 [FGFR2] [25]). Die nachfolgend dargestellte Tabelle 1 soll einen Überblick über die Unterschiede zwischen den Indikationen und den berechneten Patientenzahlen bis einschließlich Schritt 4 vermitteln.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Patientenzahlen zu einem vergleichbaren Verfahren

Verfahren	**Zanidatamab (vorliegende Bewertung)**	**Futibatinib [25-28]**
Anwendungsgebiet	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens 1 systemischen Therapie behandelt wurden	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist
Patientenzahlen nach Subtyp (dargestellt sind jeweils die Anzahlen mit Erhalt einer Zweitlinientherapie; siehe jeweiliger Schritt 4)	▪ 392 bis 1527 Patientinnen und Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom ▪ 314 bis 693 Patientinnen und Patienten mit einem extrahepatischen Cholangiokarzinom ▪ 152 bis 337 Patientinnen und Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom ▪ 129 bis 261 Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri	▪ 377 bis 1028[a] Patientinnen und Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom ▪ 172 bis 694[a] Patientinnen und Patienten mit einem extrahepatischen Cholangiokarzinom ▪ Gallenblasenkarzinom: vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes nicht enthalten ▪ Karzinom der Ampulla Vateri: in der oberen Grenze der Patientenzahl mit extrahepatischem Cholangiokarzinom mit eingeschlossen
a. eigene Berechnung auf Basis der vorgeschlagenen Neuberechnungen im Rahmen des Addendums [25] FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie		

Ein Unterschied beider Verfahren besteht darin, dass die obere Grenze der Patientenzahlen zum extrahepatischen Cholangiokarzinom im Addendum zu Futibatinib [25] auch Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri umfasst. In der Dossierbewertung zu Futibatinib aus dem Jahr 2024 [26] wurde in diesem Zuge darauf hingewiesen, dass die unter der Codierung C24.1 „Ampulla hepatocreatica [Ampulla Vateri]“ erfassten Neubildungen, die im Rahmen der oberen Grenze eingeschlossen wurde, nicht unter die extrahepatischen Cholangiokarzinome fallen. Im vorliegenden Verfahren wurde für diese Entität ein separater

Berechnungsstrang ausgewiesen. Gemäß der Fachinformation von Zanidatamab [1] wurden im Rahmen der Zulassungsstudie lediglich Patientinnen und Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom (27 %), extrahepatischen Cholangiokarzinom (19 %) und einem Karzinom der Gallenblase (53 %) untersucht – Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri liegen nicht vor. Gemäß den Empfehlungen der DGHO zu biliären Karzinomen [23] stellen Karzinome der Ampulla Vateri eine eigene Entitätsfamilie mit spezifischen Therapieempfehlungen dar, weisen aber einige Gemeinsamkeiten zu den distalen extrahepatischen biliären Karzinomen auf.

Im Abgleich mit den Patientenzahlen aus dem Addendum zu Futibatinib ergeben sich hinsichtlich der herangezogenen Anteilswerte folgende maßgebliche Abweichungen:

- unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Übertragung der Anteilswerte von Schritt A 2a und A 2b auf die Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (Schritt 1) zwischen der Neuberechnung des Addendums zu Futibatinib [25,28]) und im vorliegenden Verfahren
- Unterschiede in den jeweiligen Schritten A 2c und B 2c; insbesondere im vorliegenden Dossier geringer veranschlagte Obergrenze in B2c (40,9 % vs. 65,6 %) und zusätzlich unsichere Übertragung von Schritt B 2c auf B 2b (siehe obige Bewertung)
- Anteilswert zum Erhalt einer Erstlinientherapie in Strang A 3a und B 3a (separate Anteilsermittlung nach Tumorentität unter Ausschluss derjenigen mit erhaltener Operation in Höhe von 66,7 % in A 3a und 44 % in B 3a in der Neuberechnung des Addendums zu Futibatinib [25,28] vs. identischer Anteilswert in Höhe von jeweils 79,4 % für beide Stränge unter Einschluss von Patientinnen und Patienten mit erhaltener Operation im vorliegenden Dossier)

2.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt zunächst je Tumorentität des biliären Karzinoms die zukünftige Inzidenz und ermittelt hieraus jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030. Anschließend addiert er die Anzahlen je Tumorentität. Dabei geht er analog zu seinem Vorgehen zur Bestimmung der gegenwärtigen GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Insgesamt prognostiziert er für das biliäre Karzinom ausgehend vom Jahr 2026 leicht sinkende Patientenzahlen für das Jahr 2030.

2.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
Zanidatamab	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens 1 systemischen Therapie behandelt wurden	30–158	Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze unsicher und die Obergrenze tendenziell überschätzt.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

2.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Zanidatamab entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Zanidatamab alle 2 Wochen verabreicht. Der pU rundet in seiner Kostenberechnung die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 2 Nachkommastellen. Bei Berechnung auf 1 Nachkommastelle ergibt sich rechnerisch eine geringfügig höhere Anzahl. Gemäß der Fachinformation soll die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden [1]. Daher legt der pU rechnerisch eine Behandlungsdauer über das gesamte Jahr auf Basis von 365 Tagen zugrunde. Dies ist nachvollziehbar, da der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [1], auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

2.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Zanidatamab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße eines Erwachsenen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg) zugrunde [29]. Dies ist nachvollziehbar.

2.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zanidatamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026 wieder.

2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die intravenöse Infusion setzt der pU Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten an (Gebührenordnungsposition [GOP] 02101 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM] der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Stand 1. Quartal 2026 [30]). Dies ist im Rahmen der vom pU angenommenen unbegrenzten Behandlungsdauer nachvollziehbar, da die Infusionsdauer gemäß der Fachinformation ab der 5. Gabe nur noch 60 Minuten beträgt, wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden. Weiterhin setzt der pU für die Untersuchung der linksventrikulären Funktion initial und 1-mal pro Quartal (insgesamt 4-mal pro Jahr) Kosten für eine Echokardiografie (GOP 33020) an. Das Ansetzen dieser Leistung ist nachvollziehbar.

Für einen Teil der Patientinnen und Patienten können Kosten für die Diagnostik eines HER2-positiven Tumorstatus anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [31].

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können insgesamt von den Angaben des pU abweichen.

2.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Zanidatamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 623 031,51 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können insgesamt von den Angaben des pU abweichen.

2.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zanidatamab	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens 1 systemischen Therapie behandelt wurden	619 751,68	672,83	2607,00	623 031,51	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

2.2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Zanidatamab beeinflussen können. Dies umfasst z. B. die Kontraindikationen. Der pU gibt ebenfalls an, dass die Therapie mit Zanidatamab sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt werden kann. Da laut pU eine stationäre Aufnahme der Patientinnen und Patienten für die Behandlung nicht notwendig ist, nimmt er an, dass die Behandlung hauptsächlich im ambulanten Bereich erfolgt. Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nimmt der pU nicht vor.

3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der pU macht Angaben zu 4 Studien (ZWI-ZW25-101, ZWI-ZW25-102, HERIZON-BTC-01, ZWI-ZW25-EAP) und gibt über diese Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Die prozentuale Angabe des pU ist nachvollziehbar.

4 Literatur

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

1. Jazz Pharmaceuticals. Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2025 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-79_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-26_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-03.

5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. Version: Epi2024_2. 2025.

6. Robert Koch-Institut, Deutsches Krebsregister. Krebs in Deutschland für 2021–2023; 15. Ausgabe [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

7. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022; 31(12): 2169-2176. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0444.

8. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver 2017; 11(1): 13-26. https://doi.org/10.5009/gnl15568.

9. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol 2022; 76(5): 1109-1121. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010.

10. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 2014; 25(12): 2328-2338. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162.

11. Kim BH, Kim K, Chie EK et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. Cancer Res Treat 2017; 49(2): 473-483. https://doi.org/10.4143/crt.2016.166.

12. Choi HS, Kang KM, Jeong BK et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. Radiat Oncol 2018; 13(1): 85. https://doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z.

13. Catalano G, Alaimo L, Chatzipanagiotou OP et al. Recurrence patterns and prediction of survival after recurrence for gallbladder cancer. J Gastrointest Surg 2025; 29(4): 101997. https://doi.org/10.1016/j.gassur.2025.101997.

14. Hahn F, Muller L, Mahringer-Kunz A et al. Distant Metastases in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Does Location Matter? A Retrospective Analysis of 370 Patients. J Oncol 2020; 2020: 7195373. https://doi.org/10.1155/2020/7195373.

15. Rimassa L, Lamarca A, O'Kane GM et al. New systemic treatment paradigms in advanced biliary tract cancer and variations in patient access across Europe. Lancet Reg Health Eur 2025; 50: 101170. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101170.

16. Park HS, Park JS, Chun YJ et al. Prognostic Factors and Scoring Model for Survival in Metastatic Biliary Tract Cancer. Cancer Res Treat 2017; 49(4): 1127-1139. https://doi.org/10.4143/crt.2016.538.

17. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. Eur J Cancer 2013; 49(2): 329-335. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003.

18. Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. Invest New Drugs 2018; 36(6): 1093-1102. https://doi.org/10.1007/s10637-018-0670-1.

19. Hiraoka N, Nitta H, Ohba A et al. Details of human epidermal growth factor receptor 2 status in 454 cases of biliary tract cancer. Hum Pathol 2020; 105: 9-19. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.08.006.

20. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? Cancer Metastasis Rev 2017; 36(1): 141-157. https://doi.org/10.1007/s10555-016-9645-x.

21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt - 2024 [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.

22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2025. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674.

23. Sinn M, Arnold D, Borner M et al. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase [online]. 2024. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html.

24. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2, AWMF-Registernummer: 032-053OL [online]. 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Futibatinib (Cholangiokarzinom); Addendum zum Projekt A24-66 [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/G24-29.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Futibatinib (Cholangiokarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-66.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6907/2024-11-22_AM-RL-XII_Futibatinib_D-1064_BAnz.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10967/2024-11-22_AM-RL-XII_Futibatinib_D-1064_TrG.pdf.

29. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html.

30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2026 [online]. 2025. URL: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf.

31. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 1. November 2025 [online]. 2025. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39._Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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