

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 B

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	111
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation von Karzinomen der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2024).....	23
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation von Karzinomen der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2024).....	24
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Karzinomen der perihilären Gallengänge (DGHO 2024).....	24
Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2024)	25
Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2024).....	26
Tabelle 3-6: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der perihilären Gallengänge (DGHO 2024)	26
Tabelle 3-7: Risikofaktoren des CCA	29
Tabelle 3-8: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) für die Jahre 2021 – 2023 in Deutschland.....	37
Tabelle 3-9: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen des CCA	40
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet CCA	43
Tabelle 3-12: Prognose der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet CCA für den Zeitraum 2026 – 2031	44
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	87
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	97
Tabelle 3-23: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	97
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	98
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	113

Seite

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Biliäre Tumore: Einteilung von Karzinomen der Gallengänge und Abgrenzung zur Gallenblase (DGHO 2024).....	20
Abbildung 2: Einteilung und Wachstumsformen des CCA. Die CCA-Formen werden auf anatomischer Basis in intrahepatische, perihiläre und distale Karzinome eingeteilt (Vogel et al. 2014).....	21
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2021 – 2023 (RKI 2025).....	27
Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C23 – C24, Deutschland 2021 – 2023 (RKI 2025).....	28
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber, inkl. iCCA), Deutschland 2021-2023 (RKI 2025).....	30
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C23 – C24.1 (Gallenblase und Gallenwege, inkl. eCCA), Deutschland 2021-2023 (RKI 2025).....	30
Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV nach der S3-Leitlinie (AWMF 2025).....	32
Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Leber, inkl. iCCA, Deutschland 2023	39
Abbildung 9: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C24, extrahepatische Gallenwege, Deutschland 2023	39

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossiers enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
F	5-Fluorouracil
FGFR1/2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-1/2 (Fibroblast growth factor receptor 1/2)
FOL	Folinsäure
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Abkürzung	Bedeutung
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
m	Meter
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mFOLFOX	Modifiziertes FOLFOX-Regime
mg	Milligramm
mIDH1	Mutiertes IDH1
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Microsatellite Instability-High (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
OS	Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Pharmakodynamik
PFS	Progressionsfreies Überleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	QT Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TP53	Tumor Suppressor Gen 53
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die männliche Sprachform lediglich formale Gründe, die der besseren Lesbarkeit dienen sollen. Die Verwendung dieser Schreibvariante beinhaltet keinerlei Wertung und gilt im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

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

Aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung des G-BA zu übermitteln, legt die Servier Deutschland GmbH die notwendigen vollständigen Nachweise eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird BSC als zVT herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

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

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Insgesamt werden somit folgende Arzneimitteltherapien im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)

- Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Best-Supportive-Care

Die Geschäftsstelle erläutert die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet basierend auf den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) (G-BA 2022).

Nach der Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu übermitteln, erfolgte ein weiteres Beratungsgespräch, für das bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers keine finale Niederschrift vorlag. Die Position der Servier Deutschland GmbH wird auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der VerfO im Folgenden dargestellt.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ivosidenib die Wirkstoffe Pemigatinib, Pembrolizumab, Futibatinib und Zanidatamab zugelassen.

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

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V liegen vor:

- Pemigatinib (Beschluss vom 07. Oktober 2021) (G-BA 2021)
- Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) (G-BA 2023)
- Futibatinib (Beschluss vom 22. November 2024) (G-BA 2024)

Pembrolizumab ist für die Behandlung von Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) angezeigt. In der Nutzenbewertung des G-BA konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden (G-BA 2023).

Pemigatinib sowie Futibatinib sind zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement. In der Nutzenbewertung als Orphan-Drug wurde

für Pemigatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt (G-BA 2021). Für Futibatinib ist kein Zusatznutzen belegt worden (G-BA 2024).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die zielgerichtete 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, lediglich Ivosidenib bisher vom G-BA bewertet worden ist.

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

Für das fortgeschrittene CCA stehen derzeit keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung und es besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Dies reflektiert sich auch in der Entscheidung der European Medicines Agency (EMA), Ivosidenib als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zuzulassen (EMA 2023; Europäische Kommission 2023).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die nach einer Erstlinientherapie eine Progression (oder Unverträglichkeit) zeigen und eine Systemtherapie indiziert ist, empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von 2025 die molekulare Charakterisierung des Tumors sowie die Vorstellung in einem interdisziplinären/molekularen Tumorboard spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie (AWMF 2025).

Liegt eine IDH1-Mutation vor, ist Ivosidenib die empfohlene zielgerichtete Therapieoption. Für Tumoren mit FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements wird der Einsatz von Pemigatinib oder Futibatinib empfohlen. Bei Nachweis einer Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Fusion können Entrectinib oder Larotrectinib eingesetzt werden. Bei Tumoren mit MSI-H/dMMR-Status wird Pembrolizumab empfohlen, sofern keine Immuntherapie in der Erstlinie eingesetzt wurde. Für weitere genetische Veränderungen wie Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF)-, Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS)-Mutationen existieren derzeit keine zugelassenen Standardtherapien; hier wird die Teilnahme an klinischen Studien ausdrücklich empfohlen. Diese Empfehlungen verdeutlichen den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Patientengruppe und unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden molekularen Diagnostik (AWMF 2025; DGHO 2024).

Zanidatamab ist bei der EMA als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zugelassen. Der Wirkstoff ist jedoch aktuell noch nicht in Deutschland auf dem Markt verfügbar (EMA 2025).

Als Zweitlinientherapie gibt es eine starke Empfehlung mit Grad „A“ im Sinne einer „soll“-Empfehlung für zielgerichtete Therapien, inklusive einer Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib (AWMF 2025). FOLFOX (Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)) hingegen wird in den S3 Leitlinien mit einem starken Konsens mit einem Empfehlungsgrad „0“ dargestellt, was bedeutet „Empfehlung offen“, „kann erwogen werden“, somit „kann“ FOLFOX demnach als medikamentöse Zweitlinientherapie bei Patienten mit ECOG 0-1 angeboten werden (AWMF 2025). Daraus ist abzuleiten, dass entsprechend der S3 Leitlinie FOLFOX nicht regelhaft einer der zugelassenen, zielgerichteten Therapien vorzuziehen ist. Wie der G-BA bereits im ersten Beratungsgespräch anmerkte, besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (G-BA 2022).

Wie bereits ausführlich erläutert, sind für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Wirkstoffe spezifisch für IDH1 Mutationen zugelassen, außerdem liegt zu antineoplastischen Behandlungsoptionen nur limitierte Evidenz vor. Daher stellt angesichts eines fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums mit palliativer Therapieintention, Best-Supportive-Care eine geeignete Behandlungsoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Anwendungsgebiet dar (G-BA 2022).

Damit werden folgende Arzneimitteltherapien als geeignete zVT zur Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier für Ivosidenib betrachtet:

- Best Supportive Care (BSC)
- Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR)
- Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)

Mit der für die Zulassung begründenden Phase-3-Studie ClarIDHy liegt damit eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib im Vergleich zu BSC vor.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agios Pharmaceuticals, Inc. *AG120-C-005 A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION. CLINICAL STUDY REPORT.* [unveröffentlicht]. 2020.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 5.2 – Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Biliäre Karzinome; Karzinome der Gallengänge und Gallenblase* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
4. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2023)3129 (final)* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application; Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier; EMADOC-360526170-1417853* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). *Ziihera (zanidatamab); An overview of Ziihera and why it is authorised in the EU* [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ziihera-epar-medicine-overview_en.pdf.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)* [online]. 2021 [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-020: Ivosidenib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms. [unveröffentlicht]. 2022.*
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)* [online]. 2023 [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5825/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_bili%C3%A4res%20Karzinom_D-842_BAnz.pdf.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1 Vortherapie).* [online]. 2024 [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6907/2024-11-22_AM-RL-XII_Futibatinib_D-1064_BAnz.pdf.
 11. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION. CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM.* [unveröffentlicht]. 2022.
 12. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Cholangiokarzinom

Karzinome der Gallengänge sowie der Gallenblase werden unter dem Oberbegriff der biliären Tumore aufgeführt (vgl. Abbildung 1) (DGHO 2024). Unter dem Begriff Cholangiokarzinom (CCA, Gallengangskarzinom) versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Kendall et al. 2019).

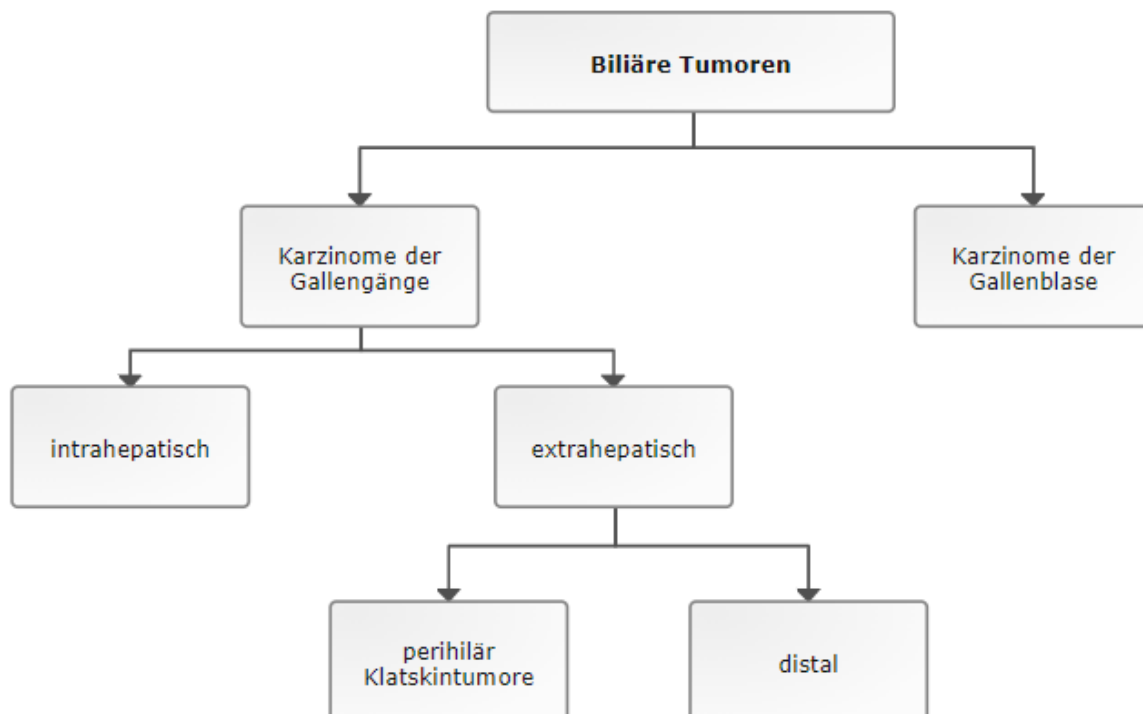


Abbildung 1: Biliäre Tumore: Einteilung von Karzinomen der Gallengänge und Abgrenzung zur Gallenblase (DGHO 2024).

CCA sind epitheliale Neoplasien der Gallengänge (DGHO 2024). Anatomisch werden CCA in das intrahepatische CCA (iCCA), das perihiläre (pCCA) und das distale CCA (dCCA) klassifiziert (Cai und Sivakumar 2022; DGHO 2024). Von diesen sind Gallenblasenkarzinome und Papillentumore anatomisch und diagnostisch abzugrenzen (Vogel et al. 2014). Die anatomischen Subtypen unterscheiden sich deutlich in Epidemiologie, Ursprung, Ätiologie, Pathogenese und Behandlung (Rizvi und Gores 2013). Das iCCA befindet sich im Innern des Leberparenchyms oberhalb der Gallengänge zweiter Ordnung, das pCCA ist zwischen den Gallengängen zweiter Ordnung und der Einmündung des Zystikus in den Hauptgallengang lokalisiert, und das dCCA ist auf den Hauptgallengang unterhalb der Einmündung des Zystikus beschränkt (vgl. Abbildung 2) (Brindley et al. 2021). Die Verteilung der Subtypen ist schwierig abzuschätzen und schwankt deutlich je nach Quelle. Etwa 10 – 20 % der CCA sind intrahepatisch, etwa 50 – 60 % perihilär und etwa 20 – 30 % distal (Banales et al. 2020).

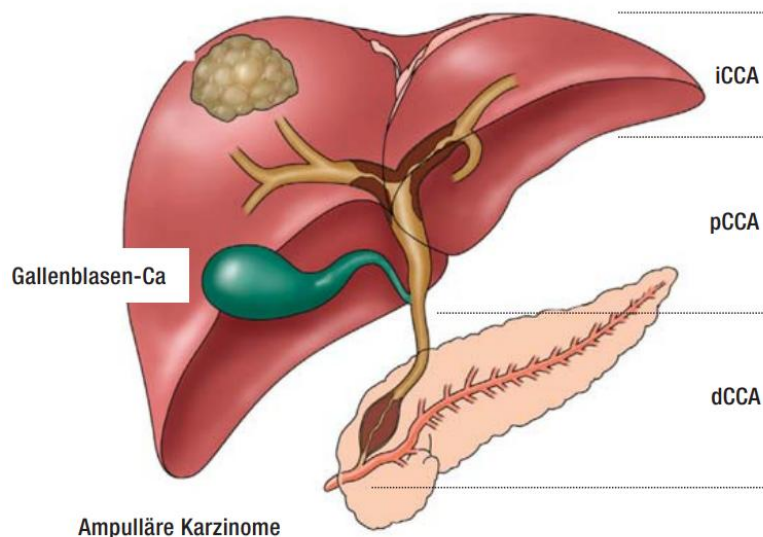


Abbildung 2: Einteilung und Wachstumsformen des CCA. Die CCA-Formen werden auf anatomischer Basis in intrahepatische, perihiläre und distale Karzinome eingeteilt (Vogel et al. 2014).

Mit jährlich ungefähr 8.000 Neuerkrankungen in Deutschland machen biliäre Tumore einen Anteil von 1,7 % an allen malignen Tumorerkrankungen aus. Der Anteil bei Männern liegt dabei bei 1,6 % und der bei Frauen bei 1,9 % (DGHO 2024). Nach aktuellen Registerdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden in Deutschland im Jahr 2023 etwa 4.670 bösartige Neubildungen der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase diagnostiziert. Während das Gallenblasenkarzinom nur noch etwa 27 % dieser Fälle ausmacht, entfallen rund 73 % auf extrahepatische Gallengangstumoren. Zählt man die mehr als 3.000 Fälle des intrahepatischen CCA hinzu, die unter den Lebertumoren erfasst werden, bestätigt sich das CCA als der häufigste Tumor des Gallentrakts (RKI 2025).

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

Nach derzeitigem Kenntnisstand über genomische und epigenetische Veränderungen handelt es sich bei CCA um einen sehr heterogenen Tumor. Angesichts widersprüchlicher Daten über die Molekularbiologie aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Nachweismethoden, ist der Status Quo der molekularen Veränderungen bei CCA ungenau und erfordert weitere Forschungen (Kendall et al. 2019). Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass ca. 40 % der CCA eine genetische Veränderung aufweisen (Carotenuto et al. 2022), die potenziell mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden könnten. Während Mutationen von IDH1/2 oder BRCA1-Associated Protein-1 (BAP1), sowie Genveränderungen und -fusionen von FGFR1/2 für iCCA charakteristisch sind (IDH1 und FGFR2 dabei am häufigsten), findet man BRAF, HER2 und Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) vorwiegend beim extrahepatischen CCA (eCCA). Mutationen von Tumor Suppressor Gen 53 (TP53), AT-Rich Interaction Domain 1A (ARID1A) oder KRAS treten nicht lokalisationspezifisch auf (Czauderna et al. 2021; DGHO 2024; Pavicevic et al. 2022). Obwohl der prognostische Einfluss einer IDH1-Mutation beim (fortgeschrittenen) iCCA nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist (Rizzo et al. 2021; Salati et al. 2020), spielen IDH1-Mutationen mit 8-18 % eine wichtige Rolle als therapeutischer Angriffspunkten für iCCA (Crispo et al. 2020; Vogel et al. 2023).

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

Das CCA umfasst die folgenden Kodierungen gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10): C22.1 (Intrahepatisches Gallengangskarzinom), C22 (Leber inkl. iCCA), und C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege [exkl.: Intrahepatischer Gallengang] (C22.1). C23 umfasst die Gallenblase. In der ICD-10-Klassifikation ist zwar eine Unterscheidung zwischen iCCA und eCCA möglich, nicht jedoch zwischen pCCA und dCCA, da hierfür keine unterschiedlichen Kodierungen vorliegen (Selvadurai et al. 2021). In der 11. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-11), die im Januar 2022 eingeführt wurde, werden die Karzinome

eindeutig unterschieden: so lautet der Code für iCCA 2C12.10, pCCA 2C18.0 und dCCA 2C15.0. Die neue Einteilung ermöglicht ein besseres Verständnis von CCA, um beispielsweise eine Verzerrung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu vermeiden (Cai und Sivakumar 2022). Die Einführung der 11. Revision in das deutsche Gesundheitswesen ist noch nicht umgesetzt und wird noch mehrere Jahre dauern (BfArM 2025b).

Klassifikation und Einteilung nach Stadien

Das CCA wird je nach Lokalisation sowie klinisch und histopathologisch bestimmter Ausdehnung des Tumors in verschiedene Stadien eingeteilt, auf Grundlage der sogenannten Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation (UICC, 8. Auflage). In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) (DGHO 2024).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation von Karzinomen der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2024)

Klassifikation		Tumor
Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (iCCA)		
T		Primärtumor
	T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
	T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
	T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
	T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
	T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
cm: Zentimeter; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; TNM: Tumor-Node-Metastasis		

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation von Karzinomen der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2024)

Klassifikation		Tumor
Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (dCCA)		
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
	T2	Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs 6-12 mm
	T3	Tumor infiltrierte die Wand des Gallengangs > 12 mm
	T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
dCCA: Distales Cholangiokarzinom; mm: Millimeter TNM: Tumor-Node-Metastasis		

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Karzinomen der perihilären Gallengänge (DGHO 2024)

Klassifikation		Tumor
Karzinome der perihilären Gallengänge (pCCA)		
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht.
	T2a	Tumor infiltrierte jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
	T2b	Tumor infiltrierte das benachbarte Leberparenchym
	T3	Tumor infiltrierte unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
	T4	Tumor infiltrierte den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica

Klassifikation		Tumor
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
pCCA: Perihiläres Cholangiokarzinom; TNM: Tumor-Node-Metastasis		

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) eine Stadieneinteilung des CCA eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Prognoseerstellung und Planung der Therapie verwendet. Es wird zwischen den einzelnen Tumor-Subtypen (iCCA; dCCA, pCCA) unterschieden (siehe Tabelle 3-4, Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6) (DGHO 2024).

Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (DGHO 2024)

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

Tabelle 3-5: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der distalen extrahepatischen Gallenwege (DGHO 2024)

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

Tabelle 3-6: Klinische Stadieneinteilung nach UICC – Karzinome der perihilären Gallengänge (DGHO 2024)

Stadium	T	N	M
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
IVa	Jedes T	N2	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1
UICC: Union for International Cancer Control			

Prognose

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

Im Datenjahr 2021-2023 lag die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Lebertumoren und Malignome der intrahepatischen Gallengänge (C22) in Deutschland 14 % bei Frauen und 15 %

bei Männern. Etwa 60 % der bösartigen Lebertumoren entstehen aus Leberzellen und 33 % aus Zellen der intrahepatischen Gallengänge. Bei Frauen ist letzterer Anteil höher als bei Männern (RKI 2025). Für Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C23+C24) betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate 21 % bei Frauen und 20 % bei Männern. Betrachtet man ausschließlich die Lokalisation der extrahepatischen Gallengänge, so betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen 13 % und bei Männern 15 % (RKI 2025).

Die Auswertungen des Tumorregisters München ab 2007 geben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter von 14,0 % für das iCCA (C22.1) und von 24,6 % für das eCCA (C24) an (Tumorregister München 2021a, 2022).

Wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Stadien differenziert, zeigt sich, dass Patienten, die in Stadium IV diagnostiziert werden, eine besonders geringe Überlebenschance haben. Bei einer Diagnose von Leberkrebs (C22) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV für Frauen 8 % und für Männer lediglich 4 % (Abbildung 3). Bei Tumoren der Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen bei 3 % und bei Männern bei 6 % (Abbildung 4) (RKI 2025).

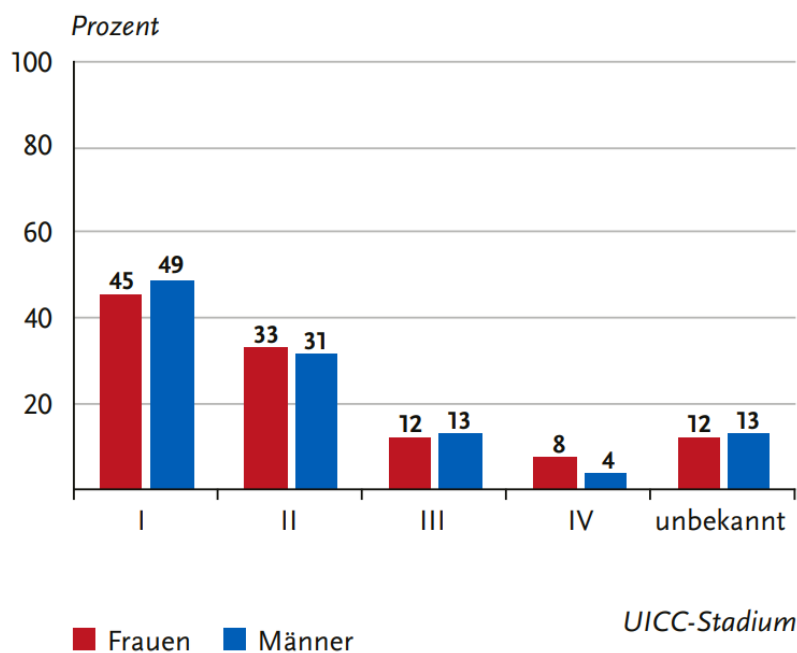


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2021 – 2023 (RKI 2025)

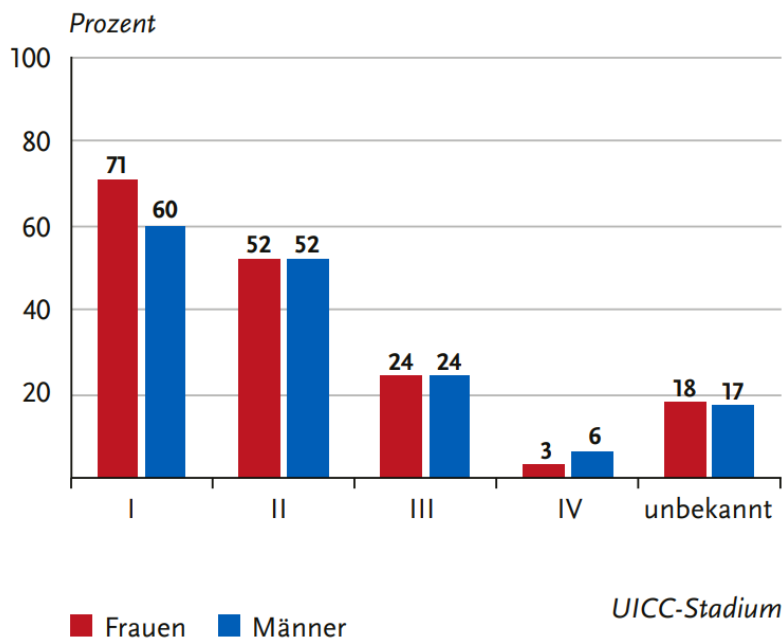


Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C23 – C24, Deutschland 2021 – 2023 (RKI 2025)

Aufgrund der schlechten Prognose und niedrigen Überlebensrate ist eine frühzeitige Diagnostik wichtig. Dies verdeutlicht den ausgesprochen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapien.

Ursachen und natürlicher Verlauf

Für die meisten Patienten kann keine eindeutige Ursache für die Entstehung eines CCA identifiziert werden. Häufig ist es ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren (RKI 2025).

In Deutschland gilt ein erhöhtes Lebensalter als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines biliären Karzinoms (AWMF 2025; DGHO 2024). CCA wird mit einer Vielzahl von weiteren internen und externen Risikofaktoren in Verbindung gebracht, die sich je nach Abhängigkeit der Tumorlokalisation unterscheiden (siehe Tabelle 3-7) (AWMF 2025; DGHO 2024). Für das iCCA sind die Risikofaktoren analog zum Leberzellkarzinom hauptsächlich eine Leberzirrhose sowie Hepatitis B- oder C-Infektionen (DGHO 2024). Beim eCCA sind die wichtigsten Risikofaktoren chronische Entzündungen der Gallengänge, insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis und (andere) Strikturen der Gallengänge bei biliären Zysten und dem Caroli-Syndrom (DGHO 2024).

Tabelle 3-7: Risikofaktoren des CCA

	Risikofaktoren
CCA	Alter
	Diabetes mellitus
	Caroli-Syndrom
	Choledochuszysten
	Chronische Entzündungen der Gallengänge
	Genetische Syndrome (z. B. Lynch-Syndrom)
iCCA	Leberzirrhose
	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
	Hepatitis B
	Hepatitis C
	Alkohol- und Nikotinkonsum
	Adipositas
eCCA	Choledocholithiasis (Gallensteine)
	Primär Sklerosierende Cholangitis
	Parasitäre Infektion (Südoostasien)
CCA: Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom Quellen: AWMF 2025; Brindley et al. 2021; DGHO 2024; Labib et al. 2019; Pavicevic et al. 2022	

CCA, insbesondere iCCA, rufen im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervor. Zu den bekannten Symptomen, die jedoch häufig erst beim lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten iCCA auftreten, gehören (DGHO 2024):

- Cholangitis
- Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz
- Oberbauchschmerzen, häufig rechtsseitig
- Tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen)
- Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue
- Aszites

Das eCCA hingegen äußert sich meist frühzeitig durch eine Galleabflussstörung, was auf eine Obstruktion der Gallenwege zurückzuführen ist. Dabei kommt es häufig zu einem schmerzlosen Ikterus, der häufig zur Diagnosestellung führt (Banales et al. 2020; DGHO 2024).

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

Diagnostik

Die meisten Patienten befinden sich bei Vorstellung des Tumors bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Dabei werden 40 % der Frauen und 35 % der Männer mit der Diagnose Leberkrebs (C22, inklusive iCCA) im Stadium IV diagnostiziert (Abbildung 5). Bei Krebs der Gallenblase und Gallenwege, einschließlich eCCA, werden 42 % der Frauen und 30 % der Männer bei Erstdiagnose im Stadium IV festgestellt (Abbildung 6). Eine Diagnose in diesem Stadium ist mit einer niedrigen Überlebensrate verbunden (RKI 2025). Dabei wäre die Diagnose zu einem frühen Zeitpunkt für eine noch mögliche kurative Therapie entscheidend. Die Diagnose von CCA im Frühstadium ist jedoch eine Herausforderung, da die Erkrankung zu Beginn häufig asymptomatisch verläuft und die anatomische Lage schwer zugänglich ist (Rizvi et al. 2018).

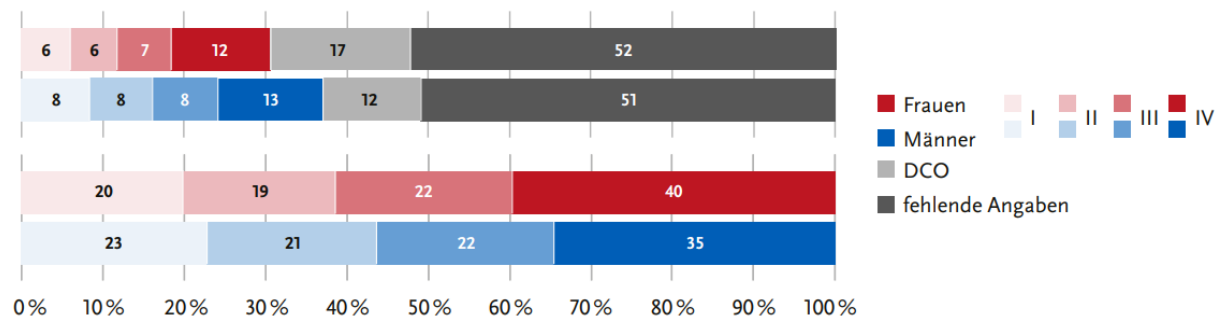


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Leber, inkl. iCCA), Deutschland 2021-2023 (RKI 2025)

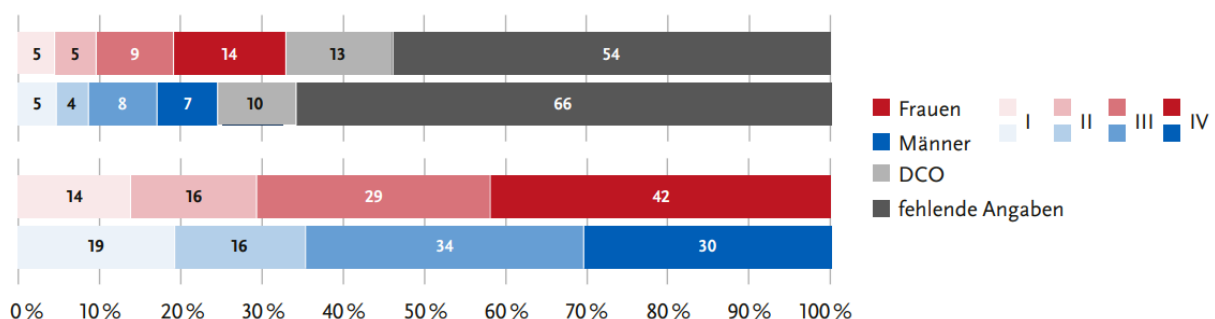


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C23 – C24.1 (Gallenblase und Gallenwege, inkl. eCCA), Deutschland 2021-2023 (RKI 2025)

Die Diagnosestellung eines CCA umfasst mehrere Verfahren. Methode der ersten Wahl ist eine nichtinvasive, kontrastmittelgestützte Schnittbilddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und / oder Computertomographie (CT) zur räumlichen Darstellung der Gallenwege, da diese häufig die Abklärung eines klinischen Verdachts sowie Staging bzw. Ausbreitungsdiagnostik ermöglicht. Eine invasive Diagnostik mittels endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endoskopischer Ultraschalluntersuchung mit Feinnadelaspirationszytologie war bisher nur bei nicht eindeutigen Fällen oder bei Patienten mit Cholestase oder Cholangitis Standard (AWMF 2025; DGHO 2024). Angesichts der erweiterten Behandlungsmöglichkeiten wird jedoch zunehmend vor jeder nicht-chirurgischen Therapie eine histologische und molekularbiologische Diagnostik erfolgen (Vogel et al. 2023).

Bei operablen Tumoren sollte die Leberfunktion in Abhängigkeit vom Tumorausmaß und den jeweiligen Vorerkrankungen abgeklärt werden. Für eine partielle Hepatektomie eines intrahepatischen CCA, ist dies zwingend notwendig. Bei inoperablen intra- und extrahepatischen CCA ist eine histologische Sicherung vor der Therapieeinleitung obligat, wobei das hierbei gewonnene Gewebe in der Regel zusätzlich auch für eventuelle weiterführende, z. B. molekularpathologische Untersuchungen ausreichend sein sollte und hierfür einzusetzen ist (AWMF 2025; DGHO 2024). Die Leitlinien empfehlen bei Indikation für eine Systemtherapie vor oder spätestens während einer Erstlinientherapie eine molekulare Charakterisierung des Tumor (AWMF 2025; DGHO 2024; Vogel et al. 2023). Die Wichtigkeit einer molekularpathologischen Tumorcharakterisierung wird außerdem dadurch hervorgehoben, dass nach aktuellem Kenntnisstand bis zu 40 % der CCA-Patienten eine genomische Veränderung ausweisen, die potenziell mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden könnten (Carotenuto et al. 2022).

Therapie

Eine vollständige chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist derzeit der einzig kurative Therapieansatz, weshalb eine möglichst frühzeitige Diagnose entscheidend ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann je nach Stadium, Patientenauswahl und Resektionsergebnis bei 20 – 50 % (DGHO 2024). Die potenziell chirurgisch-kurative Therapie kommt jedoch nur für eine Minderheit der CCA-Patienten in Frage und selbst diese erleiden leider häufig ein Rezidiv (Blechacz 2017; Choi et al. 2018; Kim et al. 2017; Song et al. 2011).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, das mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt worden ist, gibt es keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Besonders bei Patienten mit Fernmetastasen ist die Prognose sehr ungünstig und die Krankheit führt oft schnell zum Tod. Ziel der palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern (DGHO 2024).

Für die Erstlinientherapie eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA wird bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin in

Kombination mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab als Standardtherapie angeboten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist Oxaliplatin eine Alternative zu Cisplatin. Bei reduziertem Allgemeinzustand wird BSC oder eine Monotherapie mit Gemcitabin empfohlen (AWMF 2025; DGHO 2024). Nach einem Nicht-Ansprechen, Progress oder Unverträglichkeit kommt entweder der Therapiewechsel auf eine molekular stratifizierte oder eine nicht molekular stratifizierte Therapie in Frage, oder die Symptomlinderung mit BSC (AWMF 2025; DGHO 2024).

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die nach einer Erstlinientherapie eine Progression (oder Unverträglichkeit) zeigen, empfehlen Leitlinien bei Vorliegen von spezifischen molekularen Alterationen den Einsatz von molekular stratifizierten Zweitlinientherapien. Für Tumoren mit FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements wird der Einsatz von Pemigatinib oder Futibatinib empfohlen. Liegt eine IDH1-Mutation vor, ist Ivosidenib die empfohlene zielgerichtete Therapieoption. Bei Nachweis einer NTRK-Fusion können Entrectinib oder Larotrectinib eingesetzt werden. Bei Tumoren mit MSI-H/dMMR-Status wird Pembrolizumab empfohlen, sofern keine Immuntherapie in der Erstlinie eingesetzt wurde. Bei Vorliegen einer HER2-Mutation ist Zanidatamab bei der EMA zugelassen, jedoch aktuell noch nicht in Deutschland auf dem Markt verfügbar (EMA 2025). Für weitere genetische Veränderungen wie HER2-, BRAF-, KRAS-Mutationen existieren derzeit keine zugelassenen Standardtherapien; hier wird die Teilnahme an klinischen Studien ausdrücklich empfohlen. Diese Empfehlungen verdeutlichen den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Patientengruppe und unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden molekularen Diagnostik (AWMF 2025; DGHO 2024).

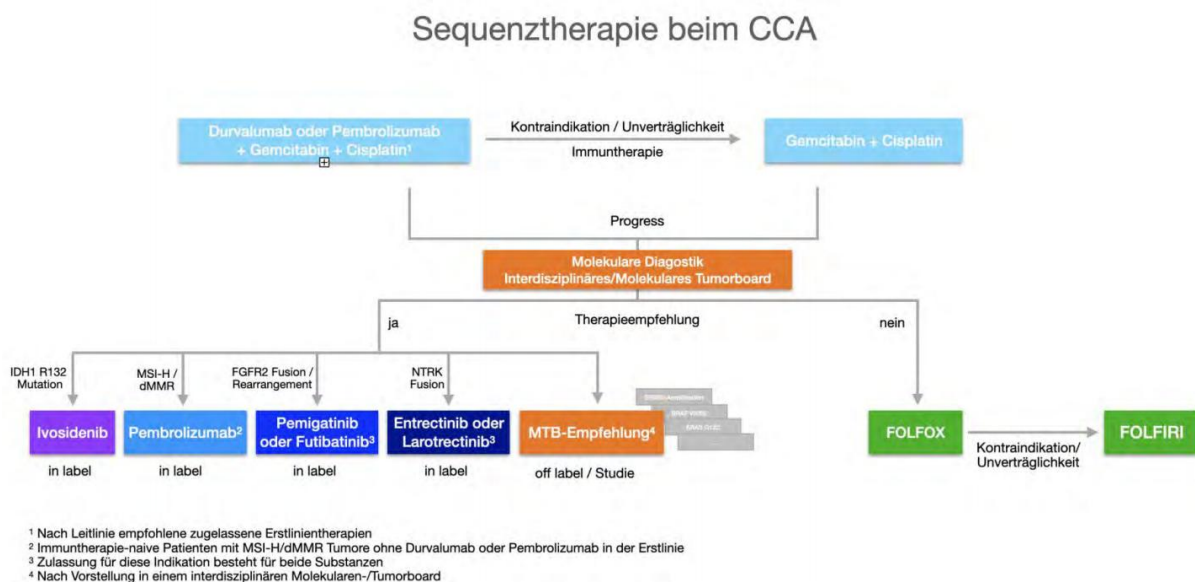


Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV nach der S3-Leitlinie (AWMF 2025)

Die aktuelle European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie empfiehlt Ivosidenib für die Behandlung von CCA bei Patienten mit IDH1-Mutationen bei Progression nach mindestens einer systemischer Therapie (Vogel et al. 2023; Vogel und Ducreux 2025). Nach dem ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) Score, welcher die Interpretation klinisch relevanter Genomikdaten beinhaltet, zeigt die IDH1-Mutation einen ESCAT Evidence Tier I-A Score, welcher aussagt, dass die gematchte zielgerichtete Therapie eine Verbesserung von klinischen Endpunkten in prospektiven Studien zeigte und die Therapie als Standardbehandlung gilt (Mateo et al. 2018; Vogel et al. 2023). Auch beim ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) (nicht-kuratives Setting: 1=niedrigste – 5=höchste), der die Entscheidungsfindung in Bezug auf den Ausmaß des klinischen Nutzens von Krebstherapien unterstützen soll, hat Ivosidenib einen Score von 2 im Vergleich zu FOLFOX, das einen Score von 1 hat (ESMO 2023a, 2023b).

Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, existiert zurzeit neben Ivosidenib keine zielgerichtete Behandlungsoption.

Charakterisierung der Zielpopulation

Ivosidenib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Liegt beim CCA eine IDH1-Mutation vor, so tritt diese in nahezu allen Fällen am Rest 132 des Enzyms auf. Durch eine Punktmutation kommt es zu einer Aminosäuresubstitution von Arginin, häufig zu Cystein (R132C), seltener zu Leucin (R132L), Glycin (R132G), Serin (R132S) und Histidin (R132H) (Abou-Alfa et al. 2020a; Kendre et al. 2023; Lapin et al. 2022; Makawita et al. 2021; Vogel et al. 2023). Die Zielpopulation von Ivosidenib besteht folglich aus allen Patienten, die an einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind und die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ivosidenib hat am 21. März 2018 die Orphan-Designation der europäischen Arzneimittel Behörde erhalten, die mit der Zulassung bestätigt wurde (EMA 2023; Europäische Kommission 2021, 2023). Kriterium dafür ist unter anderem, dass es noch keine zufriedenstellende Therapie für das betreffende seltene Leiden gibt (BfArM 2025a). CCA ist geprägt von einer hohen Sterblichkeit und die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim iCCA (C22.1) unabhängig vom Geschlecht bei 12,6 % und beim eCCA (C24) bei 21,4 % (Tumorregister München 2021a, 2022). Der therapeutische Bedarf an eine wirksame, zielgerichtete Therapie ist damit erheblich (DGHO 2024).

Ivosidenib ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit IDH1-R132 mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Bislang gab es für diese Patientenpopulation keine zielgerichtete, zugelassene Therapieoption. Die schnelle Aufnahme von Ivosidenib in wichtige Leitlinien wie der deutschen S3-Leitlinie, DGHO, ESMO und NCCN zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation.

CCA kann nur durch eine vollständige chirurgische Resektion des Tumorgewebes kurativ behandelt werden, wobei bei den meisten Patienten im Verlauf die Erkrankung rezidiert. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA bestehen keine Heilungschancen und das therapeutische Ziel ist eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Die derzeit verfügbaren Therapien zeigen bisher eine begrenzte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Auch die Leitlinienempfehlung an klinischen Studien teilzunehmen verdeutlicht, dass die wenigen Therapieoptionen nicht ausreichend sind (AWMF 2025; DGHO 2024).

Aufgrund der wenigen verfügbaren Therapieoptionen wird das FOLFOX-Regime als nicht molekular stratifizierte Zweitlinientherapieoption trotz fehlender Zulassung genannt (AWMF 2025; DGHO 2024). Das FOLFOX-Regime ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Außerdem ist zu beachten, dass es fraglich ist, ob Patienten, die bis zum Progress mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin) vorbehandelt sind, für eine weitere platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen. Des Weiteren werden als nicht stratifizierte Therapieoptionen Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluoropyrimidin aufgezählt (DGHO 2024). Die Leitliniennennung von FOLFOX beruht auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie ABC-06, in der bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) von 0,9 Monaten mit einem modifizierten FOLFOX-Regime (mFOLFOX) im Vergleich mit einer aktiven Symptomkontrolle (ASC) gezeigt wurde (6,2 vs. 5,3 Monate; Hazard Ratio (HR) = 0,69 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,50 – 0,97]) (Lamarca et al. 2021). Die ABC-06 Studie rekrutierte Patienten und wurde ausschließlich im Vereinigten Königreich durchgeführt. Vor diesem Hintergrund konstatiert die DGHO-Leitlinie, dass die Ergebnisse der Studie nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da die vorhergehende Therapielinie nicht wie in Deutschland bis zum Progress oder bis zur Unverträglichkeit, sondern entsprechend der Empfehlung im Vereinigten Königreich mit maximal 8 Zyklen Gemcitabin und Cisplatin in der

Erstlinie und maximal 12 Zyklen FOLFOX in der Zweitlinie durchgeführt wurde (AWMF 2025; DGHO 2024). Eine differenzierte Analyse der Wirksamkeit von ABC-06 nach molekularem Status inklusive IDH1-Mutation liegt nicht vor.

Für Patienten, die eine therapeutisch relevante genetische Veränderung des CCA aufweisen, hat nach den S3-Leitlinien die zielgerichtete Zweitlinientherapie einen höheren Empfehlungsgrad als eine molekular ungerichtete Behandlung (AWMF 2025). Für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-Mutation, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt wurden, wird Ivosidenib empfohlen. Als molekular stratifizierte Therapieoptionen stehen Pemigatinib und Futibatinib (für Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement) oder die tumoragnostisch für Patienten mit NTRK-Genfusionen zugelassenen Wirkstoffe Entrectinib und Larotrectinib zur Verfügung. Für Patienten mit MSI-H/dMMR ist Pembrolizumab zugelassen. Ebenso kommen gezielte Arzneimittel bei BRAF V600-Mutationen und HER2-Überexpressionen Off-Label zum Einsatz (DGHO 2024). Zanidatamab steht Erwachsenen mit HER2-positivem Gallengangskarzinom über ein Härtefallprogramm zur Verfügung (Paul-Ehrlich-Institut 2026).

Für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement wird nach mindestens einer systemischen Therapie eine Behandlung mit Pemigatinib oder Futibatinib empfohlen (AWMF 2025; DGHO 2024). Die Zulassung von Pemigatinib basiert auf der nicht kontrollierten, einarmigen Phase-2-Studie FIGHT-202 vor, in der eine objektive Ansprechrates von 35,5 % (38 von 107 Patienten) erreicht wurde. 35 Patienten erreichten eine partielle und 3 Patienten eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben betrug 21,1 Monate (Abou-Alfa et al. 2020b). Die Zulassung für Futibatinib basiert auf der einarmigen Phase-2-Studie FOENIX-CCA2, die zur Zulassung führte. In dieser Studie lag die objektive Ansprechrates bei etwa 42 %, wobei überwiegend partielle Remissionen beobachtet wurden. Komplette Remissionen waren selten (≤ 1 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 21,7 Monate, und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei rund 9 Monaten (Goyal et al. 2023).

Für Patienten mit MSI-H/dMMR-positivem CCA empfehlen die aktuellen Leitlinien den Einsatz von Pembrolizumab als immunonkologische Therapieoption (AWMF 2025; DGHO 2024). MSI-H ist eine molekulare Alteration, die auf eine dMMR hinweist. Diese molekulare Veränderung tritt beim CCA mit ca. 1 – 2 % jedoch sehr selten auf (AWMF 2025). Die tumoragnostische Zulassung von Pembrolizumab basiert auf Daten aus Studien wie KEYNOTE-158, in der biliäre Tumoren eine objektive Ansprechrates von 40,9 % zeigten (Maio et al. 2022).

Die Empfehlung zu Ivosidenib basiert auf der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ClarIDHy, in die Patienten mit fortgeschrittenem CCA und einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen sind, bei denen eine Krankheitsprogression nach maximal zwei vorherigen Therapieregimen für fortgeschrittene Krankheitsstadien eingetreten ist (AWMF 2025; DGHO 2024). In der Intention-to-Treat-Population wurde eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit einem medianen PFS von 2,7 Monaten im Ivosidenib-Arm im Vergleich zu einem medianen PFS von 1,4 Monaten im Placebo-Arm (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,25 – 0,54], p-Wert: <0,0001)

festgestellt (Abou-Alfa et al. 2020a). Ebenso wurde für den Datenschnitt vom 31.05.2020 ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 10,3 Monaten (95 % KI 7,8 – 12,4) für die Ivosidenib-Gruppe gegenüber 7,5 Monaten (95 % KI 4,8 – 11,1) für die Placebo-Gruppe (HR 0,79 [95 % KI 0,56 – 1,12], p-Wert: 0,09) beobachtet (Zhu et al. 2021). Das patientenzentrierte Studiendesign der Studie ClarIDHy erlaubte es Patienten aus der Placebo-Gruppe nach bestätigtem Progress zu einer Ivosidenib-Behandlung zu wechseln. Von den 61 Probanden, die auf Placebo randomisiert worden waren, machten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 bzw. 21.06.2021 43 Patienten (70,5 %) davon Gebrauch (I.R.I.S. 2022; Zhu et al. 2021). Um die daraus entstandene Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu korrigieren, wurde die präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode angewandt (eine ausführliche Erklärung der statistischen Methodik ist im Modul 4 gegeben). Nach Anwendung des RPSFT-Modells ergab zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das mediane OS für die Patienten in der Placebo-Gruppe 5,1 Monate (95 % KI 3,8 – 7,6), mit einer HR von 0,49 [95 % KI 0,34 – 0,70] und p-Wert: <0,001 (Zhu et al. 2021). Ivosidenib verdoppelt damit signifikant die mediane Überlebensdauer der CCA-Patienten mit IDH1-R132-Mutation bei gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Des Weiteren liegen mit der ClarIDHy-Studie erstmals Ergebnisse einer Phase-3-Studie speziell für IDH1-R132-mutierte CCA-Patienten vor und diese zeigen eine bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Indikation (Zhu et al. 2021). Wie die Langzeitdaten der ClarIDHy-Studie zeigen, konnte bei Langzeitrespondern, die mindestens ein Jahr mit Ivosidenib behandelt wurden, im Vergleich zu kürzeren Therapieverläufen ein höherer Anteil an Tumorregressionen beobachtet werden. Darüber hinaus verzeichnete diese Patientengruppe eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 92 % (Abou-Alfa et al. 2023). Ivosidenib deckt damit den bisher fehlenden therapeutischen Bedarf für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers.

Die Ergebnisse der ClarIDHy-Studie werden durch aktuelle Daten der laufenden Phase-3b-Studie ProVIDHe ergänzt, die die Wirksamkeit von Ivosidenib in einer Real-World-Versorgungssituation bestätigen. In diese internationale Studie wurden 262 erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, IDH1-mutiertem CCA eingeschlossen, die zuvor mindestens eine systemische Vorbehandlung erhalten hatten. Die Patienten erhielten täglich 500 mg Ivosidenib. Das mediane PFS betrug 4,7 Monate (95 % KI: 3,5–5,7), mit 6- und 12-Monats-PFS-Raten von 40,1 % bzw. 28,2 %. Die objektive Ansprechrate lag bei 5,7 %, mit einer medianen Ansprehdauer von 10,1 Monaten. Eine Krankheitskontrolle (PR + SD) wurde bei 51,5 % der Patienten erreicht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,5 Monate (95 % KI: 12,7, NE), mit 6- und 12-Monats-Überlebensraten von 80,3 % bzw. 60 % (Bridgewater et al. 2025). Diese Ergebnisse bestätigen die klinische Wirksamkeit von Ivosidenib in der ProVIDHe-Studie und untermauern die in ClarIDHy beobachteten Effekte in einer größeren und heterogeneren Patientenpopulation.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an.

Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des CCA in Deutschland werden die zuletzt veröffentlichten Daten des Robert Koch-Institut (RKI) aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2021-2023“ und der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die Jahre 1999 bis 2023 herangezogen (RKI 2025; ZfKD 2025). In Tabelle 3-8 werden die Angaben zu wichtigen epidemiologischen Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. der Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) dargestellt.

Tabelle 3-8: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Leberkrebses (C22 – einschließlich intrahepatische Gallengangskarzinome) und der extrahepatischen Gallenwege (C24) bzw. Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24) für die Jahre 2021 – 2023 in Deutschland

	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Leber (C22)						
Neuerkrankungen	3.168	6.749	3.137	6.572	3.130	6.548
rohe Neuerkrankungsrate ¹	7,5	16,4	7,4	15,9	7,4	16,0
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	3,9	9,9	3,7	9,6	3,8	9,4
Extrahepatische Gallenwege (C24)						
Neuerkrankungen	1.701	2.011	1.609	1.961	1.445	1.953
rohe Neuerkrankungsrate ¹	4,0	4,9	3,8	4,7	3,4	4,8
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	1,8	2,8	1,8	2,7	1,6	2,7
Mortalität						
Leber (C22)						
Sterbefälle	2.692	5.455	2.797	5.378	2.852	5.532
rohe Sterberate ¹	6,4	13,3	6,6	13,0	6,8	13,5
standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,0	7,7	3,1	7,5	3,1	7,6
Extrahepatische Gallenwege (C24)						
Sterbefälle	1.293	1.337	1.251	1.321	1.178	1.382

	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
rohe Sterberate ¹	3,1	3,3	2,9	3,2	2,8	3,4
standardisierte Sterberate ^{1,2}	1,3	1,8	1,3	1,7	1,2	1,8
Prävalenz und Überlebensraten						
Leber (C22)						
5-Jahres-Prävalenz	4.400	10.570	4.282	10.220	4.067	9.980
absolute Überlebensrate (5 Jahre; 2021 – 2023) ³	13	13	–	–	–	–
relative Überlebensrate (5 Jahre; 2021 – 2023) ³	14	16	–	–	–	–
Gallenblase und Gallenwege (C23 – C24)						
5-Jahres-Prävalenz	3.952	4.229	3.890	4.089	3.717	3.960
absolute Überlebensrate (5 Jahre; 2021 – 2023)	17	17	–	–	–	–
relative Überlebensrate (5 Jahre; 2021 – 2023)	20	20	–	–	–	–
1: je 100.000 Personen						
2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung						
Quelle: ZfKD 2025						

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

In beiden Krankheitsbildern zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei Männer insbesondere bei Lebertumoren häufiger betroffen sind (vgl. Abbildung 8). Beim eCCA ist ebenso die altersspezifische Neuerkrankungsrate bei Männern etwas höher als bei Frauen (siehe Abbildung 9). In Bezug auf das iCCA ist der Anteil an Frauen mit dieser Histologie größer als bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2023 bei 74 Jahren für Frauen und bei 72 Jahren für Männer. Die allgemeine Überlebensprognose ist bei beiden Geschlechtern ungünstig (RKI 2025).

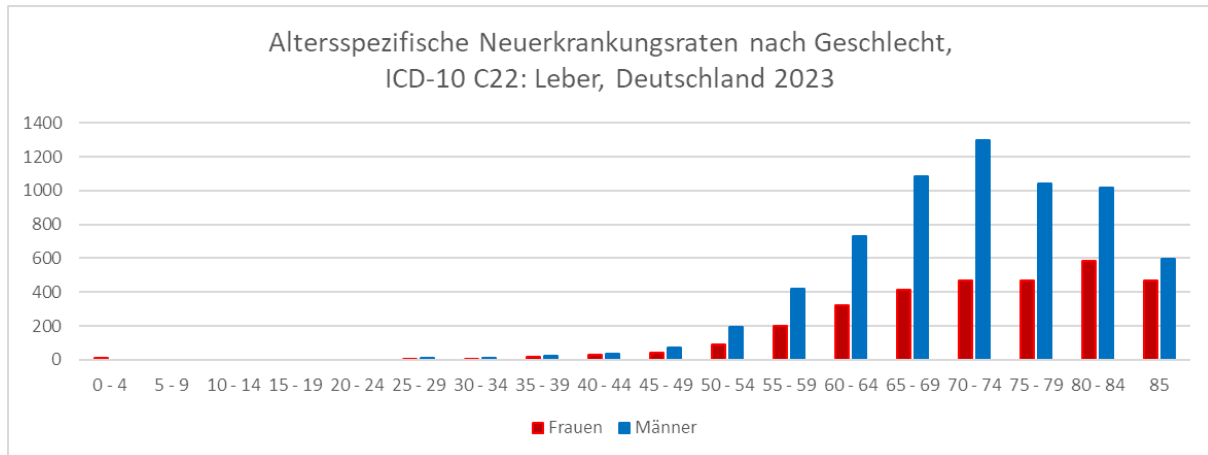


Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Leber, inkl. iCCA, Deutschland 2023

Quelle: ZfKD 2025

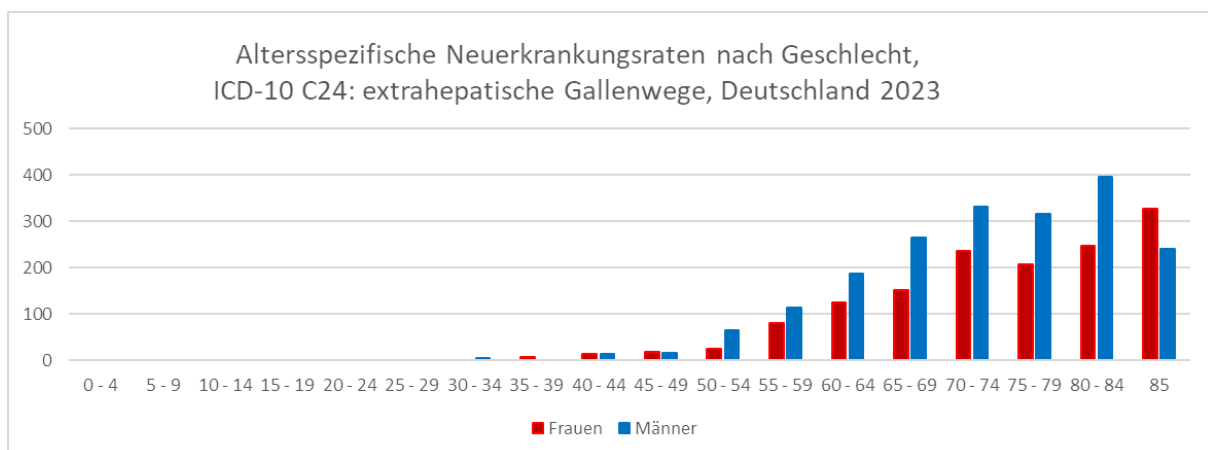


Abbildung 9: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C24, extrahepatische Gallenwege, Deutschland 2023

Quelle: ZfKD 2025

Geschätzte Inzidenz des CCA in Deutschland

Es liegen keine aktuellen Primärdaten zur Inzidenz des intrahepatischen CCA in Deutschland vor. Für das Jahr 2023 gibt das ZfKD in Deutschland insgesamt 9.678 Neuerkrankungen der Leber (C22, 3.130 Frauen und 6.548 Männer) an (ZfKD 2025). Der Anteil der intrahepatischen Gallengangskarzinome wird auf 33 % geschätzt (RKI 2025). Damit ergibt sich eine geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für das iCCA von 3.194 Fällen (1.033 Frauen und 2.161 Männer) (ZfKD 2025).

Für das Jahr 2023 verzeichnete das ZfKD außerdem insgesamt 3.398 Neuerkrankungen der extrahepatischen Gallenwege (C24, 1.445 Frauen und 1.953 Männer) (siehe Tabelle 3-8).

Das Tumorregister München gibt Daten für den oberbayrischen Einzugsbereich über einen Zeitraum von mehr als zwanzig Jahren an. Für das Jahr 2020 berichtet es von 57 Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C22.1 und von 129 Neuerkrankungen mit dem Code C24 (Tumorregister München 2021a, 2021b; Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen des CCA

Register	Zentrum für Krebsregisterdaten	Tumorregister München
Erhebungszeitraum	2023	2020
Population	84,17 Millionen	4,95 Millionen
(Geschätzte) Anzahl der Patienten mit CCA	iCCA: 3.194 eCCA: 3.398 CCA: 6.592	iCCA (C22.1): 57 eCCA (C24.-, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9): 129 CCA: 186
CCA: Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom		
Quellen: Destatis 2025; Tumorregister München 2021a, 2021b; ZfKD 2025		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivosidenib (Tibsovo®)	39 – 100	35 – 89
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz

Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

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

Die in Tabelle 3-10 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der für das Jahr 2026 geschätzten CCA-Patienten (siehe Tabelle 3-11) hergeleitet. Die zugrunde liegenden Fallzahlen wurden unter Verwendung der ZfKD-Inzidenzdaten der Jahre 2014 – 2023 sowie der daraus berechneten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate (CAGR) bis zum Jahr 2026 extrapoliert (Servier Deutschland GmbH 2026). Für die ICD-10 Kategorie C22 ergibt sich hierbei eine geschätzte Fallzahl von 9.759 Patienten, für die Diagnosegruppe C24 eine Fallzahl von 3.312 Patienten. Die ICD-10-Kategorie C22 umfasst alle Lebermalignome und somit auch das iCCA. Laut RKI-Bericht entfallen 33 % der C22-Diagnosen auf das iCCA (RKI 2025). Daraus ergibt sich eine iCCA-Fallzahl von 3.220 Patienten.

Insgesamt ergibt sich für das Jahr 2026 eine Ausgangspopulation von 6.532 CCA-Patienten (3.220 iCCA und 3.312 eCCA).

1. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten mit nicht-resektabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Laut Literatur erhalten bei einer CCA-Erstdiagnose 29 % der Patienten eine palliative Therapie, wobei 26,2 % eine Erstlinienchemotherapie erhalten. Außerdem erhalten 20,6 % eine BSC-Behandlung und 50,3 % eine Resektion (Izquierdo-Sanchez et al. 2022). Durch Anwendung des Anteils der Erstlinienchemotherapie auf die Ausgangspopulation ergibt sich eine Schätzung von 1.711 Patienten (davon 844 iCCA und 868 eCCA), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine systemische Erstlinientherapie in Form einer Chemotherapie erhalten.

2. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten mit resektabler Erkrankung bei Erstdiagnose, die ein Rezidiv erleiden und für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Von allen CCA-Patienten weisen 50,3 % bei Erstdiagnose eine resektable Erkrankung auf (Izquierdo-Sanchez et al. 2022). Bezogen auf die Gesamtpopulation von 6.532 Patienten

entspricht dies 3.286 Patienten (davon 1.620 iCCA und 1.666 eCCA). Nach Resektion entwickeln gemäß Literatur 54 – 61 % der iCCA-Patienten (Chu et al. 2021) sowie 25,8 – 41 % der eCCA-Patienten (Choi et al. 2018; Ghouri et al. 2015; Kim et al. 2017; Song et al. 2011) ein Rezidiv und sind somit für eine Erstlinienchemotherapie geeignet. Daraus ergibt sich eine geschätzte Zahl von 1.305 – 1.671 Patienten (875 – 988 iCCA und 430 – 683 eCCA).

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

Unter Zusammenführung der Patientenzahlen aus Schritt 1 und 2 ergibt sich die Gesamtzahl der CCA-Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind. Dies entspricht 3.016– 3.382 Patienten (davon 1.719 – 1.832 iCCA und 1.298 – 1.551 eCCA).

4. Herleitung der Zahl der CCA-Patienten, die nach einer systemischen Erstlinientherapie für eine Zweitlinientherapie geeignet sind

Laut Literatur kommen zwischen 15 – 36 % der CCA-Patienten nach einer Erstlinienchemotherapie für eine Zweitlinientherapie in Frage (Möhring et al. 2021; Siwek et al. 2025). Damit ergibt sich eine Schätzung von 452 – 1.218 (davon 258 – 660 iCCA und 195 – 558 eCCA) Patienten.

5. Herleitung der CCA-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind und eine IDH1-R132-Mutation aufweisen

Laut verschiedener Angaben in der Literatur können IDH1-R132-Mutationen bei etwa 13 – 20 % der Patienten mit iCCA und bei etwa 1 % der Patienten mit eCCA nachgewiesen werden (Aguado-Fraile et al. 2021; Boscoe et al. 2019; Rizzo et al. 2021). In einer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2022 wurden die Datensätze eines großen, für die Indikation repräsentativen Patientenkollektivs von über 6.000 Patienten mit iCCA ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass 14,3 % dieser Patienten eine IDH1-R132-Mutation aufweisen (Kendre et al. 2023). Dieser Wert wurde in einer weiteren Studie mit 3.067 Fällen von fortgeschrittenem iCCA bestätigt (Makawita et al. 2024). Daten des Universitätsklinikums Frankfurt stützen diesen Wert. Durch eine retrospektiv durchgeführte molekularpathologische Untersuchung konnte bei 14,5 % der 75 iCCA Patienten eine IDH1-Mutation nachgewiesen werden (Kinzler et al. 2023). Unter der Berücksichtigung von 14,3 % (iCCA) und 1 % (eCCA) ergibt sich eine Schätzung von 39 – 100 (davon 37 – 94 iCCA und 2 – 6 eCCA) Patienten in der Zielpopulation.

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

Laut Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands sind 89,35 % der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert (GKV-Spitzenverband 2025). Damit ergibt sich eine Schätzung von 35 – 89 (davon 33 – 84 iCCA und 2 – 5 eCCA) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet CCA

	iCCA (33 % an C22)	eCCA (C24)	Gesamt
Geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2026 [1]	3.220	3.312	6.532
Anteil der Patienten mit Chemotherapie in der Erstlinie	26,2 % [2]		
Geschätzte Zahl der CCA-Patienten mit nicht-resektabler oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose, die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind [3]	844	868	1.711
Anteil der Patienten mit resektabler Erkrankung bei Erstdiagnose	50,3 % [4]	50,3 % [4]	
Davon mit Rezidiv und Eignung für eine Erstlinienchemotherapie	54 – 61 % [5]	25,8 – 41 % [6]	
Anzahl der Patienten mit resektabler Erkrankung bei Erstdiagnose mit Rezidiv und Eignung für eine Erstlinienchemotherapie [7]	875 – 988	430 – 683	1.305 – 1.671
Anzahl der Patienten die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind [8]	1.719 – 1.832	1.298 – 1.551	3.016 – 3.382
Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinienentherapie geeignet sind [9]	15 – 36 %		
Anzahl der Patienten, die für eine Zweitlinienentherapie geeignet sind	258 – 660	195 – 558	452 – 1.218
Anteil der Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation	14,3 % [10]	1 % [11]	
Anzahl der Patienten, die für eine Zweitlinienentherapie geeignet sind und eine IDH1-R132-Mutation aufweisen	37 – 94	2 – 6	39 – 100
Anteil der Patienten in der GKV [12]	89,35 %		
Anzahl der GKV-Patienten	33 – 84	2 – 5	35 – 89
<p>[1] eigene Berechnung für 2023 auf Basis von ZfKD 2025; [2]: Izquierdo-Sanchez et al. 2022, S. 1115; [3] = [1] × [2]; [4]: Izquierdo-Sanchez et al. 2022, S. 1115; [5]: Chu et al. 2021, S. 428; [6]: Kim et al. 2017, S. 476; Choi et al. 2018, S. 1; Song et al. 2011, S. 190; Ghouri et al. 2015, S. 6; [7] = [1] × [4] × [5]; [8] = [3] + [7]; [9]: Möhring et al. 2021, S. 1; Siwek et al. 2025, S. 1063; [10]: Kendre et al. 2023, S. 615; [11]: Boscoe et al. 2019, S. 751; [12]: GKV-Spitzenverband 2025, S.24</p> <p>Alle Rechenschritte sind zusätzlich in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigelegt.</p> <p>CCA: Cholangiokarzinom; eCCA: Extrahepatisches Cholangiokarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: Boscoe et al. 2019; Choi et al. 2018; Chu et al. 2021; Ghouri et al. 2015; GKV-Spitzenverband 2025; Izquierdo-Sanchez et al. 2022; Kendre et al. 2023; Kim et al. 2017; Möhring et al. 2021; Servier Deutschland GmbH 2026; Siwek et al. 2025; Song et al. 2011</p>			

Für die Behandlung mit Ivosidenib kommen damit insgesamt 39 – 100 Patienten in Frage, davon 35 – 89 in der GKV.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Patientenzahlen wurde die Inzidenz des CCA anhand der Daten des ZfKD ausgewertet. Hierzu wurden die verfügbaren jährlichen Inzidenzfallzahlen für den Zeitraum 2014 bis 2023 herangezogen. Auf Basis dieser zehnjährigen Zeitreihe wurde die CAGR berechnet, indem der Quotient aus dem Inzidenzwert des Jahres 2023 und dem Inzidenzwert des Jahres 2014 gebildet und anschließend die n-te Wurzel ($n = 10$ Jahre) gezogen wurde. Für die Berechnung der Wachstumsrate wurden die letzten 10 Jahre herangezogen. Für die Diagnosegruppe C22 ergibt sich eine positive Wachstumsrate von 0,0028, während für C24 eine negative Wachstumsrate von $-0,0085$ berechnet wurde. Diese Wachstumsraten bilden die Grundlage für die Extrapolation zukünftiger Fallzahlen.

Die prognostizierten Inzidenzwerte für die Jahre 2024 bis einschließlich 2031 (Tabelle 3-12) wurden berechnet, indem der jeweilige Inzidenzwert des Basisjahres 2023 jährlich um die berechnete Wachstumsrate fortgeschrieben wurde.

Tabelle 3-12: Prognose der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet CCA für den Zeitraum 2026 – 2031

	2026 ^a	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b	2030 ^b	2031 ^b
Geschätzte Fallzahl C22	9.759	9.787	9.814	9.841	9.869	9.896
Geschätzte Fallzahl C24	3.312	3.284	3.256	3.229	3.201	3.174
Zielpopulation Untergrenze	39	39	39	39	39	39
Zielpopulation Obergrenze	100	101	100	100	100	101
GKV-Zielpopulation Untergrenze^c	35	35	35	35	35	35
GKV-Zielpopulation Obergrenze^c	89	90	89	89	89	90

a: Berechnung gemäß Abschnitt 3.2.4.

b: Fortführung der Patientenzahl gemäß Wachstumsrate der Bevölkerung für die Ober- und Untergrenze aus Abschnitt 3.2.4.

c: Für die 5-Jahres-Prognose wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2025 als Konstante verwendet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: Servier Deutschland GmbH 2026

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets,

auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Beträchtlich	35 – 89
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Erstellung des Abschnitts 0 wurde die aktuelle und zur Behandlung des CCA gültige S3-Leitlinie der AWMF und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: November 2025). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht (Recherchezeitraum November 2025). Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des CCA und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten im November 2025 gesucht.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Abou-Alfa GK, Burris S, Adeva J, et al. 2023. *Characterization of IDH-1 mutant cholangiocarcinoma patients who received ivosidenib treatment longer than a year*. Cholangiocarcinoma Foundation, 2023. Salt Lake City, USA.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. 2020a. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *The Lancet Oncology*. 2020; 21 (6): 796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
3. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. 2020b. *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study*. *The Lancet Oncology*. 2020; 21 (5): 671–684. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
4. Aguado-Fraile E, Tassinari A, Ishii Y, et al. 2021. *Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma*. *Future oncology (London, England)*. 2021; 17 (16): 2057–2074. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1274>.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 5.2 – Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
6. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. 2020. *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management*. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2020; 17 (9): 557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
7. Blechacz B 2017. *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. *Gut and liver*. 2017; 11 (1): 13–26. <https://doi.org/10.5009/gnl15568>.

8. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK 2019. *Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review*. Journal of gastrointestinal oncology. 2019; 10 (4): 751–765. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.10>.
9. Bridgewater JA, Gardini AC, Wilmink H, et al. 2025. *262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProviDHe study*. Annals of Oncology. 2025; 36 (Supplement 1): S103. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.277>.
10. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. 2021. *Cholangiocarcinoma*. Nature reviews. Disease primers. 2021; 7 (1): 65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Arzneimittel für seltene Erkrankungen* [online]. 2025a [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Arzneimittel-fuer-seltene-Erkrankungen/_node.html.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *ICD-11 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision* [online]. 2025b [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html.
13. Cai S, Sivakumar S 2022. *The 11th revision of the International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems and Cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2022; 11 (2): 276–279. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-69>.
14. Carotenuto M, Sacco A, Forgiione L, et al. 2022. *Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and relevance to therapy*. Exploration of targeted anti-tumor therapy. 2022; 3 (2): 200–223. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00079>.
15. Choi HS, Kang KM, Jeong BK, et al. 2018. *Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes*. Radiation oncology (London, England). 2018; 13 (1): 85. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z>.
16. Chu HH, Kim JH, Shin YM, et al. 2021. *Percutaneous Radiofrequency Ablation for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative Resection: Multivariable Analysis of Factors Predicting Survival Outcomes*. AJR. American journal of roentgenology. 2021; 217 (2): 426–432. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23461>.
17. Crispo F, Pietrafesa M, Condelli V, et al. 2020. *IDH1 Targeting as a New Potential Option for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treatment-Current State and Future Perspectives*. Molecules (Basel, Switzerland). 2020; 25 (16): 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules25163754>.
18. Czauderna C, Kirstein MM, Tews HC, et al. 2021. *Molecular Subtypes and Precision Oncology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Journal of clinical medicine. 2021; 10 (2803): 1–13. <https://doi.org/10.3390/jcm10132803>.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Biliäre Karzinome; Karzinome der Gallengänge und Gallenblase* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.

20. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 1.6.2021 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Ivosidenib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2021)4071 (final)* [online]. 2021 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210601151914/dec_151914_de.pdf.
21. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2023)3129 (final)* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf.
22. European Medicines Agency (EMA). *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application; Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier; EMADOC-360526170-1417853* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
23. European Medicines Agency (EMA). *Ziihera (zanidatamab); An overview of Ziihera and why it is authorised in the EU* [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ziihera-epar-medicine-overview_en.pdf.
24. European Society for Medical Oncology (ESMO). *ESMO-MCBS Scorecard - FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin)* [online]. 2023a [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-315-1>.
25. European Society for Medical Oncology (ESMO). *ESMO-MCBS Scorecard - Ivosidenib* [online]. 2023b [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-297-1>.
26. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B 2015. *Cancer review: Cholangiocarcinoma*. Journal of carcinogenesis. 2015; 14 (1): 1–10. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.151940>.
27. GKV-Spitzenverband. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q2/20250904_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2025_300dpi_barrierefrei.pdf.
28. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. 2023. *Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. The New England journal of medicine. 2023; 388 (3): 228–239. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206834>.
29. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION. CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM. [unveröffentlicht]. 2022.*

30. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. 2022. *Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry*. Journal of hepatology. 2022; 76 (5): 1109–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>.
31. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. 2019. *Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma*. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019; 39 (Suppl 1): 7–18. <https://doi.org/10.1111/liv.14093>.
32. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. 2023. *Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma*. Journal of hepatology. 2023; 78 (Keine Angabe): 614–626. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.030>.
33. Kim BH, Kim K, Chie EK, et al. 2017. *Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution*. Cancer research and treatment. 2017; 49 (2): 473–483. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.166>.
34. Kinzler MN, Jeroch J, Klasen C, et al. 2023. *Impact of IDH1 mutation on clinical course of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis from a German tertiary center*. Journal of cancer research and clinical oncology. 2023; Keine Angabe (Keine Angabe): Keine Angabe. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04603-7>.
35. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP 2019. *Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma*. BMC cancer. 2019; 19 (1): 185. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5391-0>.
36. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. The Lancet Oncology. 2021; 22 (5): 690–701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
37. Lapin M, Huang HJ, Chagani S, et al. 2022. *Monitoring of Dynamic Changes and Clonal Evolution in Circulating Tumor DNA From Patients With IDH-Mutated Cholangiocarcinoma Treated With Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors*. JCO precision oncology. 2022; 6 (e2100197): 1-9. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00197>.
38. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. 2022. *Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2022; 33 (9): 929–938. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>.
39. Makawita S, Borad MJ, Carapeto F, et al. 2021. *IDH1 and IDH2 Driven Intrahepatic Cholangiocarcinoma (IHCC): A comprehensive genomic and immune profiling study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021; 39 (15_suppl): 4009. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4009.
40. Makawita S, Lee S, Kong E, et al. 2024. *Comprehensive Immunogenomic Profiling of IDH1-/2-Altered Cholangiocarcinoma*. JCO precision oncology. 2024; 8 (e2300544): 1-14. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00544>.

41. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. 2018. *A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018; 29 (9): 1895–1902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
42. Möhring C, Feder J, Mohr RU, et al. 2021. *First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis*. *Frontiers in oncology*. 2021; 11 (717397): 1–13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.717397>.
43. Paul-Ehrlich-Institut. *Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts* [online]. 2026 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/klinische-pruefung/liste-haertefallprogramme.pdf?__blob=publicationFile&v=14.
44. Pavicevic S, Reichelt S, Uluk D, et al. 2022. *Prognostic and Predictive Molecular Markers in Cholangiocarcinoma*. *Cancers*. 2022; 14 (Keine Angabe): 1–25. <https://doi.org/10.3390/cancers14041026>.
45. Rizvi S, Gores GJ 2013. *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. *Gastroenterology*. 2013; 145 (6): 1215–1229. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>.
46. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. 2018. *Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies*. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2018; 15 (2): 95–111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>.
47. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G 2021. *IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver?* *Cancer treatment and research communications*. 2021; 27 (100356): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100356>.
48. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs ins Deutschland für 2021–2023, 15. Ausgabe* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.
49. Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. 2014. *Mutant IDH inhibits HNF-4a to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer*. *Nature*. 2014; 513 (7516): 110–114. <https://doi.org/10.1038/nature13441>.
50. Salati M, Caputo F, Baldessari C, et al. 2020. *IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting*. *Cancers*. 2020; 12 (11): 1–11. <https://doi.org/10.3390/cancers12113310>.
51. Selvadurai S, Mann K, Mithra S, et al. 2021. *Cholangiocarcinoma miscoding in hepatobiliary centres*. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2021; 47 (3 Pt B): 635–639. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.039>.
52. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

53. Servier Deutschland GmbH. *Herleitung der Zielpopulation: Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.* [unveröffentlicht]. 2026.
54. Siwek M, Chmiel P, Grabowska H, et al. 2025. *Second-Line Treatment in cholangiocarcinoma - Current State of the Art and Future Perspectives.* Current treatment options in oncology. 2025; 26 (12): 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s11864-025-01365-x#citeas>.
55. Song SC, Heo JS, Choi DW, et al. 2011. *Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma.* Journal of the Korean Surgical Society. 2011; 81 (3): 187–194. <https://doi.org/10.4174/jkss.2011.81.3.187>.
56. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
57. Tumorregister München. *ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom; Inzidenz und Mortalität* [online]. 2021a [Zugriff: 23.04.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
58. Tumorregister München. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor; Inzidenz und Mortalität* [online]. 2021b [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
59. Tumorregister München. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor; Survival* [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Survival.pdf.
60. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. 2023. *Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2023; 34 (2): 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
61. Vogel A, Ducreux M 2025. *ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer.* ESMO open. 2025; 10 (1): 104003. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104003>.
62. Vogel A, Wege H, Caca K, et al. 2014. *The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.* Deutsches Arzteblatt international. 2014; 111 (44): 748–754. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0748>.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Diagnose C22 und C24* [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
64. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The*

Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA oncology. 2021; 7 (11): 1669–1677.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Kontinuierlich (täglich)	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care (BSC)					
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)					
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zyklisch (einmal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus)	17,4	14	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)					
Futibatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Kontinuierlich (einmal täglich)	365	1	365
Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zyklisch (einmal alle drei bzw. alle sechs Wochen)	8,7 oder 17,4	1	8,7 oder 17,4
FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)					
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zyklisch (an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus)	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil		Zyklisch (an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus, Bolus an Tag 1 gefolgt von Infusion über 46h)	26,1	2	52,2
Oxaliplatin		Zyklisch (an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus)	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität</p> <p>Quellen: AWMF 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; Lamarca et al. 2021; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023; Thrive Pharma Ltd 2021</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-14 zeigt das zu bewertende Arzneimittel Ivosidenib und die im Anwendungsgebiet von Ivosidenib herangezogene zVT. Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Als geeignete Behandlungsoptionen im Rahmen der zVT werden Best Supportive Care (BSC), Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement), Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR) und Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR) erachtet.

Entsprechend der Fachinformation werden die Angaben zum Behandlungsmodus sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib als auch bei den Therapien der zVT entnommen (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023). Für die zVT FOLFOX werden die entsprechenden Angaben aus der in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome zitierten Fachliteratur, sowie aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen (AWMF 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Lamarca et al. 2021; Stadapharm GmbH 2023; Thrive Pharma Ltd 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel Ivosidenib

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib als Monotherapie oral als 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg) kontinuierlich einmal täglich (Servier Deutschland GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, „wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt“. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 365 Behandlungstage pro Jahr (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:***Angaben zum Behandlungsmodus von Best Supportive Care***

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies schließt z. B. Schmerztherapie, Maßnahmen bei Leberdekomensation, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung einer Anämie ein. Die symptomatische Behandlung im Rahmen einer BSC kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen (z. B. Schmerzmittel, Antibiotika) sowie interventionelle Verfahren z. B. Galleableitung (perkutan oder endoskopisch), Aszitespunktion. Es kann kein spezifisches Therapieregime für BSC angegeben werden. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich in Bezug auf die Art der verwendeten Therapiemaßnahmen als auch die Häufigkeit der Anwendung, weshalb eine Quantifizierung der Jahrestherapiekosten auf Ebene der gesamten Patientenpopulation nicht möglich ist. Dennoch stellt die patientenindividuelle BSC für die GKV einen relevanten Kostenfaktor dar.

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

Gemäß Fachinformation wird Pemigatinib als Monotherapie oral als 13,5 mg Filmtablette einmal täglich über 14 Tage in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Die Therapie mit Pemigatinib wird zur Behandlung von Patienten mit nachgewiesenem Status der FGFR2-Fusions- /-Rearrangementspositivität eingesetzt. Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine Dosisreduktion zunächst auf 9 mg einmal täglich oral und dann auf 4,5 mg einmal täglich oral für 14 Tage in einem 21-tägigen Zyklus angeboten. Wenn der Patient 4,5 mg Pemigatinib einmal täglich nicht verträgt, wird eine dauerhafte Unterbrechung empfohlen (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgeführt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 17,4 Zyklen und 243,6 Behandlungstage pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus von Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Futibatinib als kontinuierliche Monotherapie mit einer täglichen Einnahme von 20 mg (Taiho Pharma Netherlands B. V. 2023). Das entspricht 5 Tabletten á 4 mg. Die Therapie mit Futibatinib wird zur Behandlung von Patienten mit nachgewiesenem Status der FGFR2-Fusion oder -Rearrangement eingesetzt. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgeführt. Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine Dosisreduktion von zunächst auf 16 mg einmal täglich oral und dann auf 12 mg einmal täglich oral empfohlen. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (Taiho Pharma Netherlands B. V. 2023).

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als einmal alle 6 Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Falls im jeweiligen Anwendungsgebiet vorgesehen, sollte der MSI-H/dMMR-Tumorstatus der Patienten mittels eines validierten Tests bestätigt werden. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben (MSD Sharp & Dohme GmbH 2025). Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich jährlich 8,7 Zyklen bzw. 8,7 Behandlungstage bei einer Dosierung von 200 mg sowie 17,4 Zyklen bzw. 17,4 Behandlungstage bei einer Dosierung von 400 mg.

Angaben zum Behandlungsmodus von FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)

Die Darstellung des FOLFOX-Regimes (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) basiert auf der in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome zitierten Fachliteratur, sowie auf den entsprechenden Fachinformationen (AWMF 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Lamarca et al. 2021; Stadapharm GmbH 2023; Thrive Pharma Ltd 2021).

Das FOLFOX-Regime wird in einem 14-Tage-Zyklus verabreicht (AWMF 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Lamarca et al. 2021; Stadapharm GmbH 2023; Thrive Pharma Ltd 2021). Die Behandlungen erfolgen an den ersten 2 Tagen eines 14-Tage-Zyklus.

Oxaliplatin wird an Tag 1 als zweistündige Infusion verabreicht (Lamarca et al. 2021) und muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion gegeben werden (Stadapharm GmbH 2023). Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Erreichen der Verträglichkeitsgrenze (Stadapharm GmbH 2023). Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 26,1 Zyklen ergeben sich insgesamt je 26,1 Behandlungen mit Oxaliplatin pro Jahr.

Folinsäure wird an Tag 1 als zweistündige intravenöse Infusion parallel zur Oxaliplatin-Infusion verabreicht (Lamarca et al. 2021). Die empfohlene Dosierung für Folinsäure beträgt 350 mg intravenös alle 2 Wochen (Lamarca et al. 2021). Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden (Thrive Pharma Ltd 2021). Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 26,1 Zyklen ergeben sich insgesamt je 26,1 Behandlungen mit Folinsäure pro Jahr.

5-Fluorouracil wird an Tag 1 zunächst als Bolus gegeben, gefolgt von einer 46-stündigen Dauerinfusion (Lamarca et al. 2021). Die Dosierung des Bolus beträgt 400 mg/m², während die Gabe der Dauerinfusion mit einer Dosis von 2.400 mg/m² erfolgt (Lamarca et al. 2021). Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung

fortgeführt, bis der Tumor nicht mehr auf die Therapie anspricht, eine Krankheitsprogression eintritt oder unerwünschte Wirkungen auftreten, die eine Weiterführung der Therapie ausschließen (Hikma Pharma GmbH 2021). Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 26,1 Zyklen ergeben sich 26,1 Behandlungstage mit 5-Fluorouracil als Bolus und insgesamt 52,2 Behandlungstage mit 5-Fluorouracil als Dauerinfusion pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	365	500 mg	182.500 mg (= $365 \times 2 \times 250$ mg; 730 Filmtabletten à 250 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care (BSC)				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)				
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	243,6	13,5 mg	3.288,6 mg (= 243,6 × 13,5 mg; 243,6 Tabletten à 13,5 mg)
Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)				
Futibatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	365	20 mg	7.300 mg (= 365 × 20 mg; 1.825 Tabletten à 4 mg)
Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	17,4 oder 8,7	200 mg oder 400 mg	3.480 mg (= 17,4 × 200 mg; 17,4 Infusionen à 200 mg oder 8,7 × 400 mg; 8,7 Infusionen à 400 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)				
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	26,1	350 mg	9.135 mg (= 26,1 × 350 mg; 26,1 × Injektionslösung à 350 mg)
5-Fluorouracil		26,1	764 mg (= 400 mg/m ² KOF ¹)	19.940,4 mg (= 26,1 × 764 mg; 26,1 × Injektionslösung à 1.000 mg)
		26,1	4.584 mg (= 2.400 mg/ m ² KOF ¹)	119.642,4 mg (= 26,1 × 4.584 mg; 26,1 × Injektionslösung à 5.000 mg)
Oxaliplatin		26,1	162,4 mg (= 85 mg/m ² KOF ¹)	4.238,6 mg (= 26,1 × 162,4 mg; 26,1 × Injektionslösungskonzentrat à 200 mg)
<p>1: Die Dosierung erfolgt entsprechend einer durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² (berechnet mit der DuBois-Formel (Mattar 1989) basierend bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß der Ergebnisse zum Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2025)</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High); Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p> <p>Quellen: AWMF 2025; Destatis 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; Lamarca et al. 2021; Mattar 1989; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023; Thrive Pharma Ltd 2021</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen bzw. in der Leitlinie der DGHO zur Therapie biliärer Karzinome und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten des Arzneimittels wird jeweils eine

therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel, die Packungsgrößen, Preise und Rabatte wurden der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)-Datenbank (Stand: 01.02.2026) entnommen (ABDATA 2026).

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

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

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF eines Erwachsenen von 1,91 m² bei einer durchschnittlichen Größe von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß den Ergebnissen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2025). Der entstehende Verwurf wird bei der Kalkulation des Verbrauchs rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

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

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

Laut Fachinformation wird Pemigatinib als Monotherapie in einer Dosis von 13,5 mg einmal täglich an Tagen 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus oral verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.288,6 mg pro Patient (= 13,5 mg pro Tablette × 1 Tablette pro Tag × 243,6 Behandlungstage pro Jahr, somit 243,6 Tabletten à 13,5 mg) (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025).

Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)

Laut Fachinformation wird Futibatinib als Monotherapie kontinuierlich in einer Dosis von 20 mg einmal täglich oral verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 mg pro Patient (= 4 mg pro Tablette × 5 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, somit 1.825 Tabletten à 4 mg) (Taiho Pharma Netherlands B. V 2023).

Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)

Laut Fachinformation wird Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle 6 Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.480 mg pro Patient (= 200 mg pro Infusion \times 17,4 Zyklen pro Jahr oder 400 mg pro Infusion \times 8,7 Zyklen pro Jahr) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2025).

FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)

Oxaliplatin wird als zweistündige Infusion verabreicht (Lamarca et al. 2021) und muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion gegeben werden (Stadapharm GmbH 2023). Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m² KOF intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate) (Stadapharm GmbH 2023). Pro Gabe ergibt sich eine Dosis von 162,4 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen KOF von 1,91 m². Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, werden pro Patient 26,1 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Stadapharm GmbH 2023). Ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.238,6 mg (= 26,1 Behandlungen pro Jahr \times 162,4 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 5.220 mg (= 26,1 Behandlungen pro Jahr \times 200 mg Injektionslösungskonzentrat).

Folinsäure wird als zweistündige intravenöse Infusion parallel zur Oxaliplatin-Infusion verabreicht (Lamarca et al. 2021). Die empfohlene Dosierung für Folinsäure beträgt 350 mg intravenös alle 2 Wochen (Lamarca et al. 2021). Es werden pro Patient 26,1 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist (Thrive Pharma Ltd 2021). Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 9.135 mg (26,1 Behandlungen pro Jahr \times 350 mg Injektionslösungskonzentrat).

5-Fluorouracil wird alle 2 Wochen zunächst als Bolusinjektion gegeben, gefolgt von einer 46-stündigen Dauerinfusion (Lamarca et al. 2021). Der Bolus wird mit 400 mg/m² dosiert, während die Dosierung der Dauerinfusion 2400 mg/m² beträgt (Lamarca et al. 2021). Damit ergibt sich pro Gabe eine Bolusdosis von 764 mg sowie eine Dosis der Dauerinfusion von 4.584 mg für einen Patienten mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Insgesamt ergibt sich ein Verbrauch von 5.348 mg pro Zyklus. Es werden pro Patient 26,1 Zyklen über eine Dauer von 52,2 Behandlungstagen pro Jahr angenommen, da laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist (Hikma Pharma GmbH 2021). Für den Bolus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 19.940,4 mg (= 26,1 Behandlungen pro Jahr \times 764 mg pro Behandlung. Dies entspricht 26,1 \times 1.000 mg Injektionslösungen). Für die Dauerinfusion ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 119.642,4 mg (= 26,1 Behandlungen pro Jahr \times 4.584 mg pro Dauerinfusion. Dies entspricht 26,1 \times 5.000 mg Injektionslösungen). Insgesamt ergibt sich für 5-Fluorouracil ein Gesamtjahresverbrauch von 139.582,8 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivosidenib (Tibsovo® 250 mg Filmtabletten, Servier Deutschland GmbH), PZN: 18503055	13.036,43 (250 mg, Filmtabletten, 60 Stück)	13.034,66 [1,77 ^a ; 0,00 ^b]
Folinsäure (EUROFOLIC 10 mg/ml Injektionslösung, Thrive Pharma Ltd.), PZN: 02322009	147,52 (350 mg, Injektionslösung, 1 Stück, Festbetrag: 215,63)	197,70 [1,77 ^a ; 16,16 ^c]
5-Fluorouracil (FLUOROURACIL Hikma 50 mg/ml 1000mg Injektionslösung, Hikma Pharma GmbH), PZN: 20100838	74,54 (1000 mg, Injektionslösung, 1 Stück, Festbetrag: 16,67)	14,48 [1,77 ^a ; 0,42 ^c]
5-Fluorouracil (FLUOROURACIL Hikma 50 mg/ml 5000mg Injektionslösung, Hikma Pharma GmbH), PZN: 17857472	42,04 (5000 mg, Injektionslösung, 1 Stück, Festbetrag: 34,02)	30,45 [1,77 ^a ; 1,80 ^c]
Oxaliplatin (OXALIPLATIN STADA 5 mg/ml 200mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung, STADAPHARM GmbH), PZN: 13576575	396,85 (200 mg, Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	376,78 [1,77 ^a ; 18,30 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pemigatinib (PEMAZYRE 13,5 mg Tabletten, Incyte Biosciences Distribution B.V.), PZN: 16908658	7.467,32 (13,5 mg, Tabletten, 14 Stück)	7.042,38 [1,77 ^a ; 423,17 ^b]
Futibatinib (LYTGOBI 4 mg Filmtabletten, Taiho Pharma Netherlands B.V.), PZN: 18757270	2.104,86 € (4 mg, Filmtabletten, 35 Stück)	2.103,09 [1,77 ^a ; 0,00 ^b]
Pembrolizumab (KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung 100mg/4ml, MSD Sharp & Dohme GmbH), PZN: 19478508	4.962,26 (100 mg, Infusionslösungskonzentrat, 2 Stück)	4.680,39 [1,77 ^a ; 280,10 ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b c: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>ABDATA: Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Stand: 01.02.2026 Quelle: ABDATA 2026</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Preise, Rabatte und Festbeträge wurden der Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)-Datenbank (Stand 01.02.2026) entnommen (ABDATA 2026). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 0 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, wenn der Abschlag nach Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungs-betragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),

- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern die Arzneimittel nicht festbetrags geregelt sind, wurden die Rabatte der ABDA-Datenbank entnommen.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetrags geregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerfO im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2025; IQWiG 2025).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des IDH1-R132-Status	Einmalig	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)				
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des FGFR2-Status	Einmalig	1
		Augenärztliche Grundversorgung	Einmal pro Quartal	4
		Hygienezuschlag	Einmal pro Quartal	4
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am Auge	Einmal vor Behandlungsbeginn, danach alle zwei Monate in den ersten sechs Monaten, anschließend alle drei Monate	1. Jahr: 5 Folgejahre: 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Überwachung des Blutphosphatspiegels	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)				
Futibatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des FGFR2-Status	Einmalig	1
		Augenärztliche Grundversorgung	Einmal pro Quartal	4
		Hygienezuschlag	Einmal pro Quartal	4
		Überwachung des Blutphosphatspiegels	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Bestimmung des MSI-H/dMMR-Status	Einmalig	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 oder 8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17,4 oder 8,7
FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)				
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertiger Zubereitung	26,1
5-Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertiger Zubereitung	52,2
		Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität	Einmalig	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertiger Zubereitung	26,1
FOLFOX		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung für mehr als sechs Stunden	Einmal je Behandlungstag	26,1
<p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High)</p> <p>Quellen: Hikma Pharma GmbH 2021; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023; Thrive Pharma Ltd 2021</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert (Hikma Pharma GmbH 2021; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023; Thrive Pharma Ltd 2021). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Vor Behandlungsbeginn mit Ivosidenib muss das Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden (Servier Deutschland GmbH 2023). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Betracht (KBV 2026).

Zusätzlich ist laut Fachinformation einmal zu Therapiebeginn und dann regelmäßig – wöchentlich in den ersten 3 Behandlungswochen und danach monatlich – ein Elektrokardiogramm

(EKG) durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versichertenpauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2026).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best Supportive Care

Für BSC können patientenindividuell zusätzliche GKV-Leistungen anfallen.

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

Vor Behandlungsbeginn mit Pemigatinib muss das Vorliegen einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangements mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026).

Es wird zudem auch die Überwachung des Phosphatspiegels empfohlen (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Spezifische Vorgaben für ein Zeitintervall gehen aus der Fachinformation nicht hervor (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 32197 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026).

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen ist zusätzlich eine augenärztliche Untersuchung erforderlich: Es soll eine ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie, vor Beginn der Therapie, alle 2 Monate während der ersten 6 Monaten der Behandlung, danach alle 3 Monate und jederzeit beim Auftreten von Symptomen durchgeführt werden (Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025). Hierfür kommen die EBM-Ziffern 06211 (Patienten im Alter zwischen 6 und unter 60 Jahre) bzw. 06212 (Patienten ab 60 Jahre), 06215, 06336 und 06337 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026). Es wird angenommen, dass im ersten Behandlungsjahr 5 augenärztliche Untersuchungen an jedem Auge, danach 4 Untersuchungen pro Jahr durchgeführt werden.

Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)

Vor Behandlungsbeginn mit Futibatinib muss das Vorliegen einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangements mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden (Taiho Pharma Netherlands B. V 2023). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026). Es wird zudem auch die Überwachung des Phosphatspiegels empfohlen (Taiho Pharma Netherlands B. V 2023). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 32197 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026). Spezifische Vorgaben für ein Zeitintervall gehen aus der Fachinformation nicht hervor. Im Rahmen der Behandlung einer Hyperphosphatämie werden diätetische Maßnahmen empfohlen, die die Phosphataufnahme einschränken. Eine phosphatsenkende Therapie sollte eingeleitet werden, wenn der Serumphosphat Spiegel $\geq 5,5$ mg/dL liegt. Wenn der Serumphosphat Spiegel > 7 mg/dL ist, sollte eine phosphatsenkende Therapie eingeleitet oder intensiviert werden (Taiho Pharma Netherlands B. V 2023). Zudem ist eine augenärztliche Untersuchung einmal vor Therapiebeginn und sechs Wochen danach erforderlich, sowie jederzeit bei visuellen Problemen. Für die Berechnung wird angenommen, dass eine augenärztliche Untersuchung einmal im Quartal erfolgt. Hierfür kommen die EBM-Ziffern 06211 (Patienten im Alter zwischen 6 und unter 60 Jahre) bzw.

06212 (Patienten ab 60 Jahre), sowie der Hygienezuschlag mit EBM-Ziffer 06215 in Betracht (KBV 2026).

Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)

Vor Behandlungsbeginn mit Pembrolizumab ist der Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR laut Fachinformation notwendig (MSD Sharp & Dohme GmbH 2025). Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19464 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026). Zudem ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (GKV-Spitzenverband 2025). Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion. Hierfür kommt die EBM-Ziffer 02100 aus dem EBM der KBV in Betracht (KBV 2026).

FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)

Durch die Applikationen von Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil ergeben sich sonstige Kosten für die GKV für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025). Die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist jeweils pro Gabe an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus erforderlich (Hikma Pharma GmbH 2021; Stadapharm GmbH 2023; Thrive Pharma Ltd 2021). Diese GKV-Leistung fällt einmal pro Behandlungstag an.

Zudem fallen noch für alle Therapien, die 5-Fluorouracil und Folinsäure enthalten, als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten für Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Enzymaktivität mit einem geeigneten Test an (Hikma Pharma GmbH 2021). Dafür kommt die Ziffer 32867 aus dem EBM-Katalog in Betracht (KBV 2026). Diese GKV-Leistung fällt einmal vor Behandlungsbeginn an. Für die Dauerinfusion über 46 Stunden fällt eine ambulante Betreuung von mehr als 6 Stunden an. Dafür kommt die Ziffer 01512 aus dem EBM-Katalog in Betracht (KBV 2026). Diese GKV-Leistung fällt einmal pro Behandlungstag an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	86,38
Augenärztliche Grundpauschale	18,16 ¹
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr EBM-Ziffern: 06211	14,91

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres EBM-Ziffern: 06212	17,33
Hygienezuschlag EBM-Ziffer: 06215	0,25
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	51,47
Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	51,47
Überwachung des Blutphosphatspiegels EBM-Ziffer: 32197	9,20
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist zweimal im Krankheitsfall EBM-Ziffer: 19464	110,46
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten EBM-Ziffer: 02100	8,54
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00
Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen EBM-Ziffer: 32867	110,40
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung: Dauer mehr als 6 Stunden EBM-Ziffer: 01512	165,50
1: Ungewichteter Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern 06211 und 06212 DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung Quellen: GKV-Spitzenverband 2025; KBV 2026	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen entnommen (GKV-Spitzenverband 2025).

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zVT wurden im EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung recherchiert (KBV 2026).

Bestimmung des IDH1-R132 bzw. FGFR2-Status

Mittels Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften kann der IDH1-R132 bzw. FGFR2-Status bestimmt und mit Hilfe der EBM-Ziffer 19453 abgerechnet werden (KBV 2026).

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

Für die vor Beginn der Behandlung mit 5-Fluorouracil notwendige Bestimmung der DPD-Enzymaktivität sind laut EBM-Katalog Kosten in Höhe von 110,40 € (EBM-Ziffer 32867) anzusetzen.

Infusionen

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,54 € abrechnungsfähig.

Ophthalmologische Untersuchung

Die Bestimmung der in der Fachinformation von Pemigatinib und Futibatinib benannten okulären Nebenwirkungen ist über die EBM-Ziffern 06211 bzw. 06212 (je nach Alter der Patienten), 06215, 06336 und 06337 abrechnungsfähig. Es wird ein Mittelwert über die EBM-Ziffern 06211 (Grundpauschale ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) und 06212 (Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr) herangezogen, da es sich um erwachsene Patienten handelt. Es wird zusätzlich der Hygienezuschlag (EBM-Ziffer 06215) berücksichtigt (KBV 2026).

Überwachung des Blutphosphatspiegels

Die Überwachung des in der Fachinformation von Pemigatinib empfohlenen Blutphosphatspiegels ist über die EBM-Ziffer 32197 mit Kosten in Höhe von 9,20 € abgebildet (KBV 2026). Da keine spezifischen Vorgaben für ein Zeitintervall aus der entsprechenden Fachinformation hervorgehen, wird eine Leistung pro Quartal zugrunde gelegt.

Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung

Laut EBM-Katalog sind für eine Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) Kosten in Höhe von 165,50 € anzusetzen (KBV 2026).

Bestimmung des MSH-I bzw. dMMR-Status

Die MSI-H-Testung wird im Krankheitsfall einmalig durchgeführt, die EBM-Ziffer jedoch zweimal abgerechnet. Für den Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 110,46 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 220,92 € an (KBV 2026).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 (Stand: 1. November 2025) herangezogen (GKV-Spitzenverband 2025). Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen sowie von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag in Höhe von 100 € pro applikationsfertiger Einheit abrechenbar (GKV-Spitzenverband 2025).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Mutationsuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care			
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)			
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-	Mutationsuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen	1. Jahr: 86,38 Folgejahr: 0,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	
		Augenärztliche Grundpauschale EBM-Ziffern: 06211 und 06212	64,48 ¹
		Hygienezuschlag EBM-Ziffer: 06215	1,00
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten Auge EBM-Ziffer: 06336	1. Jahr: 308,82 Folgejahre: 257,35
		Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am linken Auge EBM-Ziffer: 06337	1. Jahr: 308,82 Folgejahre: 257,35
		Überwachung des Blutphosphat-spiegels EBM-Ziffer: 32197	36,80 ²
		Gesamt:	1. Jahr: 806,30 Folgejahre: 616,98
Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)			
Futibatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangio-karzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Mutationsuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0,00
		Augenärztliche Grundpauschale EBM-Ziffern: 06211 und 06212	64,48 ¹
		Hygienezuschlag EBM-Ziffer: 06215	1,00
		Überwachung des Blut-Phosphat-spiegels EBM-Ziffer: 32197	36,80 ²
		Gesamt:	1. Jahr: 188,66 Folgejahre: 102,28
Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder	Bestimmung des MSI-H/dMMR-Status	1. Jahr: 220,92 Folgejahre: 0,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 oder 870,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	148,60 oder 74,30
		Gesamt:	1. Jahr: 2.109,52 oder 1.165,22 Folgejahre: 1.888,60 oder 944,30
FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)			
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00
5-Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00
		Genotypisierung zur Bestimmung des Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit 5-Fluorouracil oder dessen Vorstufen EBM-Ziffer: 32867	110,40
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00
FOLFOX		Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung: Dauer mehr als 6 Stunden EBM-Ziffer: 01512	4.319,55
FOLFOX		Gesamt:	14.869,95
<p>1: Ungewichteter Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern: 06211 und 06212</p> <p>2: Die Bestimmung des Phosphatspiegels ist patientenindividuell unterschiedlich. Berechnung hier mit einmal pro Quartal.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair); DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High)</p> <p>Quellen: GKV-Spitzenverband 2025; KBV 2026</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	158.588,36	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0,00	0,00	1. Jahr 158.674,74 Folgejahre: 158.588,36
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care (BSC)					
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
	behandelt worden sind				
Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)					
Pemigatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	122.537,41	1. Jahr: 806,30 Folgejahre: 616,98	0,00	1. Jahr: 123.343,71 Folgejahre: 123.154,39
Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)					
Futibatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	109.570,99	1. Jahr: 188,66 Folgejahre: 102,28	0,00	1. Jahr: 109.759,65 Folgejahre: 109.673,27
Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie	81.438,79	1. Jahr: 369,52 oder 295,22 Folgejahre: 148,60 oder 74,30	1.740,00 oder 870,00	1. Jahr: 83.548,31 oder 82.604,01 Folgejahre: 83.327,39 oder 82.383,09

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	behandelt worden sind				
FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)					
Folinsäure	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	5.159,97	0,00	2.610,00	7.769,97
5-Fluorouracil		1.172,71	1. Jahr: 4.429,95 Folgejahre: 4.319,55	5.220,00	1. Jahr: 10.822,66 Folgejahre: 10.712,26
Oxaliplatin		9.833,96	0,00	2.610,00	12.443,96
FOLFOX		Gesamt:			1. Jahr: 31.036,59 Folgejahre: 30.926,19
<p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair); FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High)</p> <p>Quelle: Servier Deutschland GmbH 2026</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ivosidenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Für diese Population stellt Ivosidenib die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie dar und wird von den Leitlinien empfohlen (AWMF 2025; DGHO 2024).

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Ivosidenib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei gleichzeitiger Gabe von starken Cytochrome P450 (CYP) 3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), bei angeborenem Long-QT-Syndrom, bei plötzlichem Tod oder polymorpher ventrikulärer Arrhythmie in der Familienanamnese, sowie bei QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) nicht angezeigt (Servier Deutschland GmbH 2023).

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise

Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Ivosidenib und den Wirkstoffen der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen und der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome entnommen (AWMF 2025; Hikma Pharma GmbH 2021; Incyte Biosciences Distribution B. V. 2025; MSD Sharp & Dohme GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2023; Taiho Pharma Netherlands B. V 2023; Thrive Pharma Ltd 2021). Aktuelle Arzneimittelpreise und Rabatte für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden der ABDA-Datenbank mit Stand 01. Februar 2026 entnommen (ABDATA 2026).

Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht, die zur Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche genutzt wurden, wurden dem aktuellen Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2025).

Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2026) und Kosten für die Herstellung applikationsfertiger zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2025).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA). *ABDATA-Auszug für L01BC02, L01EN02, L01EN04, L01FF02, L01XA03, L01XM02, V03AF03; ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X (Stand: 01.02.2026)* [online]. 2026 [Zugriff: 01.02.2026]. URL: <https://abdata.de/>.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. 2020. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. The Lancet Oncology. 2020; 21 (6): 796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).

3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 5.2 – Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Biliäre Karzinome; Karzinome der Gallengänge und Gallenblase* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
6. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand: 01.11.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. 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.
7. Hikma Pharma GmbH. *Fachinformation Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: 12/2021* [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2026]. URL: <https://www.hikma.com/media/hfsisl0o/spcde-fluorouracil-hikma-211203.pdf>.
8. Incyte Biosciences Distribution B. V. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten. Stand: 07/2025* [online]. 2025 [Zugriff: 27.11.2025]. URL: <https://www.pemazyre.eu/de/fachinformation>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden; Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: <https://www.kbv.de/praxis/abrechnung/ebm>.
11. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. The Lancet Oncology. 2021; 22 (5): 690–701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
12. Mattar JA 1989. *A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula*. Critical care medicine. 1989; 17 (8): 846–847. <https://doi.org/10.1097/00003246-198908000-00035>.
13. MSD Sharp & Dohme GmbH. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* [online]. 2025 [Zugriff: 04.02.2026]. URL:

- <https://www.fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2197/021480/75616/111559/021480-75616-111559-2-DL-2024-07-15-KEYTRUDA-25-mgml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslösung.pdf>.
14. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.
 15. Servier Deutschland GmbH. *Berechnung der Jahrestherapiekosten (Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom)*. [unveröffentlicht]. 2026.
 16. Stadapharm GmbH. *Fachinformation Oxaliplatin STADA® 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023* [online]. 2023 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/oxaliplatinstada5mgmlkonzentrat.pdf>.
 17. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision)* [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
 18. Taiho Pharma Netherlands B. V. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Lytgobi 4 mg Filmtabletten* [online]. 2023 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024281/lytgobi-4-mg-filmtabletten>.
 19. Thrive Pharma Ltd. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eurofolic 10 mg/ml, Injektionslösung, Stand: 08.2021* [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2026]. URL: <https://janusinfo.se/download/18.6beab6121876f02956468fb2/1681456946362/Eurofolic.pdf>.
 20. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial*. *JAMA oncology*. 2021; 7 (11): 1669–1677. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung mit Ivosidenib soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben. Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik sowie an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

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

Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Dosierung

Akute myeloische Leukämie

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

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

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

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden

Cholangiokarzinom

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

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

Verpasste oder verspätete Einnahme

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

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

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

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

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. QTc-Intervall-Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe 1

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

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

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

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren

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

Dosisanpassungen und Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($eGFR \geq 60$ bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger ($eGFR \geq 30$ bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine

empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tibsovo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

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

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

Gegenanzeigen

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

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

Angeborenes Long-QT-Syndrom.

Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurden Fälle des Differenzierungssyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn unbehandelt, kann dies lebensbedrohlich oder tödlich sein (siehe

unten und Abschnitt 4.2). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer schnellen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher. Zu den Symptomen gehören: nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.

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

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

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

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

QTc-Intervall-Verlängerung

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

Ein EKG muss vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Therapiewochen und danach, wenn das QTc-Intervall ≤ 480 ms bleibt, monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Alle Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG durchgeführt werden. Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.

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

Die gleichzeitige Gabe von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln sowie von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die

Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchzuführen. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG durchgeführt werden, für mindestens 3 Wochen soll eine wöchentliche Überwachung stattfinden und danach je nach klinischer Indikation. Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wenn die Gabe von Furosemid (ein OAT3-Substrat) klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome des Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und auf eine QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

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

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

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

Schwere Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

CYP3A4-Substrate

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

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

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

Lactoseintoleranz

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

Natriumgehalt

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

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

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

Moderate oder starke CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

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

Auswirkungen von Ivosidenib auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Transportern

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

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

Enzyminduktion

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme

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

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

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

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

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ivosidenib (Tibsovo[®]) unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. (Europäische Kommission 2024)

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt (Europäische Kommission 2024).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Risk-Management-Plan zu Ivosidenib (Tibsovo®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im Risikomanagementplan Version 3.0 veröffentlicht.

Tabelle 3-22 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

In Tabelle 3-23 werden die laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten dargestellt.

Tabelle 3-23: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1: Vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingung für die Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2: Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie S095031-218 zur Organbeeinträchtigung (als Ersatz für die Teilstudie zur Organbeeinträchtigung von AG120-C-001) zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und	Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib bei Patienten mit malignen Erkrankungen mit einer IDH1-Mutation mit mäßiger Leberfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit 	Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q2 2031

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Verträglichkeit, von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung malignen Erkrankungen mit einer IDH1-Mutation Status: geplant	tionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung.	schwerer Nierenfunktionsstörung		
Patientenbefragungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung. Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte zur Information über das Differenzierungssyndrom bei AML-Patienten, die mit TIBSOVO® (Ivosidenib) behandelt werden. Status: laufend	Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte, um über das Risiko des Differenzierungssyndroms bei AML-Patienten zu informieren, die mit TIBSOVO® (Ivosidenib) behandelt werden. Dabei werden Prozessdimensionen berücksichtigt wie: Patientenbewusstsein, Erhalt des Materials, Lesen, Nutzen der Patientenkarte, selbstberichtetes Verhalten und Wissen.	Differenzierungssyndrom in der AML-Indikation.	Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q2 2027
AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik				

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Anweisungen zur Überwachung und zum Management des Differenzierungssyndroms und zur Behandlung und der zeitweisen Unterbrechung der Behandlung mit Ivosidenib gegeben werden.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Nachbeobachtung des Differenzierungssyndroms.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen gewarnt wird, dass das Differenzierungssyndrom unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein kann und Beschreibung der Symptome.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in der Packungsbeilage in Abschnitt 4, in dem Anweisung gegeben wird, dringend medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn der Patient Nebenwirkungen / Symptome feststellt, die mit einem Differenzierungssyndrom vereinbar sind.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2027
QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.3 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen die Kontraindikationen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine QTc-Verlängerung aufgeführt sind.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4, in denen Hinweise zur regelmäßigen und bei Bedarf auch kontinuierlichen EKG-Überwachung und zum Umgang mit QTc-Intervall-Verlängerungen gegeben werden, die sich auch in Abschnitt 2 der Packungsbeilage wiederfinden</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Hinweise zur Überwachung und Behandlung der gleichzeitigen Verabreichung von mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (führen zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Ivosidenib) und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, gegeben werden.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass nach der Behandlung mit Ivosidenib eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet wurde. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sollten während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig überwacht</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>werden, mit regelmäßiger EKG- und Elektrolytkontrolle. Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albumin-Werten unterhalb des Normalbereichs und bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Ivosidenib eine schwerwiegende Erkrankung verursachen kann, die als QTc-Intervall-Verlängerung bekannt ist und lebensbedrohlich sein kann. Es wird empfohlen, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn beim Patienten Nebenwirkungen /Symptome auftreten, die einer QTc-Intervall-Verlängerung entsprechen.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in welchem dem Patienten geraten wird, mit dem Arzt zu sprechen, wenn er Herzprobleme oder Probleme mit abnormalen Elektrolytwerten hat oder Medikamente einnimmt, die das Herz beeinflussen, sowie Ratschläge zur regelmäßigen EKG-Überwachung.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizität für Embryo und Fötus	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen sollten und dass Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ivosidenib und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden sollten.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen zur Vorsicht geraten wird, dass Ivosidenib die systemi-</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Fragebogen zur Schwangerschaftsnachbeobachtung.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>schen Konzentrationen hormoneller Verhütungsmittel verringern kann und daher die gleichzeitige Anwendung einer Barriermethode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, in dem darauf hingewiesen wird, dass die Anwendung von Ivosidenib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen wird; wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird, sollten sie über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem darauf hingewiesen wird, dass Ivosidenib während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Außerdem sollte die Patientin vor der Einnahme von Ivosidenib einen Arzt konsultieren, wenn sie schwanger ist, glaubt, dass sie schwanger sein könnte oder plant, ein Kind zu bekommen.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) nicht nachgewiesen ist.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem der Rat gegeben wird, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Leberproblem hat.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie zur Organschädigung S095031-218 als Ersatz für die Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2031

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht erwiesen ist, weshalb Ivosidenib mit Vorsicht angewendet werden sollte und diese Patientengruppe engmaschig überwacht werden sollte.</p> <p>Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält den Rat, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Nierenproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie zur Organschädigung S095031-218 als Ersatz für die Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2031
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; m: Meter; ml: Milliliter</p>		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) entnommen (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Europäische Kommission 2024) bzw. dem Risikomanagementplan (EMA 2025).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Europäische Kommission. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo. Stand: 12/2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241212164768/anx_164768_de.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA). *EU Risk Management Plan for TIBSOVO (Ivosidenib); RMP Version Number 3.0* [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/tibsovo-epar-risk-management-plan_en.pdf.
3. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung	„[...] Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	Behandlung	„[...]“	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung)	
3	Überwachung	„Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das Herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen [...]. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden. [...]“ (S. 1/2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
4	Überwachung	„[...] Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. [...] Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden [...]“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
5	Überwachung	„[...] Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. [...]. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen [...]“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Überwachung	„[...] Das komplette Blutbild und die Blut- chemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchent- lich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
7	Behandlung	„[...] Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden [...].“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren)	Ja
8	Behandlung	„Differenzierungssyndrom [...]“ Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. <ul style="list-style-type: none">• Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage.• Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen / Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten.• Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen / Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.“	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	
9	Behandlung	<p>„Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert [...])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. [...] • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.“ <p>(S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
10	Behandlung	<p>„QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, [...])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung. [...] • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480ms beträgt. [...] • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.“ <p>(S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
11	Behandlung	<p>„QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, [...])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). 	Ja

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

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.“ <p>(S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
14	Überwachung	<p>„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)</p>	Ja
15	Überwachung	<p>„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)</p>	Ja
16	Unterweisung	<p>„Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken.“ (S. 4, 4.2 Abschnitt Art der Anwendung)</p>	Ja
17	Unterweisung	<p>„[...] Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen. [...]“ (S. 4, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)</p>	Ja
18	Behandlung	<p>„[...] Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung</p>	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. [...]“ (S. 5, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	
19	Behandlung	„Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.“ (S. 4, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m: Meter; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

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

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

Es wurde die EBM-Version 2026/1. Quartal vom 18.12.2025 herangezogen (KBV 2026).

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel

Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: <https://www.kbv.de/praxis/abrechnung/ebm>.
2. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Ivosidenib vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.