

Ivosidenib (Cholangiokarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-20

Version: 1.0

Stand: 27.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2250

DOI: 10.60584/A26-20

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivosidenib (Cholangiokarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.03.2026

Interne Projektnummer

A26-20

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-20>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-20>.

Schlagwörter

Ivosidenib, Cholangiokarzinom, Nutzenbewertung, NCT02989857

Keywords

Ivosidenib, Cholangiocarcinoma, Benefit Assessment, NCT02989857

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Tatjana Hermanns
- Jaqueline Krüger
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Gundolf Schneider
- Barbara Spix
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ivosidenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Ivosidenib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.20
I 5 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.25
I Anhang B Charakterisierung der Studie ClarIDHy	I.26
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib	I.6
Tabelle 3: Ivosidenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib	I.13
Tabelle 5: Ivosidenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2
FOLFOX	Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hohe Mikrosatelliten-Instabilität
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind</p>	<p>individualisierte Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX^d; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage), ▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), ▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage) ▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und ▪ Best supportive Care^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

In der vom pU eingeschlossenen RCT ClarIDHy entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Ivosidenib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ClarIDHy beschrieben und die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Studie ClarIDHy

Die Studie ClarIDHy ist eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Ivosidenib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom, die eine IDH1-R132-Mutation und eine nachgewiesene Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens 1 und nicht mehr als 2 vorangegangene Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom erhalten haben, wobei mindestens 1 vorangegangenes Therapieregime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten musste. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten einen guten Gesundheitszustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen.

In die Studie ClarIDHy wurden insgesamt 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivosidenib oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. 2). Unabhängig vom Behandlungsarm erhielten alle Patientinnen und Patienten Best supportive Care (BSC) entsprechend dem Standard des Prüfzentrums.

Die Behandlung mit Ivosidenib erfolgte weitestgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up, oder bis zur Entblindung oder Beendigung der Studie. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, konnten bei einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy war das progressionsfreie Überleben (PFS). Darüber hinaus wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Behandlungsoptionen festgelegt: Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2(FGFR2)-Fusion, FGFR2-Rearrangement, hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); Pemigatinib bzw. Futibatinib, jeweils für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR sowie BSC. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht. Die Therapieentscheidung solle dabei insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderungen (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen werden.

Mit der Studie ClarIDHy legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + BSC möglich war. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab standen in der Studie nicht als Therapieoption zur Verfügung. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte, individualisierte Therapieentscheidung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt war somit nicht möglich. Der pU liefert in Modul 4 B keine Begründung für die Eignung der Studie ClarIDHy für die vorliegende Fragestellung. In der vorliegenden Bewertung wurde auf Basis der verfügbaren Informationen und der genannten Kriterien geprüft, inwiefern BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Daraus resultiert, dass die Studie ClarIDHy für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Insgesamt lässt sich für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass BSC die am besten geeignete individuelle Therapie darstellt. So würde auf Basis der vorliegenden Informationen für ca. 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab in Frage kommen. Zudem wird angesichts des guten Allgemeinzustands der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die erst eine systemische Therapielinie erhalten haben, eine Behandlung mit FOLFOX die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Anhand dieser Informationen ist es in der Gesamtschau für mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy fraglich, ob BSC die am besten geeignete Therapieoption

ist. Die vorgelegte Studie ermöglicht daher weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie aus den geschilderten Gründen geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Optionen des G-BA darstellt. Sie wird daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib.

Tabelle 3: Ivosidenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind</p>	<p>individualisierte Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX^d; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage), ▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), ▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage) ▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und ▪ Best supportive Care^e 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivosidenib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind</p>	<p>individualisierte Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX^d; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage), ▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), ▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage) ▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und ▪ Best supportive Care^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivosidenib (Stand zum 01.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Ivosidenib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivosidenib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivosidenib (letzte Suche am 02.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivosidenib (letzte Suche am 13.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie AG120-C-005 (nachfolgend Studie ClarIDHy genannt) [2-7] zum Vergleich von Ivosidenib gegenüber Placebo identifiziert.

In der vom pU eingeschlossenen RCT ClarIDHy entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Ivosidenib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ClarIDHy beschrieben und die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie ClarIDHy und der eingesetzten Intervention sind in I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Studie ClarIDHy

Die Studie ClarIDHy ist eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Ivosidenib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom, die eine IDH1-R132-Mutation und eine nachgewiesene Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens 1 und nicht mehr als 2 vorangegangene Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom erhalten haben, wobei mindestens 1 vorangegangenes Therapieregime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten musste. Weiterhin mussten

die Patientinnen und Patienten einen guten Gesundheitszustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen.

In die Studie ClarIDHy wurden insgesamt 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivosidenib oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. 2). Unabhängig vom Behandlungsarm erhielten alle Patientinnen und Patienten Best supportive Care (BSC) entsprechend dem Standard des Prüfzentrums.

Die Behandlung mit Ivosidenib erfolgte weitestgehend gemäß den Angaben der Fachinformation [8]. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up, oder bis zur Entblindung oder Beendigung der Studie. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen während der Behandlung mit Ivosidenib eine Krankheitsprogression radiologisch nachgewiesen wurde und die keine Verschlechterung des klinischen Zustands oder des ECOG-PS und keine eingeschränkte Organfunktion zeigten, konnte die Prüffärztin / der Prüfarzt nach Rücksprache mit dem Sponsor die Behandlung mit Ivosidenib nach der Krankheitsprogression unverblindet fortsetzen. Eine Fortsetzung der Behandlung mit Ivosidenib über die Krankheitsprogression hinaus entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Es liegen keine Informationen dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten dies in der Studie ClarIDHy zutraf. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, konnten bei einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy war das progressionsfreie Überleben (PFS). Darüber hinaus wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Behandlungsoptionen festgelegt: Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2(FGFR2)-Fusion, FGFR2-Rearrangement, hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); Pemigatinib bzw. Futibatinib, jeweils für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR sowie BSC (siehe Tabelle 4). In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte

Therapieentscheidung ermöglicht. Die Therapieentscheidung solle dabei insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderungen (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen werden.

Mit der Studie ClarIDHy legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + BSC möglich war. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab standen in der Studie nicht als Therapieoption zur Verfügung. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte, individualisierte Therapieentscheidung durch die Prüferin bzw. den Prüfer war somit nicht möglich. Der pU liefert in Modul 4 B keine Begründung für die Eignung der Studie ClarIDHy für die vorliegende Fragestellung. In der vorliegenden Bewertung wurde auf Basis der vorliegenden Informationen und der genannten Kriterien geprüft, inwiefern BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Daraus resultiert, dass die Studie ClarIDHy für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist. Dies wird in den nachfolgenden Textabschnitten begründet.

Antineoplastische Therapien

Gemäß G-BA soll bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, ob eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten geeignet ist. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome empfiehlt, dass Patientinnen und Patienten mit einem adäquaten Allgemeinzustand nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie eine weitere Therapie angeboten werden soll [9]. In der Studie ClarIDHy waren Patientinnen und Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS von >1) von der Teilnahme ausgeschlossen, sodass im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy alle Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss einen adäquaten Gesundheitszustand (ECOG-PS von 0 oder 1) aufwiesen. Demnach spricht der Allgemeinzustand aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy dafür, dass für sie eine antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommt. Weiterhin sind gemäß Leitlinien bei der Indikationsstellung Komorbiditäten, Vorbehandlungen, Patientenpräferenzen sowie Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [9,10].

Zielgerichtete Therapien (Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab)

Gemäß Leitlinien sollte bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine antineoplastische Therapie geeignet ist, eine molekulare Charakterisierung des Tumors erfolgen, um potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie zu identifizieren [9-12]. Eine molekulargenetische Untersuchung wurde in der Studie mit dem OncoPrint Focus Assay (Thermo Fisher Scientific) durchgeführt [13]. In Übereinstimmung mit

den Einschlusskriterien der Studie wiesen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine IDH1-Mutation des Tumors auf. Zusätzlich wurde bei 5 (8 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine FGFR2-Komutation nachgewiesen [13]. Für diese Patientinnen und Patienten stellt die Behandlung mit Pemigatinib oder Futibatinib eine vorrangige Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Informationen zu einer MSI-H oder dMMR liegen für die Patientinnen und Patienten in der Studie ClarIDHy nicht vor. Eine MSI-H oder dMMR tritt laut Angaben in der Literatur bei 1 bis 2 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (91 % der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy) auf [9]. Bei Patientinnen und Patienten, die eine IDH1-Mutation aufweisen, kann von einem noch geringeren Anteil ausgegangen werden [14]. Daher wird angenommen, dass allenfalls nur sehr wenige Patientinnen und Patienten der ClarIDHy eine MSI-H oder dMMR aufweisen und Pembrolizumab folglich nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten eine geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Insgesamt wird angenommen, dass für etwa 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in der Studie ClarIDHy eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab eine vorrangige Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

FOLFOX

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1, deren Tumor keine potenzielle Zielstruktur für eine molekular gesteuerte Therapie aufweist, wird FOLFOX als medikamentöse Zweitlinientherapie empfohlen [9-12]. In der Studie ClarIDHy wiesen insgesamt 54 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm genau 1 vorherige Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms auf. Für diese Patientinnen und Patienten stellt FOLFOX eine vorrangige und bedeutende Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, sofern eine Behandlung mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab nicht geeignet ist.

46 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der Studie ClarIDHy haben bereits 2 vorherige Therapien für das fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinom erhalten. Für Patientinnen und Patienten, die bereits FOLFOX als Zweitlinientherapie erhalten haben, ist anzunehmen, dass eine erneute Behandlung mit FOLFOX in späteren Linien nicht infrage kommt. In Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers liegen allerdings keine Informationen zu den Vortherapien mit FOLFOX vor. Somit lässt sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit 2 vorherigen Therapien, für die FOLFOX noch eine geeignete Therapieoption darstellt, nicht feststellen.

Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Therapielinie der Patientinnen und Patienten sowie der molekulargenetischen Veränderungen des Tumors wird insgesamt davon ausgegangen, dass für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy eine Therapie mit FOLFOX in Frage kommt.

Best supportive Care

BSC stellt für Patientinnen und Patienten, für die eine antineoplastische Therapie aufgrund des reduzierten Gesundheitszustandes oder aufgrund von Komorbiditäten oder einer Toxizität nicht infrage kommt, eine geeignete Option dar [10]. Ein reduzierter Gesundheitszustand entsprechend einem ECOG-PS ≥ 2 war jedoch bei keiner Patientin / keinem Patienten bei Studieneinschluss gegeben. BSC stellt weiterhin insbesondere für diejenigen Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Mutation / FGFR2-Rearrangement, MSI-H oder dMMR eine geeignete Therapieoption dar, wenn sie bereits in einer vorherigen Therapielinie mit FOLFOX behandelt wurden und die weiteren Behandlungsoptionen eingeschränkt sind. Da in Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers keine Informationen zu den Vortherapien mit FOLFOX in früheren Therapielinien vorliegen, lässt sich nicht abschätzen, in welchem Umfang für Patientinnen und Patienten grundsätzlich noch eine Chemotherapie mit FOLFOX infrage käme.

Ausgehend von der Annahme, dass FOLFOX bereits in der Zweitlinie eingesetzt wurde und in der Drittlinie nur noch eine nachgeordnete Rolle spielt, würde für maximal 46 % der Patientinnen und Patienten (entspricht dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 vorherigen Therapielinien) der Studie ClarIDHy BSC eine mögliche Therapieoption darstellen.

Zusammenfassende Einschätzung und Konsequenzen für die Bewertung

Für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass BSC die am besten geeignete individuelle Therapie darstellt. So würde auf Basis der vorliegenden Informationen für ca. 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab in Frage kommen. Zudem wird angesichts des guten Allgemeinzustands der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die erst eine systemische Therapielinie erhalten haben, eine Behandlung mit FOLFOX die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Anhand dieser Informationen ist es in der Gesamtschau für mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy fraglich, ob BSC die am besten geeignete Therapieoption ist. Der pU liefert selbst keine Begründung oder weitere Informationen, warum BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die adäquate Vergleichstherapie darstellt. Die vorgelegte Studie ermöglicht daher weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie aus den geschilderten Gründen geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten

geeignete Auswahl aus den Optionen des G-BA darstellt. Sie wird daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Weitere Limitationen der Studie ClarIDHy

Ungeachtet der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die Studie ClarIDHy bedeutende Limitationen auf. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, konnten bei einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms wechseln. Da im Vergleichsarm keine Behandlung mit einem aktiven Komparator erfolgte, trat ein Krankheitsprogress und somit auch ein nachfolgender Wechsel auf eine Behandlung mit Ivosidenib frühzeitig und häufig auf. Bereits zum ersten Datenschnitt (31.01.2019) waren 35 Patientinnen und Patienten (57 %) im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms gewechselt, zum 2. Datenschnitt (31.05.2020) waren es 43 Patientinnen und Patienten (70,5 %). Somit bekam ein Großteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ebenfalls eine Behandlung mit Ivosidenib, lediglich zeitlich später als im Interventionsarm. Aufgrund des Studiendesigns und der sich daraus ergebenden großen Anzahl an Behandlungswechslern, ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen Endpunkten stark eingeschränkt.

Auf die Problematik des Behandlungswechsels wurde der pU bereits im Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) [15] hingewiesen. Den Empfehlungen, ein Studiendesign mit aktivem Komparator ohne die Möglichkeit eines Behandlungswechsels nach Krankheitsprogression zu wählen und das Gesamtüberleben als primären Endpunkt festzulegen, war der pU nicht gefolgt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 5: Ivosidenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind</p>	<p>individualisierte Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX^d; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage), ▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage), ▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage) ▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und ▪ Best supportive Care^e 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Ivosidenib auf Basis der Studie ClarIDHy einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivosidenib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796-807.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
3. Institut de Recherches Internationales Servier. Study of AG-120 in Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutations (ClarIDHy) (ClarIDHy) [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857>.
4. Agios Pharmaceuticals. 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 Addendum [unveröffentlicht].
5. Agios Pharmaceuticals. 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].
6. Agios Pharmaceuticals. 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 [online]. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005117-72.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ivosidenib; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6839/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-955.pdf.
8. Servier Deutschland. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Biliäre Karzinome; Karzinome der Gallengänge und Gallenblase; Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@raw/pdf/20260331-043010.pdf?download=1&filename=biliaere-karzinome.pdf>.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2025; 83(1): 211-238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.007>.
12. Vogel A, Ducreux M, ESMO Guidelines Committee. 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>.
13. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. 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>.
14. Makawita S, Lee S, Kong E et al. Comprehensive Immunogenomic Profiling of IDH1-/2-Altered Cholangiocarcinoma. JCO Precis Oncol 2024; 8: e2300544. <https://doi.org/10.1200/po.23.00544>.
15. European Medicines Agency. Tibsovo; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo>.
16. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010; 28(33): 4996-5010. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.29.2201>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(ivosidenib OR AG-120) AND Cholangiocarcinoma [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ivosidenib* OR AG-120 OR AG120 OR "AG 120"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ivosidenib, AG-120, AG120 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der Studie ClarIDHy

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ClarIDHy	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ IDH1-R132-Mutation^b ▪ nachgewiesener Krankheitsprogression^c nach 1–2 vorangegangenen systemischen Therapien für ein fortgeschrittenes Cholangiokarzinom^d ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Ivosidenib + BSC (N = 126 ^e) Placebo + BSC (N = 61)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^f , inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up, Tod oder die Studie vom Sponsor entblindet oder beendet wurde Beobachtung / Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Studienende	49 Zentren in Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Vereinigtes Königreich, USA 02/2017–05/2021 Datenschnitte ^g <ul style="list-style-type: none"> ▪ 31.01.2019^h ▪ 31.05.2020ⁱ 	primär: PFS sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Nachweis von IDH1-R132C/L/G/H/S erfolgte durch den Oncomine Focus Assay (Thermo Fisher Scientific) [13]</p> <p>c. mindestens 1 auswertbare und messbare Läsion gemäß RECIST v1.1.</p> <p>d. Mindestens ein vorangegangenes Regime musste Gemcitabin oder 5-FU enthalten. Eine systemische adjuvante Chemotherapie galt als abgeschlossene Therapielinie, wenn während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Therapie eine dokumentierte Krankheitsprogression erfolgte.</p> <p>e. Die Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten bezieht sich auf den Datenschnitt vom 31.05.2020; Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2019 waren 124 Patientinnen und Patienten randomisiert.</p> <p>f. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen während der Behandlung mit Ivosidenib eine Krankheitsprogression radiologisch nachgewiesen wurde und die Ivosidenib-Behandlung einen klinischen Nutzen zeigte, konnte die Prüffärztin / der Prüfarzt nach Rücksprache mit dem Sponsor die Behandlung mit Ivosidenib nach der Krankheitsprogression fortsetzen.</p> <p>g. Es liegen weitere Auswertungen zum Datenbankschluss zum administrativen Studienende am 21.06.2021 vor. Die Weiterführung der Studie über 150 OS Ereignisse hinaus (präspezifiziertes Studienende) sowie das Datum und die Auswertung zum Datenbankschluss waren nicht präspezifiziert.</p> <p>h. präspezifizierte primäre Analyse nach 131 PFS-Ereignissen</p> <p>i. präspezifizierte Analyse zum Studienende nach Erreichen von 150 OS-Ereignissen</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
ClarIDHy	Ivosidenib 500 mg (2 x 250 mg) oral 1-mal täglich	Placebo oral 1-mal täglich (2 Tabletten)
	<p>Dosisanpassung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage erlaubt^b ▪ Dosisreduktion auf 250 mg aufgrund von Toxizität erlaubt^c 	
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin oder 5-FU-haltiges Regime in einer vorherigen Therapielinie für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom^d <p>Erlaubte Begleitbehandlung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antipyretika, Blutprodukte ▪ palliative biliäre Dekompression, Wachstumsfaktoren wie G-CSF oder GM-CSF^e oder Erythropoese stimulierende Agenzien^f <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Palliative Strahlentherapie^g und andere Anti-Krebs-Behandlungen ▪ Möglichst vermeiden von Arzneimitteln, die potenziell das QT-Intervall verlängern^{h,i}, und starken CYP3A4-Inhibitoren^h 	
	<p>a. nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers und/ oder des medizinischen Monitors b. bei Toxizität oder Durchführung einer palliativen Strahlentherapie inklusive 2-wöchigem Auswaschen c. Eine Reeskalation ist nach Ermessen des medizinischen Monitors möglich. d. Eine systemische adjuvante Chemotherapie gilt als abgeschlossene Therapielinie, wenn während der Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Therapie eine dokumentierte Krankheitsprogression erfolgte. e. beim Vorliegen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 mit Fieber und/ oder Infektion f. gemäß American Society of Clinical Oncology Guidelines [16] g. nur erlaubt nach Krankheitsprogression und Entblindung zur Behandlung symptomatischer Nicht-Zielläsionen gemäß RECIST v1.1, die medizinisch nicht anders behandelt werden können. Die Entscheidung einer palliativen Strahlentherapie benötigt die Zustimmung des medizinischen Monitors. h. bei fehlenden alternativen Therapieoptionen unter Vorsicht bei einer adäquaten Überwachung des QT-Intervalls erlaubt i. einschließlich Fluorchinolone wie Ciprofloxacin und Moxifloxacin, Azol-Antimykotika wie Fluconazol und Posaconazol und Serotonin-(5-HT3)-Antagonisten wie Granisetron und Ondansetron 5-FU: 5-Fluorouracil; CYP: Cytochrom P; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Die Behandlung 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.

Im Anwendungsgebiet akute myeloische Leukämie beträgt die empfohlene Dosis 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 so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Im Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom beträgt die empfohlene Dosis 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.

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.

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Tibsovo® enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können. Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung muss mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen. Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung muss mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen. Wenn die Anwendung von moderaten oder starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden.

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten ≥ 65 Jahre oder aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich.

Wechselwirkungen

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.

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.

Ivosidenib hemmt P-Glykoprotein (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.

Ivosidenib hemmt Organo-Anion-Transporter 3 (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.

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.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo® einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden. 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.

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

Bedingungen oder Einschränkungen

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report erstellt; es bestehen damit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Informationen zum Risikomanagementplan

Der Risikomanagementplan (RMP) zu Tibsovo® enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo® identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Im RMP werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie*

- QT-Verlängerung

Die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinaus erforderlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung werden in Modul 3A und Modul 3B, jeweils Abschnitt 3.4.4, dargestellt.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.18
II 2.1 Behandlungsdauer	II.19
II 2.2 Verbrauch	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.25
II 4 Literatur	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ENSCCA	European Network for the Study of Cholangiocarcinoma
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
5-FU	5-Fluorouracil
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
KOF	Körperoberfläche
MSI-H	hohe Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Cholangiokarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [1]. Demnach wird Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation angewendet, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

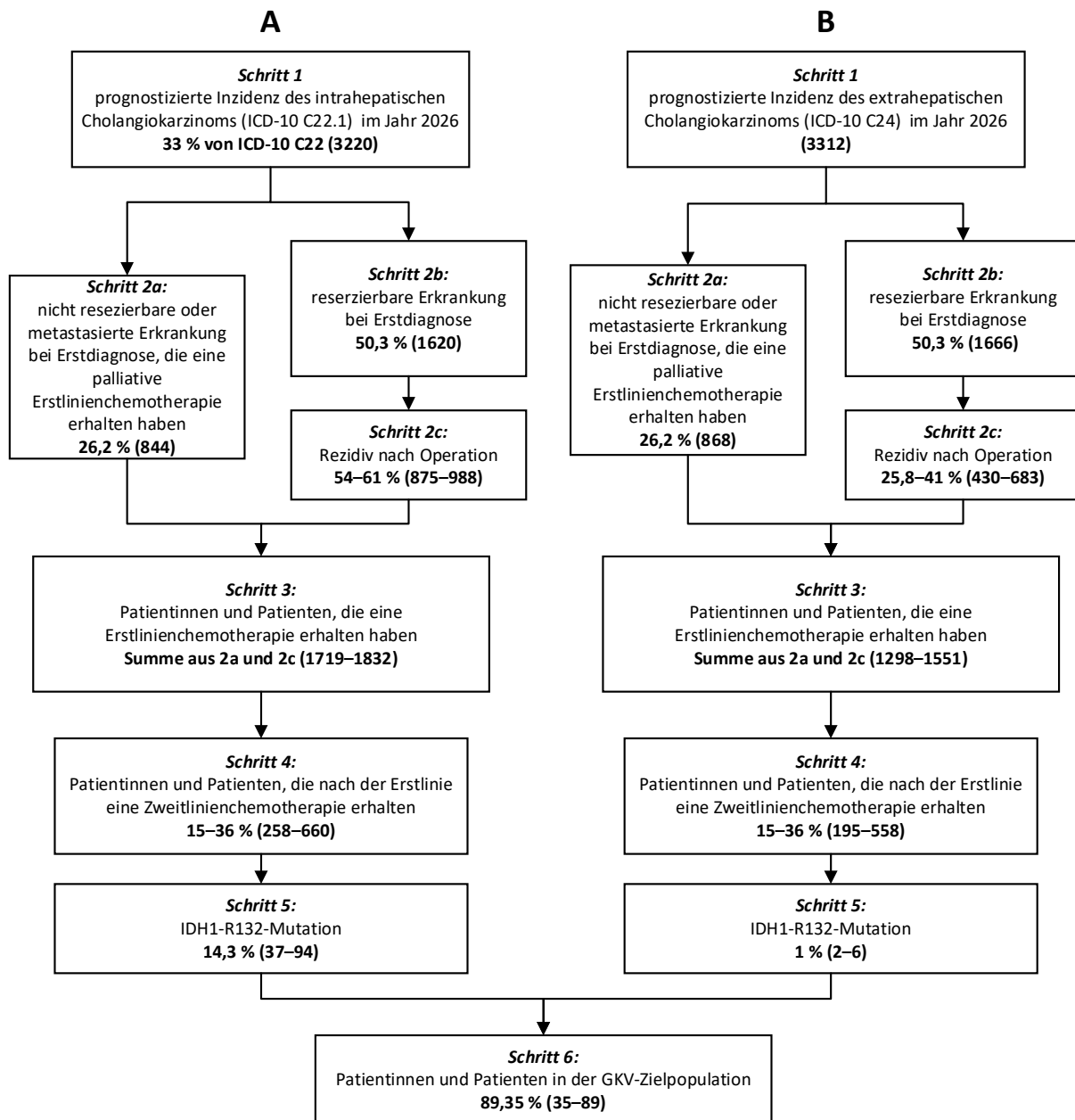
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass das Cholangiokarzinom von einer hohen Sterblichkeit geprägt sei. Zudem gibt er an, dass es für Patientinnen und Patienten mit einem IDH1-R132-mutiertem Cholangiokarzinom – vor der Markteinführung von Ivosidenib – bislang keine zielgerichtete Therapieoption gab und damit der therapeutische Bedarf für diese Patientengruppe erheblich sei.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2026

Der pU differenziert in seiner Berechnung zwischen intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Stränge A und B in Abbildung 1).

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

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

Der pU zieht jeweils die Fallzahlen der Neuerkrankungen aus den Diagnosejahren 2014 bis 2023 aus einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) heran (Datenstand 19.11.2025) [2]. Da für ICD-10 C22.1 der Datenbank keine Fallzahlen zu entnehmen sind, schätzt der pU die unter diesem Code erfassten jährlichen Neuerkrankungen ausgehend von den berichteten Fallzahlen mit ICD-10 C22 („Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“). Basierend auf den Daten des RKI-Berichts „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [3] nimmt der pU an, dass der Code C22.1 geschlechtsübergreifend einen Anteil von 33 % an der Fallzahl der übergeordneten Codierung C22 ausmacht.

Anschließend berechnet der pU über den zuvor genannten Zeitraum durchschnittliche jährliche Steigerungsraten für die Fallzahlen mit den ICD-10-Codierungen C22 und C24 (0,0028 [C22] und –0,0085 [C24]). Mithilfe dieser Raten extrapoliert der pU die jährlichen Fallzahlen der Inzidenz. Auf diese Weise ermittelt der pU für das Jahr 2026 eine Anzahl von 3220 Neuerkrankungen an intrahepatischen Cholangiokarzinomen (C22.1 entspricht dabei 33 % von C22; siehe Strang A) und von 3312 Neuerkrankungen an extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Strang B).

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

Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung der Zielpopulation mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Cholangiokarzinom

- einerseits Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine palliative Erstlinienchemotherapie erhalten haben (Schritt 2a) und
- andererseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine Operation erhalten haben (Schritt 2b) und nach dieser ein Rezidiv erleiden (Schritt 2c).

A 2a und B 2a: Erhalt einer palliativen Erstlinienchemotherapie

Der pU gibt an, dass der Anteil der Patientengruppe mit erhaltener palliativer Erstlinienchemotherapie bei 26,2 % liegt. Diesen Anteil entnimmt er einer Publikation von Izquierdo-Sanchez et al., in welcher Daten des European-Network-for-the-Study-of-Cholangiocarcinoma(ENSCCA)-Registers untersucht wurden [4]. Diese Daten beziehen sich auf Patientinnen und Patienten aus 26 europäischen Zentren aus 11 Ländern (n = 2234), die im

Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 mit einem Cholangiokarzinom diagnostiziert wurden. Von insgesamt 1643 dieser Patientinnen und Patienten mit Angaben zur Behandlungsstrategie (Operation, palliative Behandlung oder Best supportive Care [BSC]) nach Erstdiagnose, erhielten 26,2 % (n = 430) eine palliative Chemotherapie als Erstlinie. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die entsprechende Fallzahl in Schritt A 1 bzw. B 1 und berechnet so Anzahlen von 844 Patientinnen und Patienten (Strang A) bzw. 868 Patientinnen und Patienten (Strang B), die nach Erstdiagnose eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

A 2b und B 2b: Operation bei Erstdiagnose

Der oben genannten Publikation [4] entnimmt der pU einen Anteil von 50,3 % (n = 827) für diejenigen Patientinnen und Patienten, die nach Erstdiagnose eine Operation erhalten haben. Übertragen auf die entsprechende Fallzahl in Schritt A 1 bzw. B 1 berechnet der pU eine Anzahl von 1620 Patientinnen und Patienten (Strang A) bzw. 1666 Patientinnen und Patienten (Strang B), die nach Erstdiagnose eine Operation erhalten haben.

A 2c und B 2c: Rezidiv nach Operation

Der pU gibt an, dass von denjenigen Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine Operation erhalten (siehe vorherigen Schritt), 54 % bis 61 % mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (A 2c) und 25,8 % bis 41 % mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 2c) ein Rezidiv erleiden und damit für sie eine Erstlinienchemotherapie geeignet ist.

Die Anteilsspanne für das intrahepatische Cholangiokarzinom entnimmt der pU einer Publikation von Chu et al. [5], in der die Anteilsspanne mit Bezug auf intrahepatische Rezidive nach einer chirurgischen Leberresektion innerhalb von 2 Jahren genannt wird, wofür die Publikation wiederum auf verschiedene andere Quellen verweist [6-8].

Bei der Spanne zum extrahepatischen Cholangiokarzinom bezieht sich die Untergrenze auf eine retrospektive Studie von Kim et al. zu distalen Cholangiokarzinomen auf Grundlage von Daten der Uniklinik Seoul [9]. Von 132 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 bis September 2009 eine kurative Resektion gefolgt von einer adjuvanten Chemoradiotherapie hatten, wiesen 34 (ca. 25,8 %) lokoregionale Rezidive auf. Die Obergrenze hingegen geht auf eine retrospektive Studie von Choi et al. zurück, die auf Daten von 2 koreanischen Zentren basiert [10]. Darin wurde unter 93 Patientinnen und Patienten mit Karzinom des perihilären oder distalen Gallengangs oder der Ampulla Vateri, die zwischen 2001 und 2016 eine kurativ intendierte Resektion ihres Tumors erhielten, bei 38 (ca. 41 %) ein lokoregionales Rezidiv mit oder ohne begleitende Fernmetastasierung festgestellt.

Auf Grundlage der genannten Anteilsspannen (54 % bis 61 % bzw. 25,8 % bis 41 %) berechnet der pU eine Spanne von 875 bis 988 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (A 2c) bzw. 430 bis 683 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (B 2c) mit Rezidiv nach einer Operation.

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

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

- 1719 bis 1832 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom und
- 1298 bis 1551 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom.

Der pU geht davon aus, dass all diese Patientinnen und Patienten eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

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

Der pU trifft die Annahme, dass sowohl mit Bezug auf intrahepatische als auch extrahepatische Cholangiokarzinome (Stränge A und B) 15 % bis 36 % der Patientinnen und Patienten mit Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinientherapie erhalten.

Die Untergrenze dieser Spanne entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit von Siwek et al. [11] zu Zweitlinientherapien von Cholangiokarzinomen. Dieser lässt sich eine Anteilsspanne von 15 % bis 25 % für Patientinnen und Patienten entnehmen, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt. Der Publikation zufolge handelt es sich dabei um meist jüngere Patientinnen und Patienten und solche, die eine längere progressionsfreie Zeit nach der Erstlinientherapie aufweisen. Die Übersichtsarbeit verweist in diesem Zuge auf eine weitere Publikation [12], die wiederum auf verschiedene andere Quellen verweist [13-15].

Für die Obergrenze der Spanne zieht der pU eine retrospektive Studie von Möhring et al. [16] heran. Darin wurden Patientinnen und Patienten aus der Uniklinik Bonn mit nicht resektablem biliärem Karzinom und einer Erstlinienchemotherapie zwischen 2010 und 2018 betrachtet. Von 58 Patientinnen und Patienten, erhielten 21 (36 %) infolge einer Progression oder des Auftretens von Toxizität in der Erstlinie eine Zweitlinientherapie.

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

- 258 bis 660 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang A) und
- 195 bis 558 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom (Strang B).

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

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

A5: Der pU geht davon aus, dass 14,3 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom eine IDH1-R132-Mutation aufweisen. Diesen Anteil entnimmt der pU aus einer retrospektiven Analyse von Kendre et al. [17], in der Proben von 6130 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom, anhand derer zwischen August 2014 und März 2021 eine diagnostische Untersuchung des Tumorprofils durchgeführt wurde, analysiert wurden. Den Autorinnen und Autoren zufolge beträgt der Anteil mit IDH1-Mutation in der untersuchten Kohorte 14,3 %. Der pU multipliziert den Anteil mit den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt (A 4) und schätzt so eine Spanne von 37 bis 94 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und einer IDH1-R132-Mutation.

B5: Für Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom nimmt der pU einen Anteil in Höhe von 1 % mit einer IDH1-R132-Mutation an. Diese Angabe beruht auf einer Übersichtsarbeit von Boscoe et al. [18], in der 45 Publikationen eingeschlossen wurden, die die Häufigkeit von IDH1-Mutationen bei insgesamt 5393 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinomen berichten. In der Übersichtsarbeit wird mit Bezug auf extrahepatische Cholangiokarzinome für 1123 Patientinnen und Patienten publikationsübergreifend ein Anteil von 0,8 % ausgewiesen. Auf Grundlage des angenommenen Anteils in Höhe von 1 % und den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt schätzt der pU eine Spanne von 2 bis 6 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, die von einer IDH1-R132-Mutation betroffen sind.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend summiert der pU die Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen aus dem vorherigen Schritt und veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 89,35 % [19]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Spanne von 35 bis 89 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Spanne unterschätzt. Im Folgenden werden die maßgeblichen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung und Bewertung der Angaben des pU vor dem Hintergrund der Angaben aus dem früheren Verfahren zu Ivosidenib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2026

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2026 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2014 bis 2023 zugrunde [2]. Es ist darauf hinzuweisen, dass nach Angaben des ZfKD die Fallzahlen für das Jahr 2023 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [20].

Die Inzidenz intrahepatischer Cholangiokarzinome scheint – im Abgleich mit der im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [3] berichteten Inzidenz zum Code C22 (gemäß ICD-10) für das Jahr 2023 sowie unter Annahme des Anteils des Codes C22.1 in Höhe von 33 % – in einer plausiblen Größenordnung zu liegen.

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

Zudem ist auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Zanidatamab [21] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet hinzuweisen. Dem zugehörigen Dossier lassen sich ebenfalls Fallzahlen zum intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinom entnehmen. Hierbei wurde auf angefragte Fallzahlen zum Cholangiokarzinom – getrennt nach Diagnosecode und Geschlecht – für die Jahre von 2018 bis 2023 beim RKI zurückgegriffen. Die Fallzahlen wurden mittels linearer Regression auf das Jahr 2025 hochgerechnet. Für das intrahepatische Cholangiokarzinom ergab sich eine Inzidenz von 2876 bis 3639 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025, wobei die Untergrenze diejenigen unter der Codierung C22.1 umfasst und die Obergrenze zusätzlich die Codierungen C22.7 (sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) und C22.9 (bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet) miteinbezieht. Für das extrahepatische Cholangiokarzinom wurde für das Jahr 2025 eine Fallzahl von 2102 bis 2391 Patientinnen und Patienten ausgewiesen. Die Untergrenze umfasst solche mit einer der Codierung C24.0 (bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang) und die Obergrenze zusätzlich die Fallzahlen der Codierungen C24.8 (Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und C24.9 (Gallenwege, nicht näher bezeichnet). Für das intrahepatische Cholangiokarzinom liegt die Angabe des pU innerhalb der Schätzung des Verfahrens zu Zanidatamab. Für das extrahepatische Cholangiokarzinom liegt die Angabe des pU deutlich höher. Insgesamt sind die Fallzahlen zur Inzidenz aus dem Verfahren zu Zanidatamab zu bevorzugen, da es sich um die Fallzahlen von nicht übergeordneten Codierungen handelt, für das extrahepatische Cholangiokarzinom der Code C24.1 (bösartige Neubildung: Ampulla hepatocreatica [Ampulla Vateri]) ausgeschlossen wird und die Bildung einer Spanne potenziellen Unsicherheiten besser Rechnung trägt.

Zu Schritt A2a und B2a: Erhalt einer palliativen Erstlinienchemotherapie

Das Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom über den Erhalt einer palliativen Erstlinientherapie zu operationalisieren, ist grundsätzlich nachvollziehbar [22]. Einer zusätzlichen Auswertung von Izquierdo-Sanchez et al. [4] lassen sich allerdings separate Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten, die eine palliative Erstlinienchemotherapie erhalten haben, getrennt nach intrahepatischen und extrahepatischen (perihilär und distal) Cholangiokarzinomen entnehmen (siehe hierzu Tabelle S8 im Supplement zur Publikation [4]). Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der Publikation Daten der Jahre 2010 bis 2019 zugrunde liegen, so dass diese eine veränderte Versorgungssituation durch das Vorhandensein neuer Therapieoptionen (Pembrolizumab, Durvalumab) nicht abbilden.

Zu Schritt A 2b und B 2b: Operation bei Erstdiagnose

Analog zu den vorherigen Schritten (A2a und B2a) lassen sich auch für den vorliegenden Schritt separate Anteilswerte je nach Tumorentität für den Erhalt einer Operation bei Erstdiagnose bestimmen, die nur geringfügig von der Angabe des pU abweichen (siehe hierzu Tabelle S8 im Supplement zur Publikation [4]).

Zu Schritt A 2c und B 2c: Rezidiv nach Operation

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

Die in der Publikation von Chu et al. [5] lediglich erwähnte Anteilsspanne in Höhe von 54 % bis 61 % für Strang A lässt sich in 2 der darin verwiesenen Publikationen grundsätzlich entnehmen [7,8]. Die vom pU angenommene Spanne für intrahepatische Cholangiokarzinome (A 2c) bezieht sich auf den Anteil intrahepatischer Rezidive unter den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv [7,8]. Dies weicht zwar inhaltlich vom vorliegenden Schritt ab (Anteil der Rezidive bezogen auf Patientinnen und Patienten nach einer Operation), aber die Anteilsspanne liegt numerisch in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [23,24].

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

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

Für die Patientinnen und Patienten aus den Schritten A 2c und B 2c geht der pU implizit davon aus, dass sie eine Erstlinienchemotherapie erhalten. Hieraus ergibt sich eine potenzielle Überschätzung, da davon ausgegangen werden kann, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes keine Chemotherapie infrage kommt [22,25].

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

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

Mit Bezug auf die vom pU zugrunde gelegte Untergrenze in Höhe von 15 % ist zu erwähnen, dass weder aus der vorgelegten Übersichtsarbeit [11], noch aus den weiteren Publikationen, auf die in diesem Rahmen verwiesen wird [12-15], hervorgeht, auf welchen Daten diese Angabe basiert. Dies geht mit Unsicherheit einher. Zudem liegen in der Literatur Hinweise dafür vor, dass die Anteilswerte in der Zweitlinientherapie höher liegen können [15,26].

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

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

Hinsichtlich der vom pU angenommenen Anteilswerte für eine IDH1-R132-Mutation besteht Unsicherheit. Es ist fraglich, inwiefern die vom pU herangezogenen Angaben [17,18], die sich auf Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen bzw. extrahepatischen Cholangiokarzinomen ohne Einschränkung auf bestimmte Erkrankungsstadien oder Therapiesituationen beziehen, auf die hier zu betrachtende spezifische Population übertragbar sind. Mit Bezug auf fortgeschrittene intrahepatische Cholangiokarzinome lässt sich z. B. in einer weiteren vom pU gelieferten Publikation von Makawita et al. [27] zumindest ein vergleichbarer Anteil in Höhe von ca. 14 % für das Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation feststellen. Diese Angabe basiert auf Proben zu 3067 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem intrahepatischem Cholangiokarzinom, von denen bei 426 eine IDH1-Mutation im Rahmen einer umfassenden Genom-Profilierung identifiziert wurde. Allerdings lässt sich auch dieser Publikation nicht entnehmen, wie das fortgeschrittene Stadium definiert

wurde oder in welcher Therapiesituation die Patientinnen und Patienten sich befunden haben.

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

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vorliegende Zielpopulation wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung zu Ivosidenib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 bewertet [23]. Dem damaligen Beschluss zu den Patientenzahlen (ca. 80 bis 160 Patientinnen und Patienten) [29] liegt die damalige Schätzung des pU zugrunde [30,31], die als mit Unsicherheit behaftet bewertet wurde [23].

Die nun vorgelegten Patientenzahlen (35 bis 89 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich niedriger. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientenzahlen u. a. bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung nun berücksichtigt, dass nicht alle für eine Erstlinienchemotherapie infrage kommen (siehe Schritte A2a und B2a) – auch wenn er dies für diejenigen mit Rezidiv nach einer Operation weiterhin vernachlässigt. Darüber hinaus hat der pU im vorliegenden Verfahren (Schritte A2b und B2b) einen höheren Anteilswert für diejenigen mit Operation bei Erstdiagnose ausgewiesen (50,3 % vs. 33,3 % in dem vorherigen Verfahren [23,30]). Auf der anderen Seite liefert er im Vergleich zu seinem vorherigen Verfahren eine niedrigere Spanne für den Anteil derer, die eine Zweitlinientherapie erhalten (15 % bis 36 % vs. 25 % bis 47 % [23,30]), wobei die Untergrenze im vorliegenden Verfahren nicht nachvollziehbar ist und die Obergrenze innerhalb der damaligen zugrunde gelegten Spanne liegt.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die vorliegende Herleitung – insbesondere aufgrund der niedrigeren Anteilswerte für eine Zweitlinientherapie – eine Unterschätzung darstellt.

Bei dem Vergleich zur früheren Berechnung aus der Erstbewertung zu Ivosidenib [23] fällt auf, dass die Unterschiede in der Herleitung der Anzahlen mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen aufgrund des sehr geringen Anteils der IDH1-R132-Mutation sich deutlich weniger stark auf die Anzahl in der Zielpopulation auswirken als die Unterschiede in der Herleitung der Anzahlen mit intrahepatischen Cholangiokarzinomen. Mit Bezug auf die

intrahepatischen Cholangiokarzinome fällt auf, dass die entsprechende Patientenzahl in der Zweitlinientherapie (Schritt 4, vor Ansetzen der Mutationsanteile) aus der Erstbewertung zu Ivosidenib [23] trotz vorliegender Unsicherheiten eher im Bereich der Anzahlen aus weiteren früheren Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten (siehe insbesondere Addendum zu Futibatinib [24]) liegt als die Angabe aus dem aktuellen Dossier (aktuelles Dossier: 258 bis 660 Patientinnen und Patienten, Erstbewertung zu Ivosidenib [23]: 566 bis 1128 Patientinnen und Patienten, Addendum zu Futibatinib [24]: ca. 377 bis 1028, eigene Berechnung auf Basis der im Addendum angepassten Rechenschritte). Die im Vergleich zu den früheren Berechnungen geringere Anzahl der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom im vorliegenden Dossier ergibt sich auch aus der abweichenden Vorgehensweise in Schritt 2a. Dort stützt sich der pU ausschließlich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener palliativer Erstlinienchemotherapie (26,2 %), während in früheren Bewertungen höhere Anteile von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Diagnose und erhaltener Erstlinientherapie angenommen wurden. Aus der im Addendum zu Futibatinib für die Obergrenze angesetzten Quelle Elgenidy et al. [32] ist z. B. ein Anteil von > 50 % mit erhaltener Chemotherapie zu entnehmen, was die Unsicherheit in diesem Schritt verdeutlicht. In der Berechnung zu Futibatinib wurde dieser Unsicherheit durch eine Spanne Rechnung getragen (siehe die Schritte A2a und A3a in der angepassten Berechnung aus dem Addendum [24]).

Vor diesem Hintergrund und aufgrund der identischen Mutationsanteile wird die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation (Summe aus intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen) aus der Erstbewertung zu Ivosidenib [23] gegenüber der Angabe aus dem vorliegenden Dossier bevorzugt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2031. Dabei geht er analog zu seinem Vorgehen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt II 1.3.1). Ausgehend vom Jahr 2026 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2031 fast identische Patientenzahlen (35 bis 90 Patientinnen und Patienten für die gesamte GKV-Zielpopulation).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivosidenib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	35–89	Die Angabe ist insgesamt unterschätzt.

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

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Ivosidenib die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2[FGFR2]-Fusion, FGFR2-Rearrangement, hohe Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] und Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR] infrage),
- Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),
- Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),
- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und
- BSC.

Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen.

FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der pU stützt sich bei seiner Kostenberechnung zu diesem Therapieregime auf die Angaben der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [25] sowie der Publikationen von Lamarca et al. [33] zur Phase-3-Studie ABC-06. Die Publikation zu Lamarca et al. wird zudem ebenfalls in der S3-Leitlinie u. a. im Abschnitt zur Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie bei biliären Karzinomen erwähnt [33]. Für die vorliegende Bewertung werden die Angaben des pU mit der Publikation von Lamarca et al. [33] sowie mit der deutschen Leitlinie abgeglichen [25].

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5.

Der pU macht mit Ausnahme von BSC Angaben für das 1. Behandlungsjahr und für Folgejahre. Da sich die Angaben jeweils nur aufgrund der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unterscheiden (insbesondere durch das Ansetzen von Leistungen für die Bestimmung des Mutationsstatus, siehe Abschnitt II 2.4), werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich Angaben zum 1. Behandlungsjahr dargestellt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ivosidenib, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,34-36]. Den Fachinformationen [1,34-36] zufolge sollte die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Therapie mit FOLFOX (siehe Kapitel II 2) entnimmt der pU der Publikation von Lamarca et al. (2021) [33] einen 2-wöchentlichen Behandlungszyklus für jeden Wirkstoff des FOLFOX-Regimes, welcher im Rahmen der Phase-3-Studie ABC-06 in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen biliären Karzinom zur Anwendung kam. Der pU setzt für FOLFOX auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr 26,1 Behandlungszyklen an. Der in der S3-Leitlinie [25] hierzu zitierten Studie von Lamarca et al. (2021) [33] ist allerdings eine maximale Behandlungsdauer von 12 Zyklen – statt der vom pU ausgewiesenen 26,1 Zyklen – zu entnehmen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ivosidenib, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,34-36].

Der Verbrauch von 5-FU und Oxaliplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel [37] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [38] zugrunde.

Die Angaben zum Verbrauch von FOLFOX entsprechen pro Gabe den Angaben aus der Studie von Lamarca et al. (2021) [33]. Es ergibt sich allerdings ein geringerer Jahresverbrauch, sofern – analog zur Studie von Lamarca et al. (2021) [33] – eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen zugrunde gelegt wird (siehe hierzu Abschnitt II 2.1).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivosidenib, 5-FU, Oxaliplatin, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2026 wieder.

Für die Kosten von 5-FU und Folsäure zieht der pU den jeweiligen Festbetrag heran und berücksichtigt den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Dies ist korrekt mit folgender Ausnahme: Für Folsäure (Injektionslösung) mit einer Wirkstärke von 350 mg besteht kein generischer Wettbewerb. Es hat somit einen Solitärstatus. Daher fällt kein Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags an.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für Oxaliplatin ein geringfügig wirtschaftlicheres Präparat [39] zur Verfügung steht, als das vom pU verwendete.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Futibatinib ermittelt der pU zunächst die Anzahl an benötigten Packungen pro Jahr (gerundet auf 1 Nachkommastelle: 52,1 Packungen) und multipliziert diese anschließend mit den Kosten pro Packung (siehe hierzu Excel des pU [40]). Es ergeben sich etwas höhere Arzneimittelkosten pro Jahr, wenn die Berechnung über die Anzahl an tatsächlich benötigten Tabletten erfolgt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Ivosidenib, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab Kosten für die Bestimmung des entsprechenden Mutationsstatus und zusätzlich für 5-FU 1-malige Kosten zur Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität [41] über die Ziffer 32867 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Es ist möglich, dass die Bestimmung des entsprechenden Mutationsstatus bzw. die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Zudem setzt der pU für Pemigatinib und Futibatinib u. a. die Grundpauschale für eine augenärztliche Untersuchung (Mittelwert aus den EBM-Ziffern 06211 und 06212), Kosten für die Überwachung des Blutphosphatspiegels (EBM-Ziffer 32197) und für Pemigatinib zusätzlich Kosten für eine optische Kohärenztomografie (EBM-Ziffer 06336 und 06337) an. Diese vom pU angesetzten Leistungen werden wegen der Formulierung in der Fachinformation („sollte“ statt z. B. „muss“) als nicht zwingend erforderlich angesehen und stellen somit keine zusätzlich notwendige Leistung dar. Die Kosten der ambulanten Betreuung, die der pU für die Behandlung mit FOLFOX ansetzt, sind insgesamt überschätzt, da der pU 26,1 statt 12 Zyklen ansetzt (siehe hierzu Abschnitt II 2.1). Zudem können für Ivosidenib und Oxaliplatin u. a. Kosten für Untersuchungen des Blutbilds anfallen [1,42], die vom pU unberücksichtigt bleiben.

Zusammenfassend können die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen über alle Therapien hinweg von den Angaben des pU abweichen.

Für die Therapie mit FOLFOX und Pembrolizumab sind die vom pU gemachten Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe je applikationsfertiger Einheit (100 €) zum Stand 01.06.2025 plausibel [43].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Behandlung mit Ivosidenib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Therapien mit FOLFOX und Pembrolizumab zusätzlich aus den Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sind für Ivosidenib, Pemigatinib und Pembrolizumab plausibel. Für Futibatinib sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel und für die Kombinationstherapie mit FOLFOX überschätzt, da der pU jeweils 26,1 statt 12 Zyklen ansetzt.

Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Für FOLFOX sind die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund der zu hoch angesetzten Zyklen überschätzt.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Pembrolizumab plausibel und für die Therapie mit FOLFOX aufgrund der zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Ivosidenib	erwachsene Patientinnen und 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	86,38	0	158 674,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie^b unter Auswahl von						
FOLFOX ^c	siehe oben	16 166,14 ^d	4429,95	10 440 ^d	31 036,59	Die Jahrestherapiekosten sind überschätzt, da der pU jeweils 26,1 statt 12 Zyklen ansetzt.
Pemigatinib ^e		122 537,41	806,30	0	123 343,71	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Futibatinib ^e		109 570,99	188,66	0	109 759,65	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab ^f		81 438,79	295,22– 369,52	870,00– 1740,00	82 604,01– 83 548,31 ^g	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
BSC ^h		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angaben des pU (dargestellt werden nur die Angaben für das 1. Behandlungsjahr)
b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen.
c. kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage
d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU aus Modul 3 B
e. kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage
f. kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage
g. Die Untergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei 6-wöchentlicher Anwendung von Pembrolizumab und die Obergrenze die Jahrestherapiekosten bei 3-wöchentlicher Anwendung von Pembrolizumab.
h. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [1]. Mit Verweis auf die klinische Studie ClarIDHy [44] geht der pU davon aus, dass keine wesentlichen Änderungen der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche zu erwarten sind.

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

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

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Servier Deutschland. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
3. Robert Koch-Institut. Krebs ins Deutschland für 2021–2023, 15. Ausgabe [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.
4. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol* 2022; 76(5): 1109-1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>.
5. Chu HH, Kim JH, Shin YM et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative Resection: Multivariable Analysis of Factors Predicting Survival Outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 217(2): 426-432. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23461>.
6. Cillo U, Fondevila C, Donadon M et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39(Suppl 1): 143-155. <https://doi.org/10.1111/liv.14089>.
7. Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2013; 153(6): 811-818. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.12.005>.
8. Doussot A, Gonen M, Wiggers J et al. Recurrence Patterns and Disease-Free Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preoperative and Postoperative Prognostic Models. *J Am Coll Surg* 2016; 223(3): 493-505 e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.05.019>.
9. Kim BH, Kim K, Chie EK et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat* 2017; 49(2): 473-483. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.166>.

10. Choi HS, Kang KM, Jeong BK et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 85. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z>.
11. Siwek M, Chmiel P, Grabowska H et al. Second-Line Treatment in cholangiocarcinoma - Current State of the Art and Future Perspectives. *Curr Treat Options Oncol* 2025; 26(12): 1061-1077. <https://doi.org/10.1007/s11864-025-01365-x#citeas>.
12. Garajová I, Gelsomino F, Salati M et al. Second-Line Chemotherapy for Intrahepatic Cholangiocarcinomas: What Is the Real Gain? *Life* 2023; 13(11): 2170. <https://doi.org/10.3390/life13112170>.
13. Garajová I, Gelsomino F, Salati M et al. Bone Metastases from Intrahepatic Cholangiocarcinoma Confer Worse Prognosis. *Curr Oncol* 2023; 30(3): 2613-2624. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030199>.
14. Tovoli F, Garajová I, Gelsomino F et al. Pattern of progression of intrahepatic cholangiocarcinoma: Implications for second-line clinical trials. *Liver Int* 2021; 42(2): 458-467. <https://doi.org/10.1111/liv.15117>.
15. Walter T, Horgan A, Mcmara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: A large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.
16. Möhring C, Feder J, Mohr RU et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol* 2021; 11(717397): 1-13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.717397>.
17. Kendre G, Murugesan K, Brummer T et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023; 78(Keine Angabe): 614-626. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.030>.
18. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 751-765. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.10>.
19. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [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.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2026 [Zugriff: 24.03.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

21. Jazz Pharmaceuticals Ireland. Zanidatamab (Ziihera); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 18.05.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1312/>.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-15>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Futibatiniib (Cholangiokarzinom); Addendum zum Projekt A24-66 [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-29>.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2 – Juni 2025 [online]. 2025. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
26. Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. Invest New Drugs 2018; 36(6): 1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0670-1>.
27. Makawita S, Lee S, Kong E et al. Comprehensive Immunogenomic Profiling of IDH1-/2-Altered Cholangiocarcinoma. JCO precision oncology 2024; 8(e2300544): 1-14. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00544>.
28. Carotenuto M, Sacco A, Forgione L et al. 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>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6411/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_BAnz.pdf.

30. Servier Deutschland. Ivosidenib (Tibsovo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/972/#dossier>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10147/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_TrG.pdf.
32. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(12): 2169-2176. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0444>.
33. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690-701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
34. M. S. D. Sharp Dohme. 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>.
35. Taiho Pharma Netherlands. Zusammenfassung Der Merkmale Des Arzneimittels Lytgobi 4 Mg Filmtabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024281/lytgobi-4-mg-filmtabletten>.
36. Incyte Biosciences Distribution. 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>.
37. Mattar JA. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula. *Crit Care Med* 1989; 17(8): 846-847. <https://doi.org/10.1097/00003246-198908000-00035>.
38. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
39. Bendalis. Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 24.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

40. Servier Deutschland. Berechnung der Jahrestherapiekosten (Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom) [unveröffentlicht].
41. Hikma Pharma. 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>.
42. Stadapharm. 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>.
43. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.
44. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796-807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).