

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. September 2024

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von

Futibatinib

veröffentlicht am 2. September 2024

Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1064

IQWiG Bericht Nr. 1843

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Futibatinib (Lytgobi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Klinische Bewertung des Zusatznutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Futibatinib (Lytgobi®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Futibatinib ist zugelassen für die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit Nachweis einer Fusion oder eines Rearrangements des Gens für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2), nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Futibatinib

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	Pemigatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- In der Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, biliären Karzinomen gibt es weiterhin einen großen, ungedeckten medizinischen Bedarf.
- Bisheriger Standard bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion oder –Rearrangements nach Versagen einer Immunchemotherapie war die Gabe des FGFR-Inhibitors Pemigatinib.
- Futibatinib ist ein weiterer FGFR-Inhibitor. Futibatinib hat keinen Orphan-Drug-Status.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist FOENIX-CCA2, eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von Futibatinib bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2 Genfusion oder -translokation.
- Die Behandlung mit Futibatinib führte zu einer Remissionsrate von 41,7%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,0 Monaten und (beim Datenschnitt von 2021) zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 20 Monaten.
- Analysen zum Einfluss von Futibatinib auf die Lebensqualität beschränken sich auf intra-individuelle Unterschiede gegenüber der Baseline.
- Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen waren häufig; schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) insgesamt aber eher selten (<7%, abgesehen von Hyperphosphatämie).
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Futibatinib den MCBS-Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Für die Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer FGFR2 Genfusion oder -translokation stehen mit Pemigatinib und Futibatinib jetzt zwei gezielt wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Im indirekten Vergleich ist die Wirksamkeit ähnlich.

2. Einleitung

Die Cholangiokarzinome werden in den deutschsprachigen Leitlinien auch als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. In Deutschland werden jährlich ungefähr 8.000 biliäre Karzinome diagnostiziert; dies entspricht ungefähr 1,7% aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,6% und der bei Frauen bei 1,9% liegt. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 73, bei Frauen 76 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation. Genfusionen oder -Rearrangements, an denen FGFR2 beteiligt ist, werden in bis zu 16 % der intrahepatischen Karzinome in der Literatur beschrieben [3].

3. Stand des Wissens

Die Therapieintention beim inoperablen oder metastasierten Cholangiokarzinom ist nicht kurativ. Therapie der ersten Wahl ist eine systemische Immunchemotherapie [1, 2], ggf. ergänzt durch lokale (lokal-ablative) und symptomatische Therapiemaßnahmen. Eine histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Pat.

Da inzwischen auch bei den Cholangiokarzinomen gezielt wirksame Arzneimittel ab der Zweitlinie zur Verfügung stehen, wird eine frühzeitige, gezielte molekularpathologische Testung empfohlen. Dazu gehört:

- *FGFR2*-Genfusionen und –translokationen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen
- *IDH1*-Mutationen
- *NTRK*-Fusionen bei intrahepatischen, biliären Karzinomen
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H/dMMR)

Weitere Analysen als Basis des Einsatzes gezielt wirksamer Arzneimittel außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use) sind

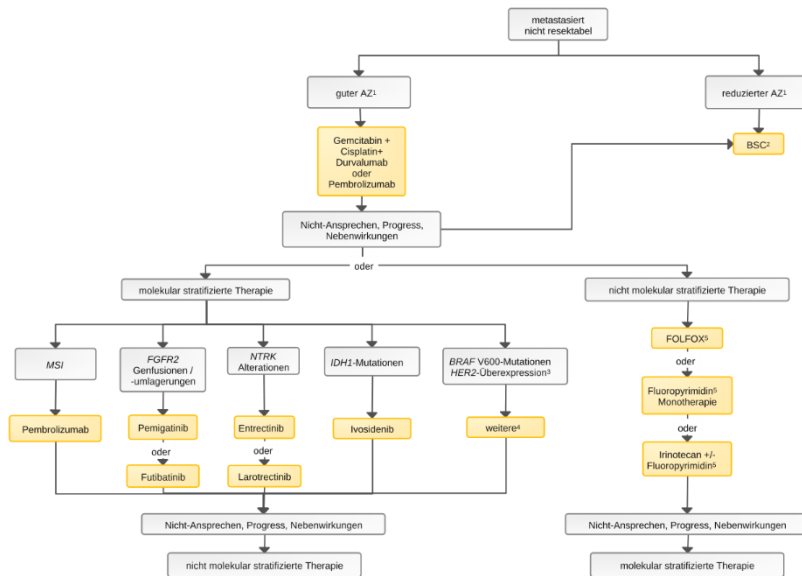
- *BRAF V600*-Mutationen
- *HER2*-Überexpression und -Amplifikationen

Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Management und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen.

Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2].

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV [2]

Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

¹ AZ - Allgemeinzustand

² BSC - Best Supportive Care

³ für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU

⁴ Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen - Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe Kapitel 6.1.2.1.4.5

⁵ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28]; https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final

⁶ wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie

Ca. 15% der intrahepatischen Cholangiokarzinome weisen Alterationen der Gene für den Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR) auf [3, 4], die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Genetische Alterationen und umfassen aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen.

Zugelassen ist Pemigatinib auf der Basis der Studie FIGHT-202 [5]. Pemigatinib blockiert selektiv die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) - Isoformen 1-3.

Futibatinib ist ein hochselektiver FGFR1-4 Inhibitor. Er hemmt die FGF-FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung irreversibel. Daten zur Wirksamkeit von Futibatinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms

Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
FOENIX-CCA2 Goyal et al. [6]	Zweitlinie, FGFR-mut	-	Futibatinib	103	41,7 ⁶	9,0	20,0
Indirekter Vergleich: FOENIX-CCA2 FIGHT-202	Zweitlinie, FGFR-mut	Pemigatinib	Futibatinib	108	35,5 vs 41,7	6,9 vs 9,0	17,5 vs 20,0

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten;

⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Futibatinib von der EMA im Juli 2023 zugelassen. Die FDA hatte Futibatinib im September 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Futibatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist FOENIX-CCA2, eine offene, einarmige Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom mit verschiedenen *FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten waren.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 29. Mai 2021.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

Im Dossier vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse von Futibatinib mit Pemigatinib auf der Basis der Zulassungsstudie FIGHT202 [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 20 Monaten, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, sie lag bei 9,0 Monaten. Im indirekten Vergleich liegt der Median etwas höher als unter Pemigatinib. Die objektive Remissionsrate lag bei 41,7%, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in FOENIX-CCA2 mittels der validierten Fragebögen EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Letzterer wurde nur bei Pat. in den USA, GB, Italien, Deutschland und Korea eingesetzt.

In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline bei den Symptomen Appetitverlust und Dyspnoe sowie eine Verschlechterung bei Obstipation, Diarrhoe und Schmerzen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Futibatinib bei 57% der Pat. auf; bei der weit überwiegenden Mehrheit war dies eine Hyperphosphatämie. Die Rate an symptomatischen Grad 3 (höchster CTCAE-Grad)-Nebenwirkungen betrug maximal 6% (jeweils Fatigue und Stomatitis) Eine übersichtliche Zusammenstellung bietet die Primärpublikation [6], siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms

Event	All Patients (N=103)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)				
Any adverse event	102 (99)	8 (8)	35 (34)	58 (56)	1 (1)
Hyperphosphatemia	88 (85)	10 (10)	47 (46)	31 (30)	0
Alopecia	34 (33)	26 (25)	8 (8)	0	0
Dry mouth	31 (30)	28 (27)	3 (3)	0	0
Diarrhea	29 (28)	21 (20)	8 (8)	0	0
Dry skin	28 (27)	22 (21)	6 (6)	0	0
Fatigue	26 (25)	15 (15)	5 (5)	6 (6)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	22 (21)	3 (3)	14 (14)	5 (5)	0
Stomatitis	21 (20)	10 (10)	5 (5)	6 (6)	0
Dysgeusia	19 (18)	12 (12)	7 (7)	0	0
Increased aspartate aminotransferase level	19 (18)	11 (11)	1 (1)	7 (7)	0
Dry eye	18 (17)	14 (14)	3 (3)	1 (1)	0
Constipation	17 (17)	12 (12)	5 (5)	0	0
Nail disorder	16 (16)	9 (9)	7 (7)	0	0
Onycholysis	16 (16)	8 (8)	8 (8)	0	0
Increased alanine aminotransferase level	15 (15)	5 (5)	5 (5)	4 (4)	1 (1)
Nail discoloration	14 (14)	12 (12)	2 (2)	0	0
Onychomadesis	14 (14)	6 (6)	7 (7)	1 (1)	0
Decreased appetite	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0	0
Myalgia	12 (12)	9 (9)	3 (3)	0	0
Nausea	12 (12)	7 (7)	3 (3)	2 (2)	0
Arthralgia	10 (10)	9 (9)	1 (1)	0	0
Muscle spasms	10 (10)	8 (8)	1 (1)	1 (1)	0

* No grade 5 treatment-related adverse events were reported.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 2%. Die Raten von Therapieunterbrechungen lag bei 50%, die Rate an Dosisreduktionen bei 54%.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA beschränkt sich im Wesentlichen auf den fehlenden direkten Vergleich mit Pemi-gatinib. Der Bericht wurde ohne Beteiligung ausgewiesener Experten und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Futibatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical

Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 für Futibatinib

3

6. Kombinationstherapie

Die Therapie mit Futibatinib wird regelhaft als Mono- und nicht als Kombinationstherapie eingesetzt.

7. Diskussion

Das metastasierte Cholangiokarzinom gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren und ist - insbesondere nach Versagen einer Standard-Chemoimmuntherapie - mit einer sehr kurzen Überlebenszeit assoziiert. Futibatinib reiht sich in das Armamentarium der rasch zunehmenden Zahl von Arzneimitteln für diese Erkrankung ein.

Ein besonderer Stellenwert kommt dem Einsatz von Arzneimittel zu, die einen zielgerichteten, molekularpathologischen Ansatz verfolgen. FGFR-Inhibitoren, für Pat. mit FGFR-Genfusionen und –rearrangements, sind eine molekularpathologisch definierte Gruppe, bei denen diese Substanzgruppe aktiv ist. Der selektive, irreversible FGFR-Inhibitor Futibatinib hemmt alle 4 Isoformen von FGFR

Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:

Prognose der Erkrankung:

Die 5-Jahres Überlebensrate bei Cholangiokarzinom beträgt lediglich etwa 10%; die mediane Überlebenszeit liegt auch in den unten angeführten rezenten großen Phase-III-Studien, welche den aktuellen 1-st-line-Standard der Kombination einer Chemo-Immuntherapie definiert haben, bei unter 13 Monaten (TOPAZ-1 und Keynote-966) [8, 9]

Aus der detaillierten Analyse dieser Phase III-Studien, die alle eine molekulare Testung vorgenommen haben, sowie aus den molekular-pathologisch-epidemiologischen Daten wird der hohe ungedeckte Bedarf nach zielgerichteten Therapien für die zum Teil kleinen molekularen Subgruppen klar. Aufgrund der Seltenheit der FGFR-Genfusionen und –translokationen (Rearrangements) sind randomisierte Studien kaum durchführbar, somit müssen die vorliegenden Daten aus einarmigen Studien - wie der FOENIC CCA2-Studie für Futibatinib oder der Fight-202-Studie für Pemigatinib erhoben werden. Diese Einschätzung erfolgt auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer suffizienten Behandlung und schneller Verfügbarkeit der Substanzen und vor allem auch in Anbetracht des Fehlens einer suffizienten Alternative: Die ABC-06 Studie, welche den Standard einer 2nd-line Chemotherapie (FOLFOX) etabliert hat, zeigt in Bezug auf das Gesamtüberleben eine (statistisch signifikante) Verlängerung von 5.3 Monate (beste Supportivtherapie) auf gerade einmal 6,2 Monate. Dies offenbart den hohen ungedeckten Bedarf bei der Verfügbarkeit einer suffizienten Behandlung, der nun teilweise, in kleinen molekularpathologisch definierten Subgruppen mit molekularen Alterationen, zumindest zu Teil gedeckt werden kann.

FGFR-2 Fusionen/Rearrangements sind neue Targets für eine zielgerichtete molekulare Therapie. Nur durch eine präzise prätherapeutische Analytik können sie detektiert werden. Aufgrund insuffizienter Testung werden solche genetischen Aberrationen jedoch häufig nicht identifiziert.

Vergleich mit Pemigatinib

Futibatinib ist nach Pemigatinib der zweite zugelassene, gezielte Inhibitor in dieser Indikation, weitere Substanzen werden in klinischen Studien getestet. Die Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit *in vitro*, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Futibatinib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms [6]

FGFR2 Mutation	Kinase Domain Region	Factor Change in IC ₅₀ vs. Wild-Type FGFR2			
		Futibatinib	Pemigatinib	Infigratinib	Erdafitinib
Wild-type	—	1	1	1	1
N550D	Regulatory triad	2	102	81	10
N550K	Regulatory triad	8	164	68	13
V563L	—	3	5	14	1
V565I	Gatekeeper	4	42	>236	1
V565L	Gatekeeper	44	335	>236	23
E566A	Regulatory triad	3	8	12	1
E566G	Regulatory triad	2	6	10	1
K642I	Regulatory triad	2	20	15	22
K642R	Regulatory triad	2	7	16	1
K660M	Activation loop	5	23	63	19

Der IC₅₀-Wert gibt die Konzentration eines Inhibitors an, die nötig ist, um die Zielalteration, in diesem Fall eine FGFR2- Fusion (allgemein: Targets) *in vitro* zu 50% blockieren. Alleine anhand der unterschiedlichen Werte lässt sich der postulierte Nutzen der Substanz im Vergleich (zu bspw. Pemigatinib) bei der Resistenz- Gatekeeper- Alteration V565L oder I erkennen. Basierend auf diesen Werten diskutiert man aktuell, ob man im Falle eines intrahepatischen Gallengangskarzinom mit FGFR-Genfusion bzw. -Rearrangement zunächst eine Substanz mit geringerer Potenz an den Anfang der Therapie setzt (2nd line) und in der Sequenz nach Entwicklung einer der aufgeführten on-target-Resistenz dann Futibatinib appliziert, oder ob man mit der postuliert potenteren Substanz (Futibatinib) startet, ähnlich wie bei EGFR- oder ALK- Alterationen in der Indikation NSCLC. Die Vorgehensweise ist nicht geklärt.

Bei der zweckmäßige Vergleichstherapie (Pemigatinib) handelt es sich um einen selektiven reversiblen FGFRi, während Futibatinib eine selektiv kovalent irreversibler FGFR-Inhibitor ist, der auch eine robuste Inhibition der FGFR2-Kinasedomäne darstellt, wenn ein ATP-kompetitiver reversibler FGFRi-Inhibitor (wie die in Abb. 1 aufgeführten Substanzen Pemigatinib oder Infigratinib), rein pharmakologisch keine Wirkpotenz mehr ausüben können. Futibatinib ist zudem weniger anfällig für On-Target-Resistenzmutationen.

Weitere FGFR-Inhibitoren

Der Hersteller der Substanz Infigratinib (Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd) hatte bereits 2022 den Antrag auf Zulassung bei der EMA zurückgezogen.

Die Substanz Erdafitinib erhielt im Juli 2024 eine positive CHMP-Stellungnahme für Erwachsene mit metastasiertem Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration. Erdafitinib ist ein Pan-Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Inhibitor, der für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit empfänglichen FGFR3/2-Veränderungen (FGFR3 Mutation oder FGFR2/3 Fusion) gem. FDA zugelassen ist [10]. In der Pan-Tumor-Studie RAGNAR zeigte die Substanz auch durchaus Wirksamkeit bei Cholangiokarzinomen, ist aber nicht in der Indikation zugelassen und somit auch nicht zum Vergleich heranzuziehen [11].

Dosierung

Therapieunterbrechungen und Reduktionen der Dosierung waren bei Futibatinib häufig. Eine engmaschige Überwachung der Pat. und ggf. Anpassung der Dosis ist erforderlich. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Langzeitverlauf im Vergleich zur Primäranalyse festgestellt [11]. Produktinformation Lytogobi®; www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lytgobiepar-medicine-overview_de.pdf (Letzter Zugriff: Mai 2024)

Positionierung im Therapie-Algorithmus

Die Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von Futibatinib oder von Pemigatinib in der Zweitlinientherapie. Voraussetzung ist die frühzeitige suffiziente Testung auf das Vorliegen von FGFR2-Genfusionen bzw. Rearrangements.

7. **Literatur**

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf) (awmf.org)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html>
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T et al.: Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 78:614-626, 2023. DOI: [10.1016/j.jhep.2022.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.030)
4. Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. Lancet 383:2168-2179, 2014. DOI:[10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0)
5. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:671-684, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1)
6. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med 388:228-239, 2023. DOI:[10.1056/NEJMoa2206834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206834)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Oh DY, He AR, Qin S et al., Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer, NEJM Evid 2022;1(8) DOI:[10.1056/EVIDoa2200015](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015)
9. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEY-NOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1853-1865. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)
10. Llorca Y, Matsubara N, Park SH et al.: Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 389:1961-1971, 2023. DOI:
11. Pant S, Schuler M, Iyer G et al.: Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 24:925-935, 2023. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00275-9)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Thorsten Götze (Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt) und Prof. Dr. Arndt Vogel (University of Toronto, Division of Gastroenterology and Hepatology, Toronto General Hospital Medical Oncology, Princess Margaret Cancer Centre Schwartz Reisman Liver Research Centre) erarbeitet.