

# Leitlinienreport S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 4.0 – August 2023  
AWMF-Registernummer: 032-0530L

## Leitlinienreport

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport</b> .....	<b>4</b>
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	4
1.2.	Herausgeber .....	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie.....	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie .....	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports .....	4
1.7.	Besonderer Hinweis .....	5
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie .....	5
1.9.	Abkürzungsverzeichnis .....	6
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie</b> .....	<b>7</b>
2.1.	Adressaten.....	7
2.2.	Zielsetzung .....	7
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	7
<b>3.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b> .....	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung</b> .....	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b> .....	<b>11</b>
5.1.	Verwendung von existierenden Leitlinien.....	11
5.1.1.	Verwendete Empfehlungen aus der EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom .....	11
5.2.	Systematische Recherchen.....	11
5.2.1.	Externe Literaturrecherche .....	11
5.2.2.	Eingeschlossene Studientypen .....	11
5.3.	Schemata der Evidenzklassifikation .....	13
5.3.1.	Evidenzgraduierung nach Oxford CEBM .....	13
5.3.2.	Evidenzbewertung nach GRADE .....	15
5.4.	Evidenztabellen.....	16
5.4.1.	PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom.....	16
5.4.2.	PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen .....	18

5.5.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	19
5.5.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	19
5.5.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades .....	19
5.5.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz .....	20
<b>6.</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung .....</b>	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....</b>	<b>37</b>
<b>9.</b>	<b>Änderung der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung .....</b>	<b>39</b>
<b>10.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>43</b>
<b>11.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>44</b>
<b>12.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>45</b>
12.1.	Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	45
12.2.	Evidenztabellen nach GRADE .....	65
12.2.1.	Durvalumab und Tremelimumab – HIMALAYA–Studie .....	65
12.2.2.	Gemcitabin, Cisplatin und Durvalumab – TOPAZ–Studie .....	69
12.2.3.	Pembrolizumab bei MSI high–Tumoren –Keynote 158 .....	72
12.2.4.	Ivosidenib bei IDH1–mutierten Tumoren – ClarIDHy–Studie.....	77
<b>13.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>81</b>

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertreter Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. Sabrina Groß

Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Stiftung Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie



## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie

c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer

Karzinome, Leitlinienreport 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL,

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>

(Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

## 1.7. Besonderer Hinweis

In diesem Leitlinienreport wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

## 1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/>)
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



iOS App



Android App



## 1.9. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACG	American College of Gastroenterology
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSG	British Society of Gastroenterology
CCA	Cholangiokarzinom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LA	Leitlinienadaptation
LoE	Level of Evidence
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression Free Survival
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Overall Survival
RFA	Radiofrequenzablation
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SR	Systematische Recherche
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation

## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliären Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Die Leitlinie dient zur Information für Allgemeinmediziner\*innen und übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen).

Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation der Patienten und mit diesen gemeinsam, die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

### 2.2. Zielsetzung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierte hepatobiliäre Tumore ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

### 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, maximal aber 12 Monate gültig (August 2024). Bei dringendem Änderungsbedarf zwischen den jährlichen Updates werden diese im Rahmen von Amendments durchgeführt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

[hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de)

### 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion 4.01 aufgeführt.

### 4. Fragestellungen und Gliederung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Als Ausgangspunkt für die weitere Leitlinienerstellung dient die Gliederung der im Juni 2022 publizierten Leitlinie. Ebenso wurden die vorhandenen Schlüsselfragen im interdisziplinären Konsensus auf dem ersten Arbeitstreffen (Kick-off-Meeting) erneut diskutiert und hinsichtlich inhaltlicher Änderungen überprüft.

Folgende Gliederung bestand bereits im Rahmen der letzten Leitlinie:

I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik

II.II. Bildgebende Diagnostik (beim hepatozellulären Karzinom)/ Bildgebende und endoskopische Diagnostik (bei den biliären Karzinomen)

III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren

III.II. Systemtherapie

IV. Supportivtherapie (ein gemeinsames Kapitel für beide Tumorerkrankungen)

Zusätzlich wurde beim ersten Arbeitstreffen festgelegt, auf welcher Grundlage (De-Novo-Recherche, Leitlinienadaptation oder Expertenkonsens) die Schlüsselfragen beantwortet werden sollten. Im Folgenden sind die Schlüsselfragen zu den Themengebieten des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome tabellarisch aufgeführt.

**Tabelle 2: Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom**

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?			x
	Welche prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gibt es, um das Risiko der HCC-Entstehung zu reduzieren und bei wem sollen diese durchgeführt werden?		x	x
	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?			x
II.I.	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?			x
	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und wie muss ein Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?			x
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?			x
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?			x



AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
II.II.	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?	x		
	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?			
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?			X
	Welches der bestehenden Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?			
III.I.	Wann ist eine Operation bei einem Patienten mit HCC indiziert, wie wird diese durchgeführt, wie soll die Nachsorge erfolgen?			
	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll? Wie ist die Indikationsstellung?			
	Ist eine neoadjuvante Therapie sinnvoll? Soll ein Downstaging erfolgen? Wie erfolgt die Bridging-Therapie?			
	Wie erfolgt die Nachsorge?			
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?			x
	Wann ist eine Radiofrequenzablation sinnvoll? Wie soll diese durchgeführt werden und wie soll die Nachsorge erfolgen?			
	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?			
	Wann ist die transarterielle Radioembolisation (TARE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?			
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?	x		
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden?			X
	Welche medikamentösen Tumorthapien gibt es? Welches ist die first line Therapie, welche weiterführenden Therapien gibt es und wann sind diese indiziert?	X		
	Gibt es spezielle klinische oder molekulare Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität bei den verfügbaren Systemtherapien?			X
	Wie sollten Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden (Intervalle, RECIST, mRECIST, iRECIST)?			
IV.	Welchen Einfluss haben die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose des HCCs?			X
	Welchen Einfluss haben patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung, Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen?			X
	Wie soll die Erfassung der Lebensqualität erfolgen?			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

Tabelle 3: Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (CCAs, Gallenblasenkarzinome, Papillenkarzinome)?			X
	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der Entstehung biliärer Karzinome durch Vorsorge bzw. therapeutische Maßnahmen zu reduzieren?			X
II.I.	Wie müssen biliäre Karzinome typisiert werden? Welches Stagingssystem soll verwendet werden?			X
	Welche zytologischen und histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines CCA und eines Gallenblasenkarzinoms und wie müssen Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?			X
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik der biliären Karzinome sinnvoll?			x
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?			X
II.II.	Welche bildgebenden und/oder endoskopischen Untersuchungen müssen zum Staging und zur Diagnose eines biliären Karzinoms durchgeführt werden?			X
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?			X
III.I.	Welche operativen Therapiemöglichkeiten inklusive der Transplantation gibt es für CCA und Gallenblasenkarzinome? Welche Indikationen gibt es? Wie erfolgt die Durchführung?			x
	Wann soll eine präoperative biliäre Drainage erfolgen?			X
	Welche endoskopischen oder interventionellen Verfahren zur lokoregionären Therapie gibt es und wann sind diese indiziert, z.B. RFA, Photodynamische Therapie?			X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung)?			X
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= Resektion, Ablation)?			X
	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden?			X
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden? Welches sind die Erst- und Zweitlinientherapien? Gibt es klinische oder molekulare Subgruppen?	X		
	Wie sollen Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden?			X
IV.	Welchen Einfluss haben die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose der biliären Karzinome?			X
	Wie lässt sich Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung behandeln?			X
	Wie kann Lebensqualität erfasst werden?			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Verwendung von existierenden Leitlinien

Bei diesem Update wurde nach der letzten umfassenden systematischen Recherche keine erneute systematische Suche zur Identifikation von anderen Leitlinien nach Rücksprache mit dem Leitlinienprogramm Onkologie und der AWMF durchgeführt. Genutzt wurden für diese Leitlinie vor allem Querschnittsleitlinien der DKG, z.B. die S3-Leitlinie zur Palliativmedizin. Aber auch auf andere S3-Leitlinien der AWMF wie z.B. die S3-Leitlinie zu HBV wurde zurückgegriffen.

#### 5.1.1. Verwendete Empfehlungen aus der EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom

In der S3-Leitlinie, die umfassend überarbeitet und im Juni 2021 publiziert wurde, wurde auch auf die EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom zurückgegriffen. Die detaillierte Aufarbeitung der EASL-Leitlinie mit Evidenztabelle finden Sie im Leitlinienreport Version 2.0, der ebenfalls im Juni 2021 publiziert wurde.

### 5.2. Systematische Recherchen

#### 5.2.1. Externe Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde durch die Firma Clinical Guideline Services (CGS) (Dr. S. Steubesand, Dr. P. Freudenberger) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in ein Online-Portal eingespeist und die Literatur wurde den Mandatsträgern zugänglich gemacht. Die gefundene und gescreente Literatur wurde identifiziert, bewertet und Mitgliedern der Leitliniengruppe als Grundlage für die Formulierungen von Empfehlungen zur Verfügung gestellt. Die spezifischen Suchstrategien erfolgten themenbezogen und wurden zusammen mit dem Recherchezeitraum den Evidenztabelle zu den einzelnen Themen vorangestellt. Das ausführliche Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Evidenzbericht.

#### 5.2.2. Eingeschlossene Studientypen

Zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen wurde grundsätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien oder systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht. Die Endpunkte unterschieden sich je nach Fragestellung und sind den einzelnen PICO-Fragen beigefügt. Wenn orientierende Vorrecherchen ergaben, dass bei den einzelnen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren keine oder nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zu der fokussierten Fragestellung vorlagen, wurde im nächsten Schritt nach prospektiven Kohortenstudien gesucht. Auch retrospektive Kohortenstudien wurden in Einzelfällen miteinbezogen. Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt.

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen Oktober 2022 und Dezember 2022 statt. Die in den Recherchen identifizierte Literatur wurde durch Mitarbeitende des beauftragten Unternehmens Clinical Guideline Services GmbH, Herrn Prof. M. Bitzer (Koordinator), sowie Fr. Dr. S. Groß einem Abstract- und Volltextscreening unterzogen. Die ausgewählten Publikationen wurden

im Volltext angefordert und nach erneuter Sichtung und Kommentierung eingeschlossen. Die für Statements und Empfehlungen verwendeten Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert. Die formal methodische Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (LoE) 2011 oder nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [1]. Je nach Studientyp und Fragestellung erfolgte die Bewertung durch Mitarbeitende des beauftragten Unternehmens Clinical Guideline Services GmbH nach Oxford 2011 oder durch die DKG (Hr. Wenzel und Fr. Kirsch) nach GRADE. Das detaillierte Vorgehen zu den Recherchen und den Bewertungen nach Oxford 2011 entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Evidenzbericht.

## 5.3. Schemata der Evidenzklassifikation

### 5.3.1. Evidenzgraduierung nach Oxford CEBM

Der überwiegende Teil der kritischen Literaturbewertung erfolgte mit dem in Tabelle 4 dargestellten Schema.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)[2]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
<b>Wie verbreitet ist das Problem?</b>	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
<b>Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau?</b> (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
<b>Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden?</b> (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität!***	Nicht anwendbar
<b>Hilft dieses Vorgehen?</b> (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie***	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
<b>Was sind häufige Nebenwirkungen?</b> (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>1</sup> . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
<b>Was sind seltene Nebenwirkungen?</b> (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien				
<b>Ist dieser Früh-erkennungs-Test sinnvoll?</b> (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		
<p>* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.</p> <p>** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.</p> <p>***Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.</p> <p>1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <a href="http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims">http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims</a>.</p> <p>2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.</p> <p>3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.</p> <p>4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.</p>					

### 5.3.2. Evidenzbewertung nach GRADE

Die Endpunktbezogene Evidenzbewertung nach GRADE wurde für randomisierte Studien zur medikamentösen Therapie verwendet.

Pro von der Leitliniengruppe priorisiertem Endpunkt wird bei GRADE für den vorliegenden Evidenzkörper das Biasrisiko der Studien, die Heterogenität, die Indirektheit, die Präzision der Effektschätzer sowie ggf. der Publikationsbias bewertet und die Aussagesicherheit als hoch, moderat, gering oder sehr gering bewertet. Die Gesamtqualität der Evidenz zu einer Fragestellung richtet sich nach dem am niedrigsten bewerteten Endpunkt.

## 5.4. Evidenztabellen

Im Folgenden werden jeweils die PICO-Fragen zu den einzelnen Themenkomplexen dargestellt. Da die Literaturrecherche durch die Firma CGS durchgeführt wurde, sind die Evidenztabellen in einem separaten Evidenzbericht veröffentlicht (siehe Kapitel 1.8). Es konnten einige Publikationen, bei denen bereits ein IQWiG-Verfahren begonnen wurde, durch das OL-Office der DKG (Herrn Wenzel und Frau Kirsch) mittels GRADE bewertet werden. Dies wurde für Publikationen aus dem Themenfeld der Systemtherapie durchgeführt. Während die Ergebnisse der Recherche zum Thema Strahlentherapie und Diagnostik beim HCC mittels Oxford 2011 durch Clinical Guideline Service bewertet wurde. Die Evidenztabellen der nach GRADE bewerteten Publikationen sind angefügt (siehe Kapitel 12.2 auf Seite 65).

Es werden im Folgenden nur die PICO-Fragen und Literaturrecherche zu der aktuellen Updaterecherche dargestellt. Die systematische Recherche aus nicht erneuerten Empfehlungen finden Sie in den Leitlinienreporten 2.0 und 3.0 publiziert im Juni 2021/Juni 2022, sowie im Evidenzbericht der Firma CGS ebenfalls publiziert im Juni 2021/Juni 2022. Alle Dokumente können im Leitlinienarchiv unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> eingesehen werden.

### 5.4.1. PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

Tabelle 5: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2019- 30.06.2021

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden



### 5.4.1.1. PICO-Frage zum Themenkomplex der bildgebenden Diagnostik beim Hepatozellulären Karzinom

Tabelle 6: PICO-Frage HCC Diagnostik - Updaterecherche

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Welche Untersuchungsmethoden sollen bei Patienten mit V.a. HCC zur Sicherung der Diagnose angewendet werden?	Patienten mit Leberzirrhose und V.a. HCC	CT CEUS	MRT	Diagnostische Sensitivität und Spezifität nach histologischer Aufarbeitung,  Maximale Ausdehnung des Tumors

### 5.4.1.2. PICO-Frage zum Themenkomplex der Bestrahlung beim Hepatozellulären Karzinom

Tabelle 7: PICO-Frage Bestrahlung - Neue Recherche

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit einem auf die Leber beschränkten lokal fortgeschrittenen Tumor von einer SBRT?	Patienten mit einem auf die Leber beschränkten HCC, lokal fortgeschritten	SBRT	Andere Intervention (TACE, RFA, TARE)	Overall survival Progression free survival Adverse Events Time to Progression Quality of Life

### 5.4.1.3. PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie bei HCC/CCA-Mischtumoren und beim fibrolamellären HCC

Tabelle 8: PICO-Frage HCC/CCA-Mischtumoren und fibrolamelläres HCC

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit einem Misch tumor oder fibrolamellären HCC?	Mischtumore (HCC/CCA) Fibrolamelläres HCC	Systemtherapie Letrozol Everolimus Immuntherapie Tyrosinkinaseinhibitor Platinbasierte Chemotherapie	Keine Therapie, andere Systemtherapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of life Time to Progression

#### 5.4.1.4. PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie beim Hepatozellulären Karzinom

Tabelle 9: PICO-Frage HCC Systemtherapie - Updaterecherche

Frage	Population	Intervention	Alternativ- maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem HCC?	Patienten mit fortgeschrittenem HCC	Atezolizumab, Bevacizumab  Durvalumab, Tremelimumab  Sorafenib  Lenvatinib  Regorafenib  Cabozantinib  Ramucirumab  PD1-Inhibitoren  CTLA4-Inhibitoren	Keine Therapie oder gegen Sorafenib/ andere Therapien	Overall survival  Progression free survival  Adverse Events  Quality of life  Time to Progression

#### 5.4.2. PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

Tabelle 10: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom oder mit V.a. cholangiozelluläres Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2019- 30.06.2021

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

### 5.4.2.1. PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie bei den biliären Karzinomen

Tabelle 11: PICO-Frage CCA Systemtherapie - Updaterecherche

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem biliären Karzinom?	Intrahepatisch, perihiläre, distales CCA Gallenblasenkarzinom	Durvalumab FGFR-Inhibitoren Pemigatinib Gemcitabin Cisplatin Capecitabine Ivosidenib	Keine Therapie, andere Systemtherapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Time to Progression Quality of Life

## 5.5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 5.5.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [3]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Langversion) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 13 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 12), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 12: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

### 5.5.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe 5.5.3), d.h. ein

hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz der Studienergebnisse**  
Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.
- **Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken**  
Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.
- **Nutzen-Risiko-Verhältnis**  
Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.
- **Ethische Verpflichtungen**  
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.  
Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.
- **Patientenpräferenzen**  
Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.
- **Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung**  
Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

### 5.5.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Bei dem jährlichen Update 2023 im Rahmen des Living Guideline-Prozesses wurden zunächst durch die Arbeitsgruppen die bestehenden Empfehlungen und Hintergrundtexte auf Änderungen überprüft. Zusätzlich wurden die Rückmeldungen aus der Konsultationsphase der Leitlinie in diese Bearbeitung mit einbezogen. Anschließend wurden die Vorschläge, die durch die Arbeitsgruppen erarbeitet worden waren, mittels DELPHI-Verfahren abgestimmt. Dieses erfolgte online und enthielt die Abstimmöglichkeiten „Zustimmung“, „Ablehnung“ und „Enthaltung“, zusätzlich wurde um einen Alternativvorschlag gebeten. Empfehlungen, die hierbei eine Zustimmung > 95% erhalten haben und bei denen keine inhaltlichen Kommentare vorlagen, wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse des DELPHI-Verfahrens auf der Video-Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation von Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Dr. Markus Follmann (OL-Office) am 13.02.2023 konsentiert. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Reihendiskussion,

Abstimmung der Empfehlung und ggf. Alternativvorschlägen, bei fehlendem Konsens erneute Diskussion. Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens erreicht werden.

Bei einer Empfehlung zur Behandlung von IDH1-mutierten Patienten mit biliären Karzinomen wurde dieses Konzept verlassen, da nach der Konsensuskonferenz die geplante Zulassung von Ivosidenib bekannt wurde. Bei der Recherche zur Systemtherapie wurde die entsprechende Zulassungsstudie gefunden, jedoch bei fehlender Zulassung zunächst ausgeschlossen. Nach positivem Votum der Europäischen Arzneimittelagentur, wurde dann die Empfehlung erstellt und im DELPHI-Verfahren konsentiert.

Bei allen Konsensusverfahren (DELPHI, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75% der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

**Tabelle 13: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [4].

Da sich im Rahmen des Updates weder Änderungen der Empfehlungen ergeben hatten, bei denen Qualitätsindikatoren abgeleitet wurden, noch neue Empfehlungen eingebracht wurden, bei denen Qualitätsindikatoren abgeleitet wurden, wurde auf eine erneute Diskussion der Qualitätsindikatoren verzichtet. Die Ableitung der Qualitätsindikatoren aus der Leitlinie von 2021 finden Sie im Leitlinienreport Version 2.0 (publiziert im Juni 2021).

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL-Office und die AWMF. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren eingeleitet und die formale Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die Langversion und der Leitlinienreport wurden zu diesem Zweck für 4 Wochen (vom 12.06.2023-09.07.2023) online auf den Websites des OL, der AWMF sowie der DGVS eingestellt und konnten unter Verwendung eines Kommentierungsbogens kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 29 Kommentare von 7 Personen oder Organisationen ein. Davon bezogen sich keine inhaltlichen Kommentare auf die Empfehlungen. 20 Kommentare bezogen sich auf Aspekte in den Hintergrundtexten und 9 Kommentare betrafen ausschließlich redaktionelle Aspekte. Es sind keine Kommentare zum Leitlinienreport eingegangen. Die Kommentare wurden zunächst von den Koordinatoren gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und im Umlaufverfahren konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können folgender Tabelle entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 14: Kommentare zu Hintergrundtexten

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
1	4	4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	Die Ansprechraten zwischen der Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin + Durvalumab und der Zweifachtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin unterscheiden sich mit 26,7 % [736], bzw. 26,1 % [737], nicht.	Änderung der Referenz (736): Falsche Referenz für TOPAZ-1, muss <a href="https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2200015">https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2200015</a> heißen. Die genannte Referenz verlinkt zu der MEDITREME Studie.	Falsche Referenz für TOPAZ-1, richtige Referenz: <a href="https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2200015">https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2200015</a>	Korrektur der Referenz
2	4	4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren	Die Ansprechraten zwischen der Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin + Durvalumab und der Zweifachtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin unterscheiden sich mit 26,7 % [736], bzw. 26,1 % [737], nicht.	Ergänzung des Abschnitts: Die ORR von 26,7 % in der TOPAZ-1 Studie bezieht sich auf die gesamte Kohorte (rezidivierende und metastasierte biliäre Tumore). Die Rate des Ansprechens bei rezidivierenden Tumoren ist 37,3 %.	Biliäre Tumore sind eine heterogene Tumorentität, der Krankheitsstatus kann das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen. Die im Text beschriebene ORR von 26,7 % in der TOPAZ-1 Studie bezieht sich auf die gesamte Kohorte (rezidivierende und metastasierte biliäre Tumore). In der TOPAZ-1 Studie war das Therapieansprechen bei rezidivierenden Tumoren höher, nämlich 37,3 %. Referenz <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.086">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.086</a>	In dem als Referenz gelieferten Abstract (keine Vollpublikation) ist folgendes beschrieben: „Percentage of responders with a DoR of at least 9 and 12 months was numerically higher with durvalumab versus placebo for both initially unresectable (9-

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
						month, 21.5% vs 20.3%; 12-month, 16.7% vs 10.7%) and recurrent (9 months, 58.8% vs 38.1%; 12 months, 48.1% vs 25.4%) disease." Diese Daten werden im Rahmen des Updates 2024 von der zuständigen AG diskutiert und insbesondere nach einer Vollpublikation ggf. berücksichtigt.
3	4	4.5.4.1 Erstlinientherapie	Die Placebo-kontrollierte Topaz-01 Studie zeigt eine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben von Durvalumab (anti PD-L1 Antikörper) + Gemcitabine + Cisplatin (D + Gem/Cis) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Gemcitabin +	Änderung der Referenz (736): Falsche Referenz für TOPAZ-1, muss <a href="https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015">https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015</a> heißen. Die genannte Referenz verlinkt zu der MEDITREME Studie.	Falsche Referenz für TOPAZ-1, richtige Referenz: <a href="https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015">https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015</a>	Korrektur der Referenz



Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
			Cisplatin (Gem/Cis) [736].			
4	4	4.5.4.1 Erstlinientherapie	Das mediane Gesamtüberleben war mit 12,8 vs. 11,5 Monate nur moderat besser, allerdings separieren sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zunehmend, so dass die Überlebensraten nach 12 Monaten sich mit 54 % vs. 48 % und nach 24 Monaten mit 25 % vs. 10 % zugunsten der Kombination mit Durvalumab unterschieden.	Ergänzung des Abschnitts: Mit der zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten verbesserte sich der OS-Vorteil durch den Zusatz von Durvalumab zu GemCis numerisch: Verbesserung der HR (95% KI) auf 0,76 (0,64; 0,91) von 0,80 (0,66; 0,97), mit einem medianen Gesamtüberleben von 12,9 vs. 11,3 Monaten.	Es existieren OS-Update Daten aus der TOPAZ-1 Studie, die die vorherigen Daten unterstützen und deshalb erwähnt werden sollten.  Referenz: Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC); <i>Annals of Oncology</i> (2022) 33 (suppl_7): S19-S26. 10.1016/annonc/annonc1036	Diese Daten werden nach Vollpublikation im Rahmen des nächsten Updates berücksichtigt.
5	5	3.5.2 Medikamentöse Erstlinie	Einschlusskriterien waren u.a. Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0-1,	Einschlusskriterien waren u.a. Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0-1, keine Episode mit hepatischer Enzephalopathie innerhalb der letzten 12 Monate	Laut aktuellem/finalem HIMALAYA-Protokoll ( <i>Final HIMALAYA clinical study protocol</i> ) ist die angegebene Dauer 6 Monate	Korrektur der Dauer von 12 auf 6 Monate

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
		n-Therapie des HCC  S. 94	keine Episode mit hepatischer Enzephalopathie innerhalb der letzten 12 Monate oder Notwendigkeit einer Therapie zur Prophylaxe bzw. Kontrolle einer Enzephalopathie, keine Paracentese zur Kontrolle von Asites innerhalb <b>6 Wochen</b> vor Erstgabe.	oder Notwendigkeit einer Therapie zur Prophylaxe bzw. Kontrolle einer Enzephalopathie, keine Paracentese zur Kontrolle von Asites innerhalb <b>6 Monaten</b> vor Erstgabe.	Quelle: Abou-Alfa Ghassan K., et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1:EVIDoa2100070. URL: : Protokoll Version 7.0 enthalten in Supplementary Material: evidoa2100070_protocol.pdf (S. 298, Exclusion Criteria, Punkt 12)  Im Originalprotokoll (Version 1.0) waren noch 6 Wochen angegeben, jedoch gab es Anpassungen im Laufe der Studie.	
6	5	3.5.2 Medikamentöse Erstlinietherapie des HCC  S. 94	Die Kombinationstherapie D+T wurde in einer Phase III Studie mit den <b>drei Studienarmen D+T, D Monotherapie und Sorafenib</b> untersucht [370].	Die Kombinationstherapie D+T wurde in einer Phase III Studie mit den drei Studienarmen D+T, D Monotherapie und Sorafenib untersucht [370].  <b>Ein vierter Arm (T75+D) wurde nach einer vorgeplanten Analyse einer Phase-II-Studie geschlossen und wird daher nicht weiter aufgeführt.</b>	In der Studie gab es ursprünglich 4 Behandlungsarme.  T300+D, D Monotherapie, T75+D, Sorafenib  Der T75 + D-Arm wurde nach einer vorgeplanten Analyse einer Phase-II-Studie (Study22) geschlossen. Patienten, die in diesen Arm randomisiert wurden (N=153), konnten die Behandlung nach dem Schließen des Arms fortsetzen.  Ergebnisse aus diesem Arm werden teilweise in der Vollpublikation vorgestellt.  Quelle: Abou-Alfa Ghassan K., et al. Tremelimumab plus Durvalumab in	Korrektur der Studienbeschreibung

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
					Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1:EVIDoA2100070. URL: <a href="https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070">https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070</a>	
7	5	3.5.2 Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC S. 94	Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Thrombose im Pfortaderhauptstamm oder mit Blutungsereignissen im oberen GI-Trakt durch Varizen bzw. Ulcera innerhalb der letzten 12 Monate.	Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Thrombose im Pfortaderhauptstamm oder mit Blutungsereignissen im oberen GI-Trakt durch z.B. Varizen bzw. Ulcera innerhalb der letzten 12 Monate.	Varizen/Ulcera wurden beispielhaft für GI-Blutungen genannt, jedoch nicht ausschließlich.  Quelle: Abou-Alfa Ghassan K., et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1:EVIDoA2100070. URL:: Protokoll Version 7.0 enthalten in Supplementary Material: evidoa2100070_protocol.pdf (S. 298, Exclusion Criteria, Punkt 14)	Korrektur entsprechend Studienprotokoll
8	5	3.5.2 Medikamentöse Erstlinientherapie des HCC S. 94	Die Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten lagen für D+T bei 49 % bzw. 31 %, für D bei 48 % bzw. 25 % und für Sorafenib bei 42 % bzw. 20 %.	Die Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten lagen für D+T bei 49 % bzw. 31 %, für D bei 47 % bzw. 25 % und für Sorafenib bei 42 % bzw. 20 %.	Schreibfehler bei der Angabe der Überlebensrate nach 18 Monaten bei Durvalumab: 47% statt 48%  "Survival rates in the durvalumab arm were 47.4% (95% CI, 42.4 to 52.3) at 18 months"  Quelle: Abou-Alfa Ghassan K., et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1:EVIDoA2100070. URL: <a href="https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070">https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070</a>	Korrektur der Angabe der Überlebensrate entsprechend des Studienergebnisses Redaktionelle Änderung

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
9	5	3.5.8 Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie S. 107	Aktuell wurde mitgeteilt, dass die Studie ihren primären Endpunkt des rezidivfreien Überlebens erreicht hat (Pressemitteilung Genetec, 18.01.23). Weitere Daten zu dieser Studie sind bisher nicht berichtet worden.	Einfügen der IMbrave050 Studiendaten.	<p>Es liegen inzwischen bereits RFS-Daten zur IMbrave050-Studie vor, die im Rahmen des AACR 2023 vorgestellt wurde.</p> <p>Quelle: (s. E-Mail-Anhang)</p> <p>Die PRO-Daten wurden auf dem ASCO 2023 präsentiert.</p> <p>Quelle 1: Chow P et al., IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab + bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of disease recurrence following resection or ablation, Abstract CT003, AACR 2023 Orlando, FL</p> <p>Quelle 2: Kudo M et al., Efficacy, safety and patient reported outcomes (PROs) from the phase III IMbrave050 trial of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of disease recurrence following resection or ablation, Abstract 4002, ASCO 2023 Chicago</p>	Dieser Sachverhalt wird im Update 2024 Berücksichtigung finden, als Textmodifikation wurde folgende geringfügige Änderung eingefügt: "Aktuelle Daten der Kongresse AACR 2023 und ASCO 2023 zeigen, dass die Studie ihren primären Endpunkt des rezidivfreien Überlebens erreicht hat. Ergänzende Daten werden mit der Vollpublikation erwartet und sind zur Bearbeitung innerhalb des Leitlinienupdates 2024 vorgesehen."
10	5	3.5.2 Medikamentöse	PRO-Daten für die HIMALAYA-Studie wurden nicht aufgeführt.	Für die Messung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der QLQ-HCC18-	PRO Daten vom ASCO 2022 (s. E-Mail-Anhang)	Diese Daten sind während der Konsultationsphase auf dem ASCO 2023

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentier- te Entscheidung
		Erstlinie n- Therapi e des HCC S. 95		<p>Fragebogen der EORTC eingesetzt. Hierbei zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung („Time to Deterioration“, TTD) zugunsten von D+T vs. Sorafenib bzw. D Monotherapie vs. Sorafenib in Bezug auf die Lebensqualität von 7,5 vs. 5,7 Monaten (HR: 0,76 [95% CI: 0,61; 0,96]) bzw. von 7,4 vs. 5,7 Monaten (HR: 0,77 [95% CI: 0,62; 0,96]), auf die physische Funktion von 12,9 vs. 7,4 Monaten (HR: 0,68 [95% CI: 0,53; 0,87] bzw. von 14,1 vs. 7,4 Monaten (HR: 0,66 [95% CI: 0,51; 0,83]) und auf die Rollenfunktion von 9,3 Monaten vs. 7,1 Monaten (HR: 0,70 [95% CI: 0,55; 0,88] bzw. von 9,1 Monaten vs. 7,1 Monaten (HR: 0,75 [95% CI: 0,60; 0,94].</p> <p>Die TTD für die Symptome Fatigue, Appetitlosigkeit, abdominelle Schmerzen und Diarrhoe war für T+D und D Monotherapie länger als für Sorafenib. Die TTD bei den</p>	Quelle: Sangro B et al., Patient-reported outcomes from the Phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma, Abstract 4074, ASCO 2022 Chicago	vorgestellt worden. Eine Berücksichtigung ist für das Update 2024, insbesondere nach Erscheinen einer Vollpublikation, vorgesehen.

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
				<p>Symptomen Übelkeit und abdominelle Schwellung war bei T+D länger als bei Sorafenib. Es gab keine beträchtlichen Unterschiede zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Symptome Schulterschmerzen oder Ikterus.</p> <p>Eine Analyse von "patient-reported outcomes" (PRO) konnte keine klinisch bedeutsame Verschlechterung während der Behandlung in allen Behandlungsarmen zeigen für Lebensqualität, körperliche Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion. Jedoch war die Verschlechterung in den Scores für körperliche Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion numerisch im Sorafenib-Arm höher als im D+T- und D Monotherapie-Arm. Keine klinisch bedeutsame Verschlechterung wurde während der Behandlung in den D+T- und D Monotherapie-Armen beobachtet. Patienten im Sorafenib-Arm hatten eine klinisch bedeutsame Verschlechterung in den Appetitlosigkeit- und Diarrhoe-Scores. Zusätzlich war die Verschlechterung bei Fatigue,</p>		

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
				Übelkeit, Schulterschmerzen, abdominelle Schmerzen und abdominelle Schwellung im Sorafenib-Arm numerisch größer als im D+T- und D Monotherapie-Arm. [Quelle ASCO 2022]		
11	6	Kapitel 3.1	“Ein vereinfachter Algorithmus basierend auf Geschlecht, Alter, AFP und PIVKA-II (GAAD-Score), der auf einer automatisierten Laborstraße bestimmt werden kann, wird derzeit etabliert.”	Ein vereinfachter CE-gekennzeichneter Algorithmus basierend auf Geschlecht, Alter, AFP und PIVKA-II (GAAD-Score) ist auf einer automatisierten Laborstraße verfügbar.  Der GAAD-Score zeigt eine mit GALAD vergleichbare klinische Leistung <sup>1</sup> .	Die Formulierung “wird etabliert” suggeriert, dass der GAAD-Score nicht in Deutschland genutzt werden kann. Jedoch ist der Algorithmus bereits CE-gekennzeichnet und im deutschen Markt verfügbar. GALAD hingegen hat keine CE-Kennzeichnung und kann daher nur im Forschungskontext eingesetzt werden.  Die klinische Leistung von GAAD wurde in Studien mit der von GALAD verglichen und zeigte vergleichbare klinische Leistung. <sup>1</sup>  Referenzen:  1. Hou et al. "Tumor markers" <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)</i> , vol. 61, no. s1, 2023, pp. s2131-s2222. Poster 2089 <a href="https://doi.org/10.1515/cclm-2023-7064">https://doi.org/10.1515/cclm-2023-7064</a>	Die Daten werden nach Vorliegen einer Vollpublikation im Rahmen des nächsten Updates berücksichtigt und ggf. eingearbeitet.
12	6	Kapitel 3.1.	NASH / NAFLD ...	MASH / MASLD ...	Neue Nomenklatur  <a href="https://journals.lww.com/hep/Fulltext/9900/A_multi_society_Delphi_consensus_statement_on_new.488.aspx">https://journals.lww.com/hep/Fulltext/9900/A_multi_society_Delphi_consensus_statement_on_new.488.aspx</a>	Die Änderung der Nomenklatur wird Berücksichtigung im Update 2024 finden.

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
13	6	Kapitel 3.5.	Die Studien unterschieden sich geringfügig in den Ein- und Ausschlusskriterien.	Die Studien unterschieden sich geringfügig in den Ein- und Ausschlusskriterien. Ein relevanter Unterschied ist aber der Ausschluss von Vp4-Patienten in der HIMALAYA Studie mit D+T.	Der Ausschluss von Vp4 Patienten führte in der HIMALAYA Studie zu keinen Blutungsereignissen auch nicht im Sorafenib Arm. S. 94	Keine Änderung bei als fehlend eingeschätzter Relevanz für diesen Hintergrundtext.
14	6		Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Thrombose im Pfortaderhauptstamm oder mit Blutungsereignissen im oberen GI-Trakt durch Varizen bzw. Ulcera innerhalb der letzten 12 Monate. Bei Blutungsanamnese oder bei einem klinisch als hoch eingeschätzten Risiko für das Vorliegen von Varizen wurde eine adäquate	Ausgeschlossen wurden Vp4 Patienten.  Und/oder mit Blutungsereignissen im oberen GI-Trakt durch Varizen bzw. Ulcera innerhalb der letzten 12 Monate. Bei Blutungsanamnese oder bei einem klinisch als hoch eingeschätzten Risiko für das Vorliegen von Varizen wurde eine adäquate Therapie von Ösophagusvarizen vor Therapiebeginn gefordert.	Der Ausschluss von Vp4 Patienten führte in der HIMALAYA Studie zu keinen Blutungsereignissen im Sorafenib-Arm. Dieses steht im Widerspruch zu anderen Studienergebnissen und könnte zu der falschen Annahme führen, dass bei Patienten mit Varizen und Child-Pugh-Score A generell kein Blutungsrisiko besteht, wenn man mit TKI oder D+T behandelt. Auf der kürzlich auf dem EASL vorgestellten Studie wurde gezeigt, dass ein Blutungsrisiko auch bei TKIs wie z.B. mit Lenvatinib besteht und dass sich Blutungsraten nicht signifikant zwischen A+B und Lenvatinib unterschieden.  Quelle: Florian Reiter, Poster Presentation, EASL 2023: Risk of bleeding and thromboembolic events with atezolizumab/bevacizumab or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective study. <i>"Rates of</i>	Keine Änderung bei als fehlend eingeschätzter Relevanz für diesen Hintergrundtext.



Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
			Therapie von Ösophagusvarizen vor Therapiebeginn gefordert.		<i>bleeding [...] were not found to be significantly different between [...] Atezo+Bev vs. Lenvatinib</i>	
15	6		Die Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten lagen für D+T bei 49 % bzw. 31 %, für D bei 48 % bzw. 25 % und für Sorafenib bei 42 % bzw. 20 %	Den Satz löschen oder den Zusatz hinzufügen: "Hierbei handelt es sich jedoch nicht um signifikante Unterschiede aus einer Landmark-Analyse."	Bei den Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten wird suggeriert, dass es sich um signifikante Ergebnisse aus einer Landmark-Analyse handelt. Das ist aber nicht der Fall. Die Ergebnisse am Ende der Kurve könnten somit rein zufällige Ergebnisse darstellen. Ansonsten müsste der Zusatz erfolgen, dass es sich hierbei nicht um signifikante Ergebnisse aus einer Landmark-Analyse handelt.	Im Hintergrundtext werden die publizierten Daten beschrieben, daher erfolgt keine Änderung des Hintergrundtextes.
16	6		zur IMbrave 050: "Aktuell wurde mitgeteilt, dass die Studie ihren primären Endpunkt des rezidivfreien Überlebens erreicht hat (Pressemitteilung	Aktuell wurde mitgeteilt, dass die Studie ihren primären Endpunkt des rezidivfreien Überlebens erreicht hat. Bei Patienten, die die Kombinationsbehandlung Atezolizumab/Bevacizumab erhielten, war das Risiko für ein Rezidiv oder Tod im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm	Hier sind inzwischen die Daten zur IMbrave 050 auf dem AACR chow et al präsentiert worden und die Daten auf dem ASCO kudo et al, zu Patient reported Outcomes.  Quelle: <a href="https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/adjuvant-treatment-with-atezolizumab-and-bevacizumab-may-delay-recurrence-after-surgical-resection-in-patients-with-liver-cancer/">https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/adjuvant-treatment-with-atezolizumab-and-bevacizumab-may-delay-recurrence-after-surgical-resection-in-patients-with-liver-cancer/</a>	Diese Daten werden nach Vollpublikation im Rahmen des nächsten Updates berücksichtigt.

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
			Genetec, 18.01.23). Weitere Daten zu dieser Studie sind bisher nicht berichtet worden."	(aktive Überwachung) um 28 % reduziert (Chow et al. 2023, AACR). Weiter zeigte sich in einer PRO-Analyse, dass die Patienten zu Beginn der Studie in beiden Gruppen hohe Ausgangswerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche, rollenbezogene, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit aufwiesen und zu keinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums eine klinisch bedeutsame Verschlechterung erfuhren. (Kudo et al. 2023, ASCO)	<a href="https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/219770">https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/219770</a>	
17	6		In den Zulassungsstudien für A+B oder D+T wurden Ansprechraten (CR + PR) zwischen 20 und 30 % berichtet,...	In den Zulassungsstudien für A+B oder D+T wurden deutlich unterschiedliche Ansprechraten (CR + PR) von 30 % bzw. 20% berichtet,...	Über die Wirksamkeitsendpunkten mOS, PFS und ORR hinweg zeigen sich numerische Vorteile für die Zulassungsstudie A+B im Vergleich zu D+T. Zusätzlich gibt es deutliche Unterschiede in den Einschlusskriterien beider Studien z.B.: waren VP4 Patienten mit erhöhtem Risiko aus der HIMALAYA Studie ausgeschlossen.	Keine Änderung, da eine Wertung der Daten durch den Zusatz „deutlich unterschiedlich“ nicht von der Leitliniengruppe vorgeschlagen

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
						worden ist und kein direkter Studienvergleich vorliegt.
18	6		Die vor kurzem präsentierte LEAP-002 Studie, die bisher nur als Kongressbeitrag veröffentlicht worden ist (Stand 01/2023), berichtete die bisher längste Überlebenszeit nach Beginn einer LenvatinibTherapie in der Erstlinie mit 19,0 Monaten [Finn et al. LEAP-002 2022, ESMO-Kongressbeitrag]. Verglichen wurde die Therapie mit der Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab,	In der vor kurzem präsentierten LEAP-002 Studie, die bisher nur als Kongressbeitrag veröffentlicht worden ist (Stand 01/2023), zeigte die Therapie mit der Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben mit 21,2 Monate im Vergleich zu einer Lenvatinib Monotherapie mit 19 Monaten. [Finn et al. LEAP-002 2022, ESMO-Kongressbeitrag].	Wichtigstes Studienergebnis war, dass die Studie negativ war. Das sollte am Anfang des Absatzes deutlich gemacht werden. Die 19 Monate im Vergleichsarm sind von nachgelagerten Bedeutung und geben eventuell einen Hinweis auf eine selektierte Patientenpopulation mit geringen Risikofaktoren (z.B. Ausschluss von Vp4-Patienten).  Quelle: <a href="https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/primary-results-from-the-phase-iii-leap-002-study-lenvatinib-plus-pembrolizumab-versus-lenvatinib-as-first-line-1l-therapy-for-advanced-hepatoce">https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/primary-results-from-the-phase-iii-leap-002-study-lenvatinib-plus-pembrolizumab-versus-lenvatinib-as-first-line-1l-therapy-for-advanced-hepatoce</a>	Inhaltlich gibt es keinen relevanten Unterschied in der vorgeschlagenen Version, sodass der Hintergrundtext beibehalten wird.

Nr.	ID	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung
			welche keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben mit 21,2 Monate erreichen konnte.			
19	7	Kapitel 4.1		<p>Könnten Sie bei den Risikofaktoren für die biliären Karzinome bitte das Lynch-Syndrom aufnehmen? MSI high und die einzelnen MSIs werden in Kapitel 4 aufgeführt.</p> <p>Es gibt Arbeiten, die bei MSI high/Lynch ein signifikant besseres Überleben beschreiben, sodass dies auch von prognostischer/therapeutischer Relevanz wäre - ebenso für betroffene Verwandte, die noch nicht diagnostiziert sind.</p>	Dominguez-Valentin an (2020, doi: 10.1038/s41436-019-0596-9),	Es erfolgt eine Analyse der Daten und wird von der zuständigen AG im Rahmen des Update 2024 berücksichtigt.
20	7	Kapitel 4.1		Zu prüfen wäre, ob BRCA1/2 als Risikofaktor auch aufgelistet werden sollte.		Es erfolgt eine Analyse der Daten und Aufnahme neuer Informationen im Update 2024.

## 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF Formblatts eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (Zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind in Kapitel 12.1 aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog der Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Kick-off-Meeting vom 25.10.2022 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte oder online über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ angegeben. Unmittelbar vor der Konsensuskonferenz erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel [12](#) aufgeführt.
- Die angegebenen Interessenkonflikte wurde zunächst durch die Koordinatoren gesichtet und bei uneindeutigen Ergebnissen in der Steuergruppe diskutiert und festgelegt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Vortragstätigkeiten wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Wurde ein geringer Interessenkonflikt auf einem Themenfeld festgestellt, konnte der Mandatsträger nicht alleine eine AG-Leitung übernehmen, sondern erhielt einen weiteren Mandatsträger ohne Interessenkonflikte zur Seite gestellt. Daraus wurde die Konsequenz gezogen, dass in der Arbeitsgruppe Systemtherapie Prof. Malek ohne Interessenkonflikte als weiterer AG-Leiter benannt wurde.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da dies ein essentieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorlagen, wurden die Ergebnisse mit und ohne Enthaltungen publiziert. Für die Festlegung der Konsensusstärke war das Ergebnis mit Enthaltung entscheidend, jedoch ergab sich bei keiner Empfehlung ein relevanter Unterschied im Ergebnis mit und ohne Enthaltungen.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte kann die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

## 9. Änderung der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Bei Update der Leitlinie wurden die Empfehlungen auf Änderungen geprüft, neue Empfehlungen erstellt oder Empfehlungen modifiziert. Bei den Empfehlungen ist daher jeweils gekennzeichnet, ob diese geprüft, modifiziert oder neu sind. Im Folgenden sind die Änderungen in der neuen Leitlinie aufgeführt.

Tabelle 15: Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 4.01 beim HCC

	Version 3.0 (2022)		Version 4.01 (2023)
3.3	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.</p> <p>Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.</p>	3.3	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Bei fortgeschrittener Fibrose <b>sollte</b> HCV-Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose <b>kann</b> ein solches Screening ebenfalls angeboten werden.</p>
3.25	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.</p>	3.25	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Bildgebend soll das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT <b>oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS)</b> diagnostiziert werden.</p> <p><b>Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen.</b></p>
3.45	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.</p>	3.45	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) <b>sollte</b> als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation <b>geprüft werden</b>, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.</p>
3.56	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen</p>		<p>Empfehlung gestrichen, aktuell neue Daten, die in eine andere Richtung weisen, jedoch keine ausreichende Datenlage für eine Empfehlung</p>
3.69	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann in Betracht gezogen werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind (z.B. hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, eingeschränkte Leberfunktion, technische Hindernisse).</p>	3.66	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) <b>sollte geprüft werden</b>, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind.</p>

	Version 3.0 (2022)		Version 4.01 (2023)
3.74	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib;</li> <li>iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul>	3.71	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. <b>die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4;</b></li> <li>iii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib;</li> <li>iv. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul>
3.75	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>	3.72	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit <b>Durvalumab und Tremelimumab (D+T)</b> soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und <b>D+T</b> soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>
3.77	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p>	3.74	<p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p>
3.80	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.</p>		Nicht mehr in der aktuellen Leitlinie, bei inzwischen vielen verschiedenen Therapieoptionen.
3.81	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p>	3.77	<p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p>



	Version 3.0 (2022)		Version 4.01 (2023)
	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.		Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab <b>bzw. Durvalumab und Tremelimumab</b> angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.
3.85	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.	3.81	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.
		3.82	<b>Evidenzbasiertes Statement</b> Für das fibrolamelläre HCC (fIHCC) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien, aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.  Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.
		3.83	<b>Evidenzbasiertes Statement</b> Für die HCC / CCA Mischtumoren (combined or mixed HCC and CCA; cHCC-CCA) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien, aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.  Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.
		3.84	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte bei der Diagnose eines cHCC-CCA eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.
3.86	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Bei HCC-Patienten nach erfolgreicher Resektion oder lokaler Ablation mit radiologisch kompletter Remission soll außerhalb von Studien keine adjuvante Systemtherapie durchgeführt werden.		Empfehlung gestrichen, aktuell neu Daten, die in eine andere Richtung weisen, jedoch keine ausreichende Datenlage für eine Empfehlung

	Version 3.0 (2022)		Version 4.01 (2023)
		3.93	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Wenn Tumoren ohne Fernmetastasen primär nicht als kurativ eingeschätzt wurden und ein Ansprechen unter einer Tumorthherapie zeigen, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären potentiell kurativen Therapie erfolgen.

Tabelle 16: Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 4.0 bei den biliären Karzinomen

	Version 3.0 (2022)		Version 4.0 (2023)
		4.16	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden.
4.42	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	4.40	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination <b>Durvalumab</b> , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.
4.44	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b> Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden.		Diese Empfehlung wurde nicht mehr aufgeführt, da die Information bereits in einer anderen Empfehlung enthalten ist.
		4.44	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Immuntherapie-naive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden.
		4.45	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b> Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation und die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.
4.48	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	4.47	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>

	Version 3.0 (2022)	Version 4.0 (2023)
	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.

## 10. Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Dissemination und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie obligat gefordert werden. Für die Anwendenden steht neben der Langversion der Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport auch eine Kurzversion zur Verfügung. Die Leitlinie wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms digital zur Verfügung stehen. Zusätzlich besteht bereits eine Patientenleitlinie, die nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>) erstellt wurde. Da sich inhaltlich keine relevanten Änderungen für die Patientenleitlinie durch die Überarbeitung der Leitlinie ergeben haben, bleibt die Patientenleitlinie von 2021 bestehen.

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabelle 2: Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom .....	8
Tabelle 3: Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen .....	9
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)[2] .....	13
Tabelle 5: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom .....	16
Tabelle 6: PICO-Frage HCC Diagnostik - Updaterecherche .....	17
Tabelle 7: PICO-Frage Bestrahlung - Neue Recherche .....	17
Tabelle 8: PICO-Frage HCC/CCA-Mischtumoren und fibrolamelläres HCC .....	17
Tabelle 9: PICO-Frage HCC Systemtherapie - Updaterecherche .....	18
Tabelle 10: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen .....	18
Tabelle 11: PICO-Frage CCA Systemtherapie - Updaterecherche .....	19
Tabelle 12: verwendete Empfehlungsgrade .....	19
Tabelle 13: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke .....	21
Tabelle 14: Kommentare zu Hintergrundtexten .....	23
Tabelle 15: Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 4.01 beim HCC .....	39
Tabelle 16: Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 4.0 bei den biliären Karzinomen.....	42

## 12. Anlagen

### 12.1. Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Albert, Jörg	Nein	Nein	Medtronic, Boston, EndoAkademie	Nein	Olympus Europa, Medtronic, Robert-Bosch-Stiftung, BMBF, Ovesco Tübingen	Nein	Mitglied: Leitung Kommission Med. Klassifikation und Gesundheitsökonomie der DGVS	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Bitzer, Michael	Nein	Incyte Biosciences Germany GmbH, Roche Pharma AG, Bayer Vital GmbH, BMS, MSD Sharp Dome GmbH, Eisai, Taiho Oncology Europe GmbH	Roche Pharma AG, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, Mitglied: ESMO, Mitglied: ASCO, Mitglied: DGIM	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung
PD Dr. Boda-Heggemann, Judit	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Leber Stereotaxie, SBRT, Wissenschaftliche Tätigkeit: SBRT, Präzisionsbestrahlung, Atemgating	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Brunner, Thomas	Nein	Nein	AstraZeneca Merck	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO AG, Radiochirurgie und Stereotaxie oh, stellvertretender Vorstand	kein Thema (gering), keine

PD Dr. med. Caspari, Reiner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGORS (Vorstand/Mandatsträger) GRVS (Vorstand) Frauenselbsthilfe Krebs (Beirat) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Erblicher Darmkrebs Ernährungstherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. De Toni, Enrico	Roche, Terumo	Astrazeneca, Bayer, BMS, EISAI, Lilly, Pfitzer, IPSEN, ROCHE	BMS, Falk	Nein	AstraZeneca, Arqule, BMS, Bayer, Eli Lilly, IPSEN and Roche.	Nein	Mitglied: AIO, DGVS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatobiliäre Tumore TKI Immuntherapie Klinische Studien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, GI-Onkologie, Hepatology, Lebertransplantation, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: als Dozent der LMU, Persönliche Beziehung: keine	Systemtherapie (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Dombrowski, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Evert, Matthias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie Bundesverband Deutscher Pathologen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pathologie	kein Thema (keine), keine
Fischer, Nadine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine

Prof. Dr. Galle, Peter	Bayer, Ipsen, Roche, BMS, Lilly, MSD, Eisai	AstraZeneca, Boston Scientific, Guerbet	Ipsen, Roche, Sirtex	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EASL HCC Leitlinie ILCA TACE Leitlinie SITC HCC	Systemtherapie (moderat), Stimmhaltung
PD Dr. Gani, Cihan	Nein	Nein	Elekta, Elekta	Nein	Elekta	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikation, Co-Autor: MR-Guided Radiotherapy for Liver Malignancies, doi: 10.3389/fonc.2021.616027  Publikation, Erstautor: Markerless online MR-guided stereotactic body radiotherapy of liver metastases at a 1.5 T MR-Linac - Feasibility, workflow data and patient acceptance, doi: 10.1016/j.ctro.2020.11.014, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt Klinische Studien und Behandlungskonzepte der Strahlentherapie bei GI-Tumoren	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Geier, Andreas	AstraZeneca, Roche Pharma, BAYER Healthcare, Roche Pharma, BAYER Healthcare, MSD, IPSEN, Roche Pharma, Eisai Pharma, Eisai	siehe auch oben	siehe auch oben	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AASLD SIG Liver Cancer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Würzburger HCC Kohorte, eigene IIT Studie, Wissenschaftliche Tätigkeit: PI in klinischen Studien Merck Adjuvanz- und Firstline-Systemtherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Planung einer HCC Biomarker Studie mit Numares AG	Systemtherapie (moderat), Stimmhaltung

	Pharma, DFG CRC 209							
Prof. Dr. Gkika, Eleni	Nein	AZ, Bayer	Novocure IntraOp	Nein	Novocure IntraOp	Nein	Nein	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Götz, Martin	Nein	AbbVie, Galapagos, Pentax, Janssen, Takeda, Boehringer, Alexion	DGVS, AbbVie Galapagos, Janssen, Falk, UCB	mult., vgl. PubMed	University of Birmingham, Universitätsklinik um Freiburg, ev. Diakonie-KH Freiburg, Takeda	Nein	Mitglied: multiple, u.a. Sektionsvorstand Endoskopie und Kongresspräsident Viszeralmedizin 2023 Vorstandsmitglied DGVS ab 1.1.23, Wissenschaftliche Tätigkeit: >150 Publikationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chefarzt Gastroenterologie / Onkologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: DGVS-Vorträge	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Helmberger , Thomas	BAIN	SIRTEX	Presenter for DGVS Seminar hepatology, Siemens	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DRG, DeGIR, Mitglied: CIRSE, Member of Subcommittees (e.g. congress program) Chair of CIRT (CIRSE registry on radioembolization), Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventional oncology , Wissenschaftliche Tätigkeit: General diagnostic and interventional Radiology, diagnostic and interventional oncology, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Department is training center for interventional radiology and neuroradiology	Intraarterielle Therapie (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Hoffmann, Ralf-	Nein	Terumo, SIRTEX	Terumo/SIR TEX	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied im Vorstand der DEGIR (Deutsche Gesellschaft für	kein Thema (moderat), kein Mandatsträger



Thorsten							Interventionelle Radiologie), Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intervent. Radiologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Programmverantwortlicher für IROS 2019/2020 Mitwirkung Programmerstellung Röntgenkongress 2019/2020/2021/2022/2023	
Prof. Dr. med. Huppert, Peter	keine	keine	Vorträge Deutscher Röntgenkon- gress IROS LINC Frühjahrsku- rse Karlsruhe  Kongresssp- äsident Deutscher Röntgenkon- gress 2018	2 Buchbeitr- äge in:Interve- ntionelle Radiologi- e (2020 Hrsg. Mahnken)  Buchbeitr- äge zur interventi- onellen Behandlu- ng bei PAVK Transarte- rielle Chemoem- bolisation des HCC in Themen- heft "Der Radiologe	keine	keine	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR) Radiological Society of North America (RSNA)  Mandatsträger der DeGIR S3 Leitlinie Extracranielle Carotisstenosen  Mandatsträger der Deutschen Röntgengesellschaft S3 Leitlinie PAVK 2015, 2021 und 2022/23, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Therapie bei: PAVK primären Lebertumoren und LeberMts.	kein Thema (gering), keine

				" zur Leitlinie HCC März 2022			portaler Hypertension (TIPS) Carotisstenosen, Wissenschaftliche Tätigkeit: radiologische Diagnostik aller Gebiete interventionelle Therapie bei PAVK, Lebertumoren, Portaler Hypertension, Embolisierungen bei diversen Indikationen, Carotisstenose-PTA, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kongresspräsident 99. Deutscher Röntgenkongress Mai 2018, Persönliche Beziehung: keine	
Dipl.-Troph. Klug, Lars	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Kramm, Sandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Dr. Krug, David	Nein	Nein	Merck Sharp Dohme, European School of Oncology, European Society for Medical Oncology, Pfizer	Nein	Merck KGaA	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: ARO, Mitglied: ESTRO, Mitglied: ASTRO, Mitglied: ASCO, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Senologie, Mitglied: The Radiosurgery Society, Mitglied: DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie des Mammakarzinoms, Wissenschaftliche Tätigkeit: Oligometastasierung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stereotaktische Radiotherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie des Mammakarzinoms, Wissenschaftliche Tätigkeit: Stereotaktische Radiotherapie	kein Thema (gering), keine

Prof. Dr. La Fougère, Christian	Novartis Imagin AB Oncodesign EUSA Pharm Bayer	SIRTEX	Novartis Ipsen Siemens	Nein	Siemens	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied des Vorstandes	Intraarterielle Therapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Lang, Hauke	Humedics	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	vorhanden (moderat), Fragen beim Thema Früherkennung/LiMAX
Dipl.Soz.Wi ss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Lenz, Philipp	Nein	Nein	AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Mainzer Strasse 81 65189 Wiesbaden , RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH Würmstr. 55 82166 Gräfelfing	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Mitglied: Wissenschaftlicher Beirat, yeswecan!cer, online Selbsthilfegruppe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Basiskurs Palliativmedizin, Ärztekammer Westfalen-Lippe, 1 /Jahr, Wissenschaftliche Leitung	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. med. Lüdde, Tom	Bayer, Eisai, BMS, Roche, Incyte, Abbvie, Eisai, BMS,	Nachwuchsausschuss der Deutschen Krebshilfe, AstraZeneca	Falk, DGVS, Uniklinikum Bonn Jahresrückblick 2021,	Nein, Nein, Nein, Georg Thieme,	BMG, ERC, MKW, DFG, Böhringer Ingelheim, MKW	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Rolle von inflammatorischen Signalwegen und Zelltod bei der Entstehung von Leberkrebs und in der Fettleber,	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung

	HepaRegeni X, Deutschland radio, Nein		Wikonect Dialog im Westen, Falk, DGIM, RWGIM, Jörg Eickeler, DKK	EASL			Wissenschaftliche Tätigkeit: Rolle von microRNAs in Modellen von Lebererkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biomarker und künstliche Intelligenz in der Therapieleistung von gastrointestinalen Tumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung zu Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen und Lebertransplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie und Lebertransplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Internistische Intensivmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastrointestinale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Düsseldorfer Gastro-Stammtisch, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hepatologie Kontrovers	
Prof. Dr. Mahnken, Andreas	Nein	Nein	PharmaCept Inari Medical	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Malek, Nisar Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, Wissenschaftliche Tätigkeit: GI-Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Nadalin,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESOT, ELITA, ILTS, EASL, efCLIF, Wissenschaftliche	kein Thema (keine), keine

Silvio							Tätigkeit: HBP- und Transplantationschirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: HBP- und Transplantationschirurgie	
Prof. Dr. Nguyen, Hoa Huu Phuc	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Huntington Hilfe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Erbliche neurodegenerative Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Erbliche Tumorerkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: erbliche Tumorerkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: erbliche Neurodegenerative Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung	kein Thema (keine), keine
Prof. Ockenga, Johann	Nein	Nein	Hexal GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied Quality of Care Committee , UEG, Mitglied: Mitglied Vorstand DGEM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinikdirektor	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Oldhafer, Karl Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, IHPBA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leberchirurgie, Lebermetastasen, primäre Lebertumore, Hypertrophie Konzepte, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leberchirurgie,	kein Thema (keine), keine

							Lebermetastasen, primäre Lebertumore, Hypertrophie Konzepte	
Prof. Dr. Paprottka, Philipp	Nein	Nein	Sirtex, Siemens	Nein	Nein	Nein	Mitglied: gewähltes Vortsandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie, Mitglied: Leiter der DeGIR Qualitätssicherungssoftware, Wissenschaftliche Tätigkeit: Minimalinvasive onkologische Therapien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Robotik, Wissenschaftliche Tätigkeit: Minimalinvasive onkologische Therapien	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Pereira, Philippe	Medtronic, Terumo, Nein	Siemens Healthinners, Terumo, Angiodynamics, Varian, NextResearch	Nein	Nein	Bayer BioClinica BMS Hofmann Laroche MSD Neckar Therapies Novartis	Nein	Mitglied: CIRSE, Wissenschaftliche Tätigkeit: >380 Publikationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: CIRSE ECIO ET	Intraarterielle Verfahren (moderat), Stimmenthaltung
PD Dr. Persigehl, Thorsten	DFG, BMBF/NUM, Sino-German Foundation/ DFG, Bayer, Roche, MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Vorstand AG Onkologische Bildgebung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Bildgebung (ABO)	kein Thema (gering), keine
Prof. Plauth, Mathias	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Keine aktive Teilnahme an diesem Update.

Prof. Dr. Plentz, Ruben	Nein	Servier, Astra Zeneca	Astra Zeneca, Eisai, Servier, Astra Zeneca, Ipsen, Servier	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften: AIO, ESMO, DGVS, EASL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie, GI-Onkologie, Hepatologie	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Pohl, Jürgen	Nein	Nein	Norgine, Olympus, FALK, STorz	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (gering), keine
Recken, Heinrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Reimer, Peter	Nein	Nein	SIRTEX Proctor	Soramic Studie CIRT Register	Soramic Studie CIRT Register bei pAVK (DEB)	Nein	Mitglied: DRG, DeGIR Past President DeGIR bis 2023 RSNA, CIRSE, ISMRM, DEGUM, ESR, Wissenschaftliche Tätigkeit: GI/GU-Radiologie, Kardio-Vaskuläre Radiologie, Interventionelle Rdiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: I/GU-Radiologie, Kardio-Vaskuläre Radiologie, Interventionelle Rdiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: RÖKO, IROS, ECR, CIRSE, VSRN u.a.	kein Thema (gering), keine
Riemer, Jutta	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Lebertransplantierte Deutschland e.V., Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft, Mitglied: Ständige Kommission Organtransplantation der BÄK, Mitglied: Deutsche Akadmie für Transplantatiinsmedizin (DAT), Mitglied:	kein Thema (keine), keine

							Leitliniengruppe Lebertransplantation, Mitglied: Leitlineingruppe Patientenleitlinie HCC / CCC	
Ritterbusch, Ulrike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Roeb, Elke	Else Kröner Fresenius Kolleg Gutachter, Simon Kucher Interview, Intercept Pharma Beratung, Ethikkommission Wien, Senatsausschuss Evaluation Leibnizgemeinschaft	Pfizer Advisory Board, Alexion Advisory Board, GlaxoSmithKline Advisory board, Repha Pharma , Abbvie	Vortrag Falk Foundation, Vortrag Merz Pharmaceuticals, Norgine, The messengers , Abbvie, Medical Tribune, Takeda , RG digital, Akademie UK Hamburg, Gilead Vorträge, UK Frankfurt, Intercept Pharma, Streamed Up, Else Kröner Fresenius Stiftung, BMS, Universitäts Mannheim,	Medac Aufsätze, Zusammenfassung en, PZ Avoxa Mediengruppe Aufsatz, Rosenfluh Publikation, DGE Artikel, Deutsche Leberstiftung Aufsatz	Nein	Nein	Mitglied: DGIM, Mitglied: DGVS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatology, Innere Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie, Innere Medizin, Onkologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Justus-Liebig- Universität Gießen	Systemtherapie, NASH (moderat), Stimmhaltung



			Carl Gustav Carus Universität Dresden, St. Josefs Hospital Wiesbaden, DeutschlandRadio Vortrag, DGVS Digital Vortrag + Aufsatz, Paul-Martini-stiftung Vortrag Aufsatz					
Dr. Rüssel, Jörn	MSD, BMS, Roche, Merck Serono, Novartis, Sanofi Adentis	Servier, BMS, Amgen, Novartis	Nein	Nein	Novocure, Isofol Medical AB, AIO Studien GmbH	Nein	Mitglied: Marburger Bund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schmöll HJ, Lindner LH, Reichardt P, Heißner K, Kopp HG, Kessler T, Mayer-Steinacker R, Rüssel J, Egerer G, Crysandt M, Kasper B, Niederwieser D, Kunitz A, Eigendorff E, Petersen I, Steighardt J, Cygon F, Meinert F, Stein A: Efficacy of Pazopanib With or Without Gemcitabine in Patients With Anthracycline- and/or Ifosfamide-Refractory Soft Tissue Sarcoma: Final Results of the PAPAGEMO Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2 (2021)255-262  Ceresoli G, Aerts J,	kein Thema (gering), keine

							Dziadziuszko R, Ramlau R, Cedres S, van Meerbeeck J, Mencoboni M, Planchard D, Chella A, Crinò L, Krzakowski M, Rüssel J, Maconi A, Gianoncelli L, Grosso F: Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 12 (2019) 30532-30537 , Wissenschaftliche Tätigkeit: Ambulante onkologische Diagnostik und Therapie	
PD Dr. med. Schellhaas, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall bei Lebermalignomen	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Schirmacher, Peter	BMS, MSD, Incyte, Eisai, Boehringer Ingelheim, Bayer	BMS, MSD, Incyte, Eisai, Boehringer Ingelheim, Bayer	BMS, Incyte, Eisai, Boehringer Ingelheim	Incyte	Incyte, BMS, MSD	Nein	Mitglied: ESP, DGP, IAP, AACR, AAAS, EASL, AASLD, ILCA, DKG, EACR, DGVS, DLS,	Systemtherapie (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Schlitt, Hans Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKG, AIO, DTG, DGAV, DGCh, DGVS (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Viszeralchirurgie, Hepato-Biliäre Chirurgie, Klinische Studien (Onkologie, Transplantation), Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische	kein Thema (keine), keine

							Viszeralchirurgie, Hepato-Biläre Chirurgie, Transplantationschirurgie	
Prof. Dr. Schmid, Irene	Nein	Astra Zeneca	Nein	Nein	Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Mandatsträger für die Leitlinie Hepatoblastom im Kindesalter - AWMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebertumore im Kindesalter	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Schuler, Andreas	Nein	Nein	Bracco	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGUM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ultraschall, Kontrastmittelultraschall, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ultraschallkurse als Kursleiter DEGUM3	kein Thema (gering), keine
Prof. Dr. Seehofer, Daniel	BMBF, DFG	Olympus, SIRTEX, Biocompatibles, Novartis, Nein	Astellas, Biocompatibles, Merck-Serono, Falk-Pharma, Deutsche Stiftung Organtransplantation, Johnson, Novartis	keine	Novartis	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatobiliäre Chirurgie Leberregeneration Minimal Invasive Chirurgie Lebertumore Lebermetastasen Transplantationschirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatobiliäre Chirurgie Minimal Invasive Chirurgie Pankreaschirurgie Transplantationschirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Intraarterielle Therapie (moderat), Stimmenthaltung
PD Dr. Sinn, Marianne	Nein	Amgen, AstraZeneca, IKF, MSD, Pierre Fabre,	Ars Tempi, Astra Zeneca,	Nein	Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS,	Nein	Mitglied: Sprecherin Leitgruppe PankreasCA hepatobiliäre Tumoren AIO,	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung

		Servier	BMS, Esanum, MSD, I-med, Incyte, Pfizer		Incyte, MSD, Pierre Fabre, Roche		Erstautorin Onkopedia Biliäre Karzinome, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biliäre Karzinome, Pankreaskarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: GI-Tumoren, Survivorship, supportive Therapien	
Prof. Dr. Stengel, Andreas	Nein	Boehringer Ingelheim, Takeda, Schwabe	Microbiotica , Medical Tribune, Boehringer-Ingelheim/S teigerwald, Schwabe	Nein	Symbiopharm	Nein	Mitglied: DGNM, 1. Vorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: DGPM, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: DKPM, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: PSO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychosomatik, Psychoonkologie als Sektionsleiter	kein Thema (keine), keine
Dr. Stoll, Christoph	-	-	Deutsche Krebsgesellschaft	Nein	AG PRIO , DRV Bund u. DRV Nordbayern	-	Mitglied: DKG PRIO Mandatsträger (S3: Niere, follik. Lymphome, Melanom, Leber u. CCC, Palliativmedizin; S2k:cutane Lymphome, WS-Metastasen) Mitglied Zertifizierungskommission Uroonkologische Zentren, hämatologische Zentren. Mitgliedschaft: DGHO, DGIM, AIO, ESMO.  , Wissenschaftliche Tätigkeit: Rehabilitationsmedizin /Sozialmedizin Komplementärmedizin in der Onkologie Supportivmedizin,	kein Thema (gering), keine

							Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie/internistische Onkologie Rehabilitationsmedizin /Sozialmedizin Supportivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	
Prof. Dr. med. Tannapfel, Andrea	fachpath. Stellungnah men für Sozialgerich te u. Berufsgenos schaften	nein	Falk, Merck, Amgen, Pfizer, MedUpdate	nein	Roche, Pfizer, Amgen	nein	Mitglied: DGVS, DGAV, DGE-BV, DGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumorpathologie, Umweltpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (gering), keine
Taubert, Anne	Nein	Nein	DVSG e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DVSG e.V. (Mitglied des Gesamtvorstandes seit 11/1019) ASO (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Sozialarbeiterin am NCT Heidelberg, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare zu Sozialrecht in der Onkologie für die DVSG e.V.	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Trojan, Jörg	Astra Zeneca, BMS, Eisai, Roche, MSD	BMS	Eisai, Ipsen, Lilly	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: HCC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastrointestinale Onkologie	kein Thema (moderat), StimmhaltungSystemth erapie
Groß, Sabrina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der DGVS , Mitglied: Mitglied der DEGUM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastrointestinale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie	kein Thema (keine), keine

Prof. Dr. Vogel, Arndt	Nein	Amgen, Roche, Bayer, Sanofi, BMS, Lilly, Eisai, AstraZeneca, Incyte, Ipsen, PierreFabre, MSD, Sirtex, BTG, GSK, Terumo	Roche, Lilly, BMS, Eisai, AstraZeneca, Merck, Incyte, PierreFabre, MSD	Ipsen	Nein	Nein	Nein	kein Thema (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Vogl, Thomas J.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DRG, DGIR	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Wacker, Frank	Nein	Fraunhofer Gesellschaft, BTG, SIRTEX Medical Europe GmbH	Delcath Systems	Thieme	Delcath Systems, BMBF, Helmholtz Zentrum München, BMBF, VDI Technologiezentrum GmbH DE-Berlin, Deutsche Krebshilfe, BMBF, BMBF, BMBF	Nein	Mitglied: Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft und Leiter der Lenkungsgruppe „Wissenschaft und Forschung“, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitherausgeber: Gefäßmedizin Scan – Zeitschrift für Angiologie, Gefäßchirurgie, diagnostische und interventionelle Radiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Rad. Bildgebung und interventionelle Radiologie	Intraarterielle Therapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Waidmann, Oliver	Else-Kröner-Fresenius-Stiftung	Amgen, Bayer, BMS, Eisai, Incyte, Ipsen, Merck Serono, MSD, Novartis, Roche, Servier, AstraZeneca	AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, MSD, Novartis, Roche	Nein	Basilea, Incyte, Merck Serono, MSD	Nein	Mitglied: DGVS AIO Deutsche Krebshilfe ESMO	(moderat), kein Stimmrecht
Prof. Dr. Wedemeyer	Aligos Therapeutic	Aligos Therapeutics,	Falk Foundation,	Nein	Abbvie, Altimune, Astra	Nein	Nein	Systemtherapie, NASH (moderat),

, Heiner	s, Astra Zeneca, Biotest AG, Bristol-Myers-Squibb, Enanta Pharmaceuticals, Falk Pharma, Gilead, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Merck KGaA, MSD, MYR GmbH, Norgine, Pfizer, Roche, Vir Biotechnology	Astra Zeneca, Biotest AG, Bristol-Myers-Squibb, Enanta Pharmaceuticals, Falk Pharma, Gilead, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Merck KGaA, MSD, MYR GmbH, Norgine, Pfizer, Roche, Vir Biotechnology	Gilead, Pfizer		Zeneca, Biotest AG, Bristol-Myers-Squibb, Falk Pharma, Gilead, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, MSD, MYR GmbH, Novartis, Vir Biotechnology			Stimmenthaltung
Prof. Dr. Wege, Henning	Bayer, Eisai, Roche, Ipsen, Lilly, MSD, Incyte, BMS, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft GASL, DGVS und EASL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zu hepatobiliären Tumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chefarzt Gastroenterologie und Onkologie	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung
PD. Dr. Wildner, Dane	Siemens Healthcare	Nein	Deutsche Röntgengesellschaft, Klinikum Chemnitz	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Aktive Tätigkeit in der DEGUM (Ultraschall) Mitgliedschaften: DGVS (Gastroenterologie); DGIM und BDI (Innere Medizin); Marburger Bund, Hartmannbund	CEUS (moderat), Stimmenthaltung

							(Interessenverbände), DGEM (Ernährungsmedizin), Wissenschaftliche Tätigkeit: Differenzierung HCC vs CCC in Kontrastsonographie, Elastographie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie mit Endoskopie und Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DEGUM Kursleiter und aktive Beteiligung an sonogr. Fort-/Weiterbildung, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Wörns, Marcus-Alexander	Nein	abbvie, Gilead, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Incyte, MYR, MSD, Roche	abbvie, AstraZeneca, Bayer, BMS, Gilead, Incyte, Ipsen, MSD, MYR, Roche, Boston Scientific	Nein	abbvie, Ipsen	Nein	Mitglied: DGVS Autor Leitlinie HCC und CCA; Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose, Leitlinie Lebertransplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatozelluläres Karzinom, Hepatische Enzephalopathie, HCV Therapie in Risikokollektiven (OST), Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie, Transplantationshepatologie, Endoskopie, Gastrointestinale Onkologie	Systemtherapie (moderat), Stimmenthaltung
van Thiel, Ingo	Nein	Albireo Pharma, Boehringer Ingelheim, Jannssen, Roche, Albireo, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Fest Angestellter der Deutschen Leberhilfe e.V.	kein Thema (gering), keine



## 12.2. Evidenztabelle nach GRADE

Die Evidenztabelle wurde von Herrn Wenzeln und Frau Kirsch von der DKG erstellt. Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Anbei sind jeweils die Übersichtstabellen zu den Ergebnissen dargestellt. Die detaillierte Auswertung ist online abrufbar.

### 12.2.1. Durvalumab und Tremelimumab – HIMALAYA-Studie

A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (NCT03298451)						
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes	
HIMALAYA D419CC00002	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Hepatocellular Carcinoma	1. STRIDE (N=393) <sup>1</sup> 2. Durvalumab (N=389) <sup>2</sup>	Sorafenib (N=389) <sup>3</sup>	1. Primary: Overall Survival 2. Secondary: Time to Progression 3. Secondary: Progression-free survival 4. Secondary: Objective response rate 5. Secondary: Disease control rate 6. Secondary: Duration of response 7. Other: Adverse events	
Levels of Evidence						
GRADE	⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup> Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.					
1: Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab [STRIDE]; Tremelimumab (300 mg, one dose) plus Durvalumab (1500 mg every 4 weeks); 2: Durvalumab (1500 mg every 4 weeks); 3: Sorafenib (400 mg twice daily)						
a: Open Label Study; b: Uncertain transferability to the German healthcare context (proportion of European patients <50%)						
Outcome	STRIDE N=393	Sorafenib N=389	Effect Estimate		GRADE	
Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. STRIDE vs. Sorafenib <a href="#">Abou-Alfa, CK 2022. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 1 (8)</a>						
Dichotomous Outcomes						
OS - Time To Event	N=393	16.43 [14.16; 19.58]	N=389	13.77 [12.25; 16.13]	HR 0.78 [0.65; 0.93]; p=0.0035	⊕⊕⊕⊕
Age at randomization						
<65 yr	N=195		N=195		HR 0.82 [0.65; 1.04]	⊕⊕⊕⊕
>65 yr	N=196		N=194		HR 0.73 [0.58; 0.93]	⊕⊕⊕⊕
Alpha-fetoprotein at baseline						
<400 ng/ml	N=167		N=182		HR 0.82 [0.63; 1.05]	⊕⊕⊕⊕
>400 ng/ml	N=98		N=71		HR 0.64 [0.45; 0.91]	⊕⊕⊕⊕
BCLC						
B	N=77		N=66		HR 0.87 [0.57; 1.33]	⊕⊕⊕⊕
C	N=316		N=323		HR 0.76 [0.63; 0.91]	⊕⊕⊕⊕
ECOG performance status at baseline						

	0	N=244		N=241		HR 0.79 [0.63; 0.98]		
	1	N=148		N=147		HR 0.74 [0.57; 0.95]		
<b>Etiology of liver disease</b>								
	HBV	N=122		N=119		HR 0.64 [0.48; 0.86]		
	HCV	N=110		N=104		HR 1.06 [0.76; 1.49]		
	nonviral	N=161		N=166		HR 0.74 [0.57; 0.95]		
<b>Extrahepatic spread</b>								
	no	N=182		N=185		HR 0.87 [0.67; 1.11]		
	yes	N=209		N=203		HR 0.67 [0.53; 0.84]		
<b>Macrovascular invasion</b>								
	no	N=290		N=289		HR 0.77 [0.63; 0.93]		
	no and no extrahepatic spread	N=128		N=137		HR 0.79 [0.58; 1.06]		
	yes	N=103		N=100		HR 0.78 [0.57; 1.07]		
	yes and/or extrahepatic spread	N=263		N=251		HR 0.73 [0.59; 0.89]		
<b>Region</b>								
	Asia (except Japan)	N=156		N=156		HR 0.71 [0.54; 0.92]		
	Rest of world (incl. Japan)	N=237		N=233		HR 0.82 [0.66; 1.02]		
<b>Sex</b>								
	Female	N=66		N=52		HR 1.02 [0.67; 1.56]		
	Male	N=327		N=337		HR 0.73 [0.61; 0.88]		
<b>PFS - Time To Event</b>		N=393	3.78 [3.68; 5.32]	N=389	4.07 [3.75; 5.49]	HR 0.9 [0.77; 1.05]		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>DCR - Time To Event</b>		N=393	236 (60.05%)	N=389	236 (60.67%)	OR 0.97 [0.732; 1.298]; p=0.8599		⊕⊕⊕⊕
<b>DOR - Time To Event</b>		N=393	22.34 [8.54; ]	N=389	18.43 [6.51; 25.99]			⊕⊕⊕⊕
<b>ORR - TuDD</b>		N=393	79 (20.1%)	N=389	20 (5.14%)	RR 3.91 [2.443; 6.257]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
<b>TTP - TTE</b>		N=393	5.4 [3.8; 5.6]	N=389	5.6 [5.1; 5.8]			⊕⊕⊕⊕
<b>EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTD</b>		N=393	7.5 [5.82; 10.84]	N=389	5.7 [4.8; 7.39]	HR 0.76 [0.61; 0.96]		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (Any)</b>		N=388	378 (97.42%)	N=374	357 (95.45%)	RR 1.02 [0.993; 1.049]; p=0.1444		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (CTCAE ≥3)</b>		N=388	196 (50.52%)	N=374	196 (52.41%)	RR 0.96 [0.84; 1.106]; p=0.6015		⊕⊕⊕⊕
<b>AE-D (Any)</b>		N=388	30 (7.73%)	N=374	27 (7.22%)	RR 1.07 [0.65; 1.766]; p=0.7880		⊕⊕⊕⊕

AE-Disc (Any)	N=388	53 (13.66%)	N=374	63 (16.84%)	RR 0.81 [0.579; 1.135]; p=0.2223		⊕⊕⊕⊕
irAE (CTCAE ≥3)	N=388	49 (12.63%)	N=374	9 (2.41%)	RR 5.25 [2.615; 10.531]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
irAE-D (Any)	N=388	6 (1.55%)	N=374	0 (0%)	RR 12.53 [0.708; 221.692]; p=0.0846		⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=388	157 (40.46%)	N=374	111 (29.68%)	RR 1.36 [1.119; 1.661]; p=0.0021		⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=388	294 (75.77%)	N=374	317 (84.76%)	RR 0.89 [0.833; 0.96]; p=0.0019		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=388	100 (25.77%)	N=374	138 (36.9%)	RR 0.7 [0.564; 0.866]; p=0.0011		⊕⊕⊕⊕
TAE-D (Any)	N=388	9 (2.32%)	N=374	3 (0.8%)	RR 2.89 [0.789; 10.599]; p=0.1091		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=388	32 (8.25%)	N=374	41 (10.96%)	RR 0.75 [0.485; 1.168]; p=0.2049		⊕⊕⊕⊕
TirAE (CTCAE ≥3)	N=388	49 (12.63%)	N=374	9 (2.41%)	RR 5.25 [2.615; 10.531]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
TirAE-D (Any)	N=388	6 (1.55%)	N=374	0 (0%)	RR 12.53 [0.708; 221.692]; p=0.0846		⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=388	68 (17.53%)	N=374	35 (9.36%)	RR 1.87 [1.278; 2.745]; p=0.0013		⊕⊕⊕⊕
Outcome	Durvalumab N=389		Sorafenib N=389		Effect Estimate		GRADE
Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Durvalumab vs. Sorafenib: <a href="#">Abou-Alfa, GK 2022. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J (8)</a> *							
<b>Dichotomous Outcomes</b>							
OS - Time To Event	N=389	16.56 [14.06; 19.12]	N=389	13.77 [12.25; 16.13]	HR 0.86 [0.73; 1.03]; p=0.0674		⊕⊕⊕⊕
Extrahepatic spread							
	No	N=176	N=185		HR 0.9 [0.7; 1.15]		
	Yes	N=212	N=203		HR 0.79 [0.64; 0.98]		
PFS - Time To Event	N=389	3.65 [3.19; 3.75]	N=389	4.07 [3.75; 5.49]	HR 1.02 [0.88; 1.19]		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
DCR - Time To Event	N=389	213 (54.76%)	N=389	236 (60.67%)	OR 0.78 [0.59; 1.043]; p=0.0953		⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=389	16.82 [7.43; ]	N=389	18.43 [6.51; 25.99]			⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=389	66 (16.97%)	N=389	20 (5.14%)	RR 3.3 [2.042; 5.334]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
TTR - TTE	N=389	2.09 [1.87; 3.98]	N=389	3.78 [1.89; 8.44]			⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=389	7.4 [5.68; 9.33]	N=389	5.7 [4.8; 7.39]	HR 0.77 [0.62; 0.96]		⊕⊕⊕⊕

AE (Any)	N=388	345 (88.92%)	N=374	357 (95.45%)	RR 0.93 [0.894; 0.971]; p=0.0008		⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=388	144 (37.11%)	N=374	196 (52.41%)	RR 0.71 [0.603; 0.832]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=388	26 (6.7%)	N=374	27 (7.22%)	RR 0.93 [0.552; 1.56]; p=0.7787		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=388	32 (8.25%)	N=374	63 (16.84%)	RR 0.49 [0.328; 0.731]; p=0.0005		⊕⊕⊕⊕
irAE (CTCAE ≥3)	N=388	25 (6.44%)	N=374	9 (2.41%)	RR 2.68 [1.267; 5.66]; p=0.0099		⊕⊕⊕⊕
irAE-D (Any)	N=388	0 (0%)	N=374	0 (0%)	RR 0.96 [0.019; 48.462]; p=0.9854		⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=388	115 (29.64%)	N=374	111 (29.68%)	RR 1 [0.802; 1.243]; p=0.9904		⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=388	202 (52.06%)	N=374	317 (84.76%)	RR 0.61 [0.553; 0.682]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=388	50 (12.89%)	N=374	138 (36.9%)	RR 0.35 [0.261; 0.467]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
TAE-D (Any)	N=388	0 (0%)	N=374	3 (0.8%)	RR 0.14 [0.007; 2.657]; p=0.1892		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=388	16 (4.12%)	N=374	41 (10.96%)	RR 0.38 [0.215; 0.659]; p=0.0006		⊕⊕⊕⊕
TirAE (CTCAE ≥3)	N=388	24 (6.19%)	N=374	9 (2.41%)	RR 2.57 [1.211; 5.457]; p=0.0140		⊕⊕⊕⊕
TirAE-D (Any)	N=388	0 (0%)	N=374	0 (0%)	RR 0.96 [0.019; 48.462]; p=0.9854		⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=388	32 (8.25%)	N=374	35 (9.36%)	RR 0.88 [0.558; 1.393]; p=0.5886		⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: not reported							
**Database cutoff: not reported							
a: Missing individual analysis of combined endpoint components (progression)							
AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; Global Health Status: Global Health Status; irAE: Immun-related Advers Events; irAE-D: Immun-related Advers Events Leading to Death; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TirAE: Treatment-related immun-related Advers Events; TirAE-D: Treatment-related immun-related Advers Events Leading to Death; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TTC: Time To Change ; TTD: Time to Deterioration ; TTE: Time To Event ; TTP: Time to Progression; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration							

### 12.2.2. Gemcitabin, Cisplatin und Durvalumab – TOPAZ-Studie

A Phase III Randomized, Double-Blind Placebo Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Placebo in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin for Patients With First-Line Advanced Biliary Tract Cancers ( <a href="#">NCT03875235</a> )						
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes	
TOPAZ-1 D933AC00001	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 quadruple-blind study	Treatment-naive with ECOG 0-1 Biliary Tract Neoplasms	Treatment Arm (N=341) <sup>1</sup>	Placebo Arm (N=344) <sup>2</sup>	1. Primary: Overall survival 2. Secondary: PFS according to RECIST 1.1 using investigator assessment 3. Secondary: ORR according to RECIST 1.1 using investigator assessment 4. Secondary: DoR according to RECIST 1.1 using investigator assessment 5. Secondary: EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BIL21	
Levels of Evidence						
GRADE	⊕⊕⊕⊖ <sup>a</sup>	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.				
1: Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatin; 2: Placebo + Gemcitabine + Cisplatin						
a: Fragliche Übertragbarkeit auf den Deutschen Versorgungskontext (Anteil Europäischer Patienten <70%)						
Outcome	Treatment Arm N=341	Placebo Arm N=344	Effect Estimate		GRADE	
Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer: <a href="#">Oh, OD 2022. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. ; 1 (8)</a> *						
Dichotomous Outcomes						
OS - Time To Event	N=341	12.8 [11.1; 14]	N=344	11.5 [10.1; 12.5]	HR 0.8 [0.66; 0.97]; p=0.021	⊕⊕⊕⊖
Age						
<65	N=181		N=184		HR 0.8 [0.61; 1.04]	⊕⊕⊖⊖
>=65	N=160		N=160		HR 0.79 [0.6; 1.04]	⊕⊕⊖⊖
Biliary tract cancer						
locally advanced	N=38		N=57		HR 0.49 [0.26; 0.88]	⊕⊕⊕⊕
metastatic	N=303		N=286		HR 0.83 [0.68; 1.02]	⊕⊕⊖⊖
Disease status						
initially unresectable	N=274		N=279		HR 0.84 [0.69; 1.03]	⊕⊕⊖⊖
recurrent	N=67		N=64		HR 0.56 [0.32; 0.96]	⊕⊕⊕⊕
ECOG						
0	N=173		N=163		HR 0.9 [0.68; 1.2]	⊕⊕⊖⊖

	1	N=168		N=181		HR 0.72 [0.56; 0.94]		
PD-L1 expression								
	<1%	N=103		N=103		HR 0.86 [0.6; 1.23]		
	>=1%	N=197		N=205	[; ]	HR 0.79 [0.61; 1]		
Primary tumor location								
	extrahepatic CC	N=66		N=65		HR 0.76 [0.49; 1.19]		
	gallbladder	N=85		N=86		HR 0.94 [0.65; 1.37]		
	intrahepatic CC	N=190		N=193		HR 0.76 [0.58; 0.98]		
Race								
	Asian	N=185		N=201		HR 0.73 [0.57; 0.94]		
	non-Asian	N=156		N=143		HR 0.89 [0.66; 1.19]		
Sex								
	female	N=172	[; ]	N=168		HR 0.82 [0.62; 1.08]		
	male	N=169		N=176		HR 0.78 [0.6; 1.01]		
<b>PFS - Time To Event</b>		N=341	7.2 [6.7; 7.4]	N=344	0.75 [0.63; 0.89]	HR 0.75 [0.63; 0.89]; p=0.001		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
Age								
	<65	N=181		N=184		HR 0.68 [0.54; 0.85]		
	>=65	N=160		N=160		HR 0.84 [0.66; 1.07]		
Biliary tract cancer								
	locally advanced	N=38		N=57		HR 0.42 [0.25; 0.68]		
	metastatic	N=303		N=286		HR 0.81 [0.68; 0.97]		
Disease status								
	initially unresectable	N=274		N=279		HR 0.79 [0.66; 0.95]		
	recurrent	N=67		N=64		HR 0.63 [0.42; 0.94]		
ECOG								
	0	N=173		N=163		HR 0.77 [0.61; 0.98]		
	1	N=168		N=181		HR 0.76 [0.6; 0.95]		
PD-L1 expression								
	TAP <1%	N=103		N=103		HR 0.8 [0.59; 1.09]		
	TAP >=1%	N=197		N=205		HR 0.73 [0.59; 0.91]		

Primary tumor location							
extrahepatic CC	N=66		N=65		HR 0.52 [0.35; 0.78]		
gallbladder	N=85	[; ]	N=86		HR 0.9 [0.65; 1.24]		
intrahepatic CC	N=190		N=193		HR 0.79 [0.64; 0.99]		
Race							
Asian	N=185		N=201		HR 0.67 [0.54; 0.83]		
non-Asian	N=156		N=143		HR 0.88 [0.69; 1.14]		
Sex							
female	N=172	[; ]	N=168		HR 0.78 [0.62; 0.99]		
male	N=169	[; ]	N=176		HR 0.73 [0.58; 0.93]		
DCR - Time To Event	N=341	291 (85.34%)	N=344	284 (82.56%)	OR 1.23 [0.817; 1.852]; p=0.3224		⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=341	6.4 [; ]	N=344	17.2 [; ]			⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=341	91 (26.69%)	N=344	64 (18.6%)	RR 1.43 [1.081; 1.903]; p=0.0123		⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=338	336 (99.41%)	N=342	338 (98.83%)	RR 1.01 [0.992; 1.02]; p=0.4198		⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=338	256 (75.74%)	N=342	266 (77.78%)	RR 0.97 [0.896; 1.058]; p=0.5295		⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=338	12 (3.55%)	N=342	14 (4.09%)	RR 0.87 [0.407; 1.848]; p=0.7121		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=338	44 (13.02%)	N=342	52 (15.2%)	RR 0.86 [0.59; 1.242]; p=0.4136		⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=338	160 (47.34%)	N=342	149 (43.57%)	RR 1.09 [0.921; 1.281]; p=0.3239		⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=338	314 (92.9%)	N=342	308 (90.06%)	RR 1.03 [0.985; 1.08]; p=0.1850		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=338	212 (62.72%)	N=342	222 (64.91%)	RR 0.97 [0.863; 1.082]; p=0.5525		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=338	30 (8.88%)	N=342	39 (11.4%)	RR 0.78 [0.495; 1.223]; p=0.2768		⊕⊕⊕⊕
TirAE-D (Any)	N=338	2 (0.59%)	N=342	1 (0.29%)	RR 2.02 [0.184; 22.214]; p=0.5641		⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=338	53 (15.68%)	N=342	59 (17.25%)	RR 0.91 [0.648; 1.276]; p=0.5810		⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 09.08.2021							
a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression)							

AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TirAE-D: Treatment-related immun-related Advers Events Leading to Death; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration

### 12.2.3. Pembrolizumab bei MSI high-Tumoren –Keynote 158

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR, vorbehandelt)							
Wirkstoff	Pembrolizumab		Handelsname	Keytruda			
Pharmazeutischer Unternehmer	MSD Sharp & Dohme GmbH		Beschlussdatum	19.01.2023			
Anwendungsgebiet	Biliäres Karzinom						
Population/ZVT	Titel		Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem biliäres Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie		n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	Therapie nach ärztlicher Maßgabe						
††/‡: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; †/‡: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ‡: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten							
A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) (NCT02628067)							
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes		
KEYNOTE-158 3475-158, 163196, MK-3475-158, KEYNOTE-158, 2022-500397-34-00, 2015-002067-41	Nonrandomized, Parallel Assignment, Phase 2 Open Label study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Advanced Cancer for 2nd Line, 3rd Line, >3rd Line or Palliative treatment	Kohorte K - biliäres Karzinom und MSI-H (N=22) <sup>1</sup>		1. Primary: Objective Response Rate 2. Secondary: Duration of Response 3. Secondary: Progression Free Survival 4. Secondary: Overall Survival 5. Secondary: Adverse Events 6. Secondary: Discontinue Study Intervention due to Adverse Events		
Levels of Evidence							
GRADE	⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b,c</sup>	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					
1: Participants will receive pembrolizumab 200 mg intravenously on Day 1 of each 3-week cycle.							
a: Open Label Study; b: Single-arm study; c: Non-randomized Study							
Outcome	Kohorte K - biliäres Karzinom und MSI-H N=22				GRADE		
MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. Modul 4E der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®): <a href="#">MSD Sharp &amp; Dohme GmbH 2022. Modul 4E der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®)</a> *							
Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study.: <a href="#">Maio, M 2022. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study... 33 (9): 929-938</a>							



Dichotomous Outcomes			
OS - Time To Event	N=22	19.4 [6.5; 44.8]	⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=22	4.2 [2.1; 24.9]	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
DOR - Time To Event	N=22	30.59 [23; ]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=22	9 (40.91%)	⊕⊕⊕⊕
TTR - TTE	N=22	2.37 [2; 4.14]	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>1</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>2</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>3</sup>	N=22	3 (13.64%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>4</sup>	N=22	3 (13.64%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>5</sup>	N=22	3 (13.64%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>3</sup>	N=22	5 (22.73%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>6</sup>	N=22	7 (31.82%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>7</sup>	N=22	7 (31.82%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>8</sup>	N=22	7 (31.82%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>9</sup>	N=22	7 (31.82%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>10</sup>	N=22	13 (59.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>11</sup>	N=22	16 (72.73%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) <sup>5</sup>	N=22	17 (77.27%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=22	9 (40.91%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=22	22 (100%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>12</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) <sup>13</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=22	3 (13.64%)	⊕⊕⊕⊕
irAE (CTCAE ≥3)	N=22	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any) <sup>10</sup>	N=22	5 (22.73%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any) <sup>3</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any) <sup>2</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕⊕⊕⊕

SAE (Any) <sup>1</sup>	N=22	2 (9.09%)	⊕○○○
SAE (Any)	N=22	7 (31.82%)	⊕○○○
SirAE (Any)	N=22	0 (0%)	⊕○○○

\*Database cutoff: 14.10.2021

1: PT: Sepsis; 2: PT: Leberabszess; 3: SOC: Leber- und Gallenerkrankungen; 4: SOC: Untersuchungen; 5: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; 6: PT: Ausschlag; 7: PT: Fieber; 8: PT: Erschöpfung; 9: PT: Diarrhoe; 10: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; 11: SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; 12: PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht; 13: PT: Bilirubin im Blut erhöht

a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression)

AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DOR: Duration Of Response; irAE: Immun-related Advers Events; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; SirAE: Serious Immun-related Advers Events; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration

**A Phase III, Randomised, Multicentre Open-label Study of Active Symptom Control (ASC) Alone or ASC With Oxaliplatin/ 5F-U Chemotherapy for Patients With Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers Previously Treated With Cisplatin/ Gemcitabine Chemotherapy. (NCT01926236)**

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
ABC-06 CFTSp048, A16281, 2013-001812-30	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Biliary Tract Cancer for 2nd Line, 3rd Line, >3rd Line or Palliative treatment	Arm B: ASC with OxMdG chemotherapy (FOLFOX) (N=81) <sup>1</sup>	Arm A: Active symptom control (ASC) (N=81) <sup>2</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Primary: Overall survival</li> <li>Secondary: Progression-free survival</li> <li>Secondary: Response rate (chemotherapy arm only)</li> <li>Secondary: Adverse Events and Serious Adverse Events</li> <li>Secondary: Quality of life</li> </ol>

**Levels of Evidence**

GRADE	⊕○○○ <sup>a,b</sup>	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
-------	---------------------	---

1: Active Symptom Control with OxMdG chemo (Oxaliplatin, L-folinic acid & 5FU); 2: Active Symptom Control


a: Open Label Study;b: keine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen

Outcome	Arm B: ASC with OxMdG chemotherapy (FOLFOX) N=81	Arm A: Active symptom control (ASC) N=81	Effect Estimate	GRADE
---------	--	--	-----------------	-------

MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. Modul 4E der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®): [MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. Modul 4E der Nutzenbewertung von Pembrolizumab \(KEYTRUDA®\)](#)<sup>\*</sup>

Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.: [Lamarca, A 2021. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer \(ABC-06\): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial...; 22 \(5\): 690-701](#)<sup>\*</sup>

**Dichotomous Outcomes**

OS - Time To Event	N=81	6.2 [5.4; 7.6]	N=81	5.3 [4.1; 5.8]	HR 0.69 [0.5; 0.97]; p=0.031		⊕○○○
--------------------	------	----------------	------	----------------	------------------------------	---	------

Albumin							
<35 g/l	N=19		N=21		HR 0.41 [0.2; 0.83]		
>=35 g/l	N=62		N=60		HR 0.84 [0.58; 1.23]		
Disease stage							
Locally advanced	N=14		N=15		HR 0.73 [0.32; 1.67]		
Metastatic	N=67		N=66		HR 0.7 [0.48; 1]		
ECOG							
0	N=25		N=28		HR 0.58 [0.32; 1.08]		
1	N=56		N=52		HR 0.73 [0.49; 1.09]		
Platinum sensitive							
No	N=54		N=47		HR 0.63 [0.41; 0.96]		
Yes	N=27	[; ]	N=34		HR 0.81 [0.47; 1.4]		
Primary tumor site							
Ampulla	N=4		N=7		HR 0.71 [0.18; 2.77]		
Extrahepatic	N=26		N=19		HR 0.84 [0.45; 1.57]		
Gallbladder and cyst duct	N=17		N=17		HR 0.56 [0.27; 1.17]		
Intrahepatic	N=34		N=38		HR 0.64 [0.37; 1.06]		
<b>PFS - Time To Event</b>	N=81	4.0 [3.2; 5]	N=81		[; ]		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
<b>ORR - TuDD</b>	N=81	4 (4.94%)	N=81		RR 9 [0.492; 164.505]; p=0.1383		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
<b>AE (Any)</b>	N=81	80 (98.77%)	N=81	77 (95.06%)	RR 1.04 [0.983; 1.098]; p=0.1754		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (CTCAE ≥3)</b>	N=81	56 (69.14%)	N=81	42 (51.85%)	RR 1.33 [1.033; 1.721]; p=0.0272		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>1</sup></b>	N=81	15 (18.52%) <sup>1</sup>	N=81	6 (7.41%)	RR 2.5 [1.021; 6.12]; p=0.0449		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>2</sup></b>	N=81	13 (16.05%) <sup>2</sup>	N=81	13 (16.05%)	RR 1 [0.494; 2.023]; p=1.0000		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>3</sup></b>	N=81	12 (14.81%) <sup>3</sup>	N=81	3 (3.7%)	RR 4 [1.173; 13.646]; p=0.0268		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
<b>AE-D (Any)</b>	N=81	8 (9.88%)	N=81	2 (2.47%)	RR 4 [0.876; 18.263]; p=0.0736		⊕⊕⊕⊕

TAE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>1</sup>	N=81	9 (11.11%)	N=81		RR 19 [1.124; 321.11]; p=0.0412	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
TAE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>4</sup>	N=81	8 (9.88%)	N=81		RR 17 [0.997; 289.733]; p=0.0502	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
TAE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>3</sup>	N=81	6 (7.41%)	N=81		RR 13 [0.744; 227.036]; p=0.0788	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
TAE (Any)	N=81	68 (83.95%)	N=81		RR 137 [8.627; 2175.57]; p=0.0005	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
TAE (CTCAE $\geq 3$ )	N=81	31 (38.27%)	N=81		RR 63 [3.92; 1012.407]; p=0.0035	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
TAE-D (Any)	N=81	3 (3.7%)	N=81		RR 7 [0.367; 133.393]; p=0.1957	⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>

\*Database cutoff: 03.01.2019

1: Fatigue or lethargy; 2: Biliary event; 3: Infection; 4: Neutropenia

a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression); b: Unvollständige Berichterstattung der erhobenen Items

AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; Any: Any Grade; CTCAE  $\geq 3$ : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade  $\geq 3$ ; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TuDD: Time to Definitive Deterioration

>

### 12.2.4. Ivosidenib bei IDH1-mutierten Tumoren - ClarIDHy-Studie

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 [NCT02889857]						
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes	
ClarIDHy AG120-C-005	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 double-blind study	Patients with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Advanced Cholangiocarcinoma	After Cross over to AG-120 (N=0) <sup>1</sup>	1. AG-120 (N=126) <sup>2</sup> 2. Placebo (N=61) <sup>3</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Primary: Progression Free Survival</li> <li>Secondary: Adverse Events and Serious Adverse Events</li> <li>Secondary: Overall Survival</li> <li>Secondary: Objective Response Rate</li> <li>Secondary: Duration of Response</li> <li>Secondary: Time to Response</li> <li>Secondary: EORTC QLQ-30 Subscale Scores</li> <li>Secondary: EORTC QLQ-BIL21 Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module</li> <li>Secondary: HRQOL: Patient Global Impression of Change (PGI-C)</li> <li>Secondary: HRQOL: Patient Global Impression of Severity (PGI-S)</li> <li>Secondary: EQ-5D-5L Dimension Response</li> <li>Secondary: EQ-5D-5L VAS Score</li> </ol>	
<b>Levels of Evidence</b>						
<b>GRADE</b>	⊕⊕⊕⊖ <sup>a</sup>	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.				
2: Participants received AG-120 500 mg, tablet, orally, once a day (QD) in each 28-day treatment cycle, until occurrence of disease progression, unacceptable toxicity, confirmed pregnancy, death, subject withdrawal, lost to follow-up, or the sponsor ended the study for up to approximately 45 months.; 3: Participants received AG-120 matched placebo, orally, QD in each 28-day treatment cycle, until occurrence of disease progression, unacceptable toxicity, confirmed pregnancy, death, subject withdrawal, lost to follow-up or the sponsor ended the study for up to approximately 7 months. Participants who experienced disease progression and received placebo were allowed to cross over and receive AG-120.						
a: unklare Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext (<80%)						
Outcome	AG-120 N=126	Placebo N=61	Effect Estimate		GRADE	
Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical Trial.: <a href="#">Zhu, AX 2021. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. ; 7 (11): 1669-1677</a>						
<b>Dichotomous Outcomes</b>						
<b>OS - Time To Event</b>	N=126	10.3 [7.8; 12.4]	N=61	7.5 [4.8; 11.1]	HR 0.79 [0.56; 1.12]; p=0.09	⊕⊕⊕⊖
Cancer type at initial diagnosis						
Extrahepatic cholangiocarcinoma	N=5		N=1		HR 0.51 [0.046; 5.742]	
Intrahepatic cholangiocarcinoma	N=113		N=58		HR 0.79 [0.552; 1.119]	⊕⊕⊕⊖
Unkown	N=8		N=2		HR 2.23 [0.435; 11.459]	
ECOG PS score at baseline						
≥1	N=76		N=42		HR 1.11 [0.733; 1.688]	⊕⊕⊕⊖
0	N=50	[; ]	N=19		HR 0.46 [0.248; 0.857]	⊕⊕⊕⊖
Extent of disease at screening						
Locally advanced	N=9		N=5		HR 0.96 [0.214; 4.322]	
Metastatic	N=117		N=56		HR 0.79 [0.558; 1.126]	⊕⊕⊕⊖
Gender						

Female	N=82		N=37		HR 0.77 [0.491; 1.193]		
Male	N=44		N=24		HR 0.94 [0.548; 1.604]		
Prior lines of therapy							
≥2	N=56		N=25		HR 0.75 [0.449; 1.267]		
1	N=70		N=36		HR 0.83 [0.527; 1.307]		
Regions							
Asia	N=7		N=5		HR 0.4 [0.073; 2.206]		
Europe	N=34		N=16		HR 1.07 [0.555; 2.06]		
North America	N=85		N=40		HR 0.75 [0.496; 1.148]		
<b>AE (CTCAE ≥3)</b>	N=123	62 (50.41%)	N=59	22 (37.29%)	RR 1.35 [0.93; 1.966]; p=0.1146		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>1</sup></b>	N=123	11 (8.94%)	N=59	4 (6.78%)	RR 1.32 [0.438; 3.969]; p=0.6221		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>2</sup></b>	N=123	7 (5.69%)	N=59	6 (10.17%)	RR 0.56 [0.197; 1.592]; p=0.2764		⊕⊕⊕⊕
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>3</sup></b>	N=123	8 (6.5%)	N=59	0 (0%)	RR 8.23 [0.483; 140.161]; p=0.1452		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>AE (CTCAE ≥3)<sup>4</sup></b>	N=123	7 (5.69%)	N=59	1 (1.69%)	RR 3.36 [0.423; 26.668]; p=0.2519		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>AE-D (Any)</b>	N=123	6 (4.88%)	N=59		RR 6.29 [0.36; 109.831]; p=0.2075		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>AE-Disc (Any)</b>	N=123	9 (7.32%)	N=59	5 (8.47%)	RR 0.86 [0.303; 2.463]; p=0.7836		⊕⊕⊕⊕
<b>AES<sup>5</sup></b>	N=123	12 (9.76%)	N=59	2 (3.39%)	RR 2.88 [0.665; 12.448]; p=0.1571		⊕⊕⊕⊕
<b>SAE (Any)</b>	N=123	42 (34.15%)	N=59	14 (23.73%)	RR 1.44 [0.856; 2.418]; p=0.1694		⊕⊕⊕⊕
<b>TAE (CTCAE ≥3)</b>	N=123	8 (6.5%)	N=59	0 (0%)	RR 8.23 [0.483; 140.161]; p=0.1452		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TSAE (Any)</b>	N=123	3 (2.44%)	N=59	0 (0%)	RR 3.39 [0.178; 64.531]; p=0.4172		⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>Outcome</b>	<b>AG-120 N=126</b>		<b>Placebo N=61</b>		<b>Effect Estimate</b>		<b>GRADE</b>
Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.: <a href="#">Abou-Alfa, GK 2020. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study...: 21 (6): 796-807*</a>							
<b>Dichotomous Outcomes</b>							
<b>OS - Time To Event</b>	N=124	10.8 [7.7; 17.6]	N=61	9.7 [4.8; 12.1]	HR 0.69 [0.44; 1.1]; p=0.060		⊕⊕⊕⊕
<b>PFS - Time To Event</b>	N=124	2.7 [1.6; 4.2]	N=61	1.4 [1.4; 1.6]	HR 0.37 [0.25; 0.54]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>
Cancer type at initial diagnosis							
Extrahepatic cholangiocarcinoma	N=5		N=1				
Intrahepatic cholangiocarcinoma	N=111		N=58		HR 0.38 [0.26; 0.57]		
Unkown	N=8		N=2				
ECOG performance status at baseline							
≥1	N=75		N=42		HR 0.52 [0.33; 0.8]		
0	N=49		N=19		HR 0.26 [0.12; 0.54]		
Extent of disease at screening							
Local-regional	N=9		N=5		HR 0.2 [0.035; 1.11]		
Metastatic	N=115		N=56		HR 0.41 [0.28; 0.6]		
Previous lines of therapy							
≥2	N=54		N=25		HR 0.41 [0.23; 0.73]		
1	N=70		N=36		HR 0.37 [0.22; 0.61]		

Region						
Asia	N=7		N=5		HR 0.42 [0.11; 1.6]	
Europe	N=33		N=16		HR 0.39 [0.19; 0.83]	
North America	N=84		N=40		HR 0.4 [0.25; 0.63]	
Sex						
Female	N=80		N=37		HR 0.36 [0.22; 0.59]	
Male	N=44	[; ]	N=24		HR 0.45 [0.25; 0.81]	
<b>DOR - Time To Event</b>	N=124	2.6 [1.4; 6]	N=61	1.6 [1.1; 2.7]		⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup>
<b>ORR - TuDD</b>	N=124	3 (2.42%)	N=61	0 (0%)	RR 3.47 [0.182; 66.174]; p=0.4078	⊕⊕⊕⊕
<b>AE-D (Any)</b>	N=121	4 (3.31%)	N=59	0 (0%)	RR 4.43 [0.242; 80.879]; p=0.3156	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>AE-Disc (Any)</b>	N=121	7 (5.79%)	N=59	5 (8.47%)	RR 0.68 [0.226; 2.06]; p=0.4982	⊕⊕⊕⊕
<b>SAE (Any)</b>	N=121	36 (29.75%)	N=59	13 (22.03%)	RR 1.35 [0.777; 2.346]; p=0.2868	⊕⊕⊕⊕
<b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>5</sup></b>	N=121	1 (0.83%)	N=59	0 (0%)	RR 1.48 [0.061; 35.682]; p=0.8109	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>7</sup></b>	N=121	2 (1.65%)	N=59	0 (0%)	RR 2.46 [0.12; 50.421]; p=0.5593	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>8</sup></b>	N=121	2 (1.65%)	N=59	0 (0%)	RR 2.46 [0.12; 50.421]; p=0.5593	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TAE (Any)<sup>9</sup></b>	N=121	25 (20.66%)	N=59	9 (15.25%)	RR 1.35 [0.676; 2.715]; p=0.3925	⊕⊕⊕⊕
<b>TAE (Any)<sup>10</sup></b>	N=121	25 (20.66%)	N=59	5 (8.47%)	RR 2.44 [0.983; 6.047]; p=0.0545	⊕⊕⊕⊕
<b>TAE (CTCAE ≥3)</b>	N=121	7 (5.79%)	N=59	0 (0%)	RR 7.38 [0.428; 127.028]; p=0.1687	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TAE (Any)</b>	N=121	76 (62.81%)	N=59	22 (37.29%)	RR 1.68 [1.177; 2.41]; p=0.0043	⊕⊕⊕⊕
<b>TAE (Any)<sup>8</sup></b>	N=121	19 (15.7%)	N=59	4 (6.78%)	RR 2.32 [0.825; 6.503]; p=0.1108	⊕⊕⊕⊕
<b>TAE-Disc (Any)</b>	N=121	2 (1.65%)	N=59	0 (0%)	RR 2.46 [0.12; 50.421]; p=0.5593	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
<b>TSAE (Any)</b>	N=121	3 (2.48%)	N=59	0 (0%)	RR 3.44 [0.181; 65.583]; p=0.4110	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>
*Database cutoff: 29.05.2020						
**Database cutoff: 29.01.2019						
1: Ascites; 2: Hyponatremia; 3: Anemia; 4: Blood bilirubin increased; 5: Prolonged QT interval on electrocardiogram; 6: Anaemia; 7: Hypophosphatemia; 8: Fatigue; 9: Nausea; 10: Diarrhoea						
a: zu geringe Anzahl von Ergebnisergebnissen; b: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression); c: Keine Effektschätzer berichtet						
AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; AES: Adverse Events of Special Interest; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration						
Outcome	AG-120 N=126	Placebo N=61	Effect Estimate		GRADE	
Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial.: Zhu, AX 2021. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. .: 7 (11): 1669-1677.						
<b>Continuous Outcomes</b>						
<b>EORTC QLQ-BIL21 (Pain)<sup>1</sup></b>	N=126	N=61	LSMD 4.4 [-5.82; 14.55]; p=0.4		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>	
<b>EORTC QLQ-BIL21 (Eating)<sup>1</sup></b>	N=126	N=61	LSMD -6.1 [-15.34; 3.12]; p=0.19		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>	
<b>EORTC QLQ-C30 (Pain)<sup>1</sup></b>	N=50	N=9	LSMD 4.1 [-8.74; 17.04]; p=0.53		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>	

EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) <sup>1</sup>	N=50	N=9	LSMD -3.7 [-17.46; 10.11]; p=0.60		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) <sup>1</sup>	N=50	N=9	LSMD 12.3 [3.85; 20.78]; p=0.004		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
<b>Outcome</b>	<b>AG-120 N=126</b>	<b>Placebo N=61</b>	<b>Effect Estimate</b>		<b>GRADE</b>
Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.: <a href="#">Abou-Alfa GK 2020. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. .; 21 (6): 796-807</a> **					
<b>Continuous Outcomes</b>					
EORTC QLQ-BIL21 (Pain) <sup>2</sup>	N=124	N=61	LSMD -2.9 [-11; 5.1]; p=0.473		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
EORTC QLQ-BIL21 (Eating) <sup>2</sup>	N=124	N=61	LSMD 2.4 [-5.2; 10]; p=0.539		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
EORTC QLQ-C30 (Pain) <sup>2</sup>	N=124	N=61	LSMD -8.2 [-17.6; 1.1]; p=0.084		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) <sup>2</sup>	N=124	N=61	LSMD 7.4 [-3.4; 18.3]; p=0.177		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) <sup>2</sup>	N=124	N=61	LSMD 9.8 [2.8; 16.7]; p=0.006		⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b</sup>
*Database cutoff: 29.05.2020 **Database cutoff: 29.01.2019					
1: From Baseline at Cycle 3 Day 1; 2: baseline at cycle 2 day 1					
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; b: breite Effektschätzer					
Eating: Eating; EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Pain: Pain; Physical Function: Physical Function					



## 13. Literatur

1. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383-94.
2. Howick, J., et al., *The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)*. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, 2011.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0* 2021 [cited 2021 10.05.2022]; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>.