



(21851) LYTGOBI, Taiho Oncology Europe GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2025

1 Zulassung Swissmedic

LYTGOBI wurde von Swissmedic per 8. Oktober 2024 befristet bis zum 08. Oktober 2026 mit folgender Indikation zugelassen:

„Angewendet wird LYTGOBI als Monotherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Fusion (FGFR2-Fusion) oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorgängigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Gesuches unvollständigen Dokumentation, wird diese Indikation befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine Zulassung ohne besondere Auflagen überführt werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als befristet erfüllt:

Wirkmechanismus^{1,2}

„[...] Futibatinib ist ein next-generation FGFR 1-4-Inhibitor und wird bei FGFR2-Fusionen und Rearrangements eingesetzt. Die Signalgebung des konstitutiven Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR) kann die Proliferation und das Überleben von malignen Zellen unterstützen. Futibatinib zeigte in vitro hemmende Aktivität gegen FGFR2-Resistenzmutationen (N550H, V565I, E566G, K660M).[...]“

Krankheitsbild^{1,3,4}

Das Cholangiokarzinom (CCA) ist ein Krebs, der sich aus Gallengangszellen, den Cholangiozyten entwickelt, die die Wand der Gallengänge auskleiden. Das Cholangiokarzinom kann von intra (20%) oder extrahepatischen (perihilär (50%) und distale (30%)) Gallengänge ausgehen und wird in internationalen Guidelines unter den biliären Karzinomen aufgeführt, die neben dem CCA auch Karzinome der Gallenblase, und der Ampulla Vateri umfassen. Biliäre Karzinome sind mit weniger als 1.7% aller malignen Tumoren eine seltene und inhomogene Tumorentität. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig an biliären Karzinomen. Das intrahepatische Cholangiokarzinom stellt nach dem hepatozellulären Karzinom den zweithäufigsten Leberkrebs dar.

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für das Cholangiokarzinom, obwohl ein spezifischer Risikofaktor für viele Patienten nicht identifiziert werden kann. In den Vereinigten Staaten und Europa sind die

¹ Onkopedia, Biliäre Karzinome (Stand April 2024), www.onkopedia.com

² Fachinformation LYTGOBI, Stand Juli 2024

Haupttrisikofaktoren die primär sklerosierende Cholangitis und fibropolyzystische Lebererkrankungen. Es besteht ein eindeutiger und starker Zusammenhang zwischen einer chronischen intrahepatischen Steinerkrankung (Hepatolithiasis) und einem Cholangiokarzinom. Chronische Lebererkrankungen (Zirrhose und Virusinfektionen) sind heute als Risikofaktor anerkannt, insbesondere für das intrahepatische Cholangiokarzinom.

Standard of Care^{1,3,4}

Bei technisch inoperablen Tumormanifestationen, Vorliegen von Kontraindikationen gegen Operationen und im metastasierten Stadium ist die systemische Behandlung als primäre Therapiemodalität mit palliativem Therapieanspruch indiziert. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Patienten. Da inzwischen auch bei den biliären Karzinom gezielt wirksame Arzneimittel ab der Zweitlinie zur Verfügung stehen, empfiehlt sich eine frühzeitige, gezielte molekularpathologische Testung.

Als Erstlinientherapie (1L) im metastasierten oder nicht resektablen Setting bei Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird Gemcitabin + Cisplatin (ABC-02-Studie) + Durvalumab (TOPAZ-1 Studie) oder Pembrolizumab (KEYNOTE-966 Studie) empfohlen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden.

Kommt es zu einem Nicht-Ansprechen, einem Progress oder einem Absetzten aufgrund Nebenwirkungen kann bei Vorliegen entsprechender Mutationen (Mutationen betreffen bis zu 50% der Patienten mit biliären Tumoren) eine molekular stratifizierte Therapie eingesetzt werden. Bei Vorliegen einer **FGFR2-Mutation** (mit bis zu 15% intrahepatischen biliäre Karzinome) wird eine molekular stratifizierte Therapie mit Pemigatinib oder **Futibatinib** empfohlen. Als nicht molekular stratifizierte Therapie wird in den Leitlinien die Therapieregime FOLFOX oder FOLFIRI genannt.

Mit PEMAZYRE (Pemigatinib) ist bereits ein Tyrosinkinasehemmer FGFR 1, 2 und 3 von Swissmedic zugelassen und befristet bis zum 30. Juni 2026 auf der SL aufgeführt.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LYTGOBI bei Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom wurde in einer multizentrischen, offenen einarmigen Phase II-Studie FOENIX-CCA2 (NCT02052778) untersucht.

Studie 1 – FOENIX-CCA2 Studie (TAS-120-101; NCT02052778)

Goyal, Meric-Bernstam et al. 2023). Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. NEJM 2023;388(3):228-239.

Design:

Multizentrische, offene, einarmige Phase II-Studie.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Wichtigste Einschlusskriterien:

- ≥ 18 Jahre
- Inoperables lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes iCCA
- Krankheitsprogression nach mindestens einer vorherigen Gemcitabin- und platinhaltige Chemotherapie
- Keine vorherige Behandlung mit einem FGFR-Inhibitor
- ECOG Performance Status 0 oder 1
- FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement
- Radiologisch messbare Erkrankung gemäss RECIST V.1.1

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Aktuelle oder frühere klinisch signifikante Netzhauterkrankung
- Nicht tumorbedingte, veränderte Kalzium-Phosphor Homöostase

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers (Version 1.2025, 20. März 2025)

⁴ Vogel A. et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. 17 Dezember 2024

Intervention:

103 Patienten erhielten einmal täglich 20 mg Futibatinib bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität.

Das mediane Alter betrug 58 Jahre (22 bis 79 Jahre), 22.3% waren ≥ 65 -jährig, 56.3% waren weiblich. Alle Patienten hatten einen Baseline-Leistungsstatus ECOG von 0 (46.6%) oder 1 (53.4 %). Alle Patienten hatten mindestens eine vorgängige systemische Therapielinie, 30.1 % hatten zwei vorgängige Therapielinien, und 23.3% hatten drei oder mehr vorgängige Therapielinien. Alle Patienten erhielten zuvor eine Therapie auf Platinbasis, darunter 91% mit Gemcitabin/Cisplatin. 77.7% hatten eine FGFR2-Fusion und 22.3% ein FGFR2-Rearrangement.

70% (72/103 Patienten) brachen die Behandlung vorzeitig ab, vorwiegend aufgrund der Krankheitsprogression (62%) und seltener aufgrund von unerwünschten Ereignissen (5%). 36% (26/72 Patienten) erhielten eine anschliessende Therapie, diese war meist eine Chemotherapie.

Während der Studie starben 40 Patienten (39%) nach Absetzen der Behandlung. Die Mehrheit (90%) starb an der Krankheitsprogression.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die **objektive Ansprechrate** (Objective Response Rate, ORR) gemäss Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee, ICR) gemäss RECIST v1.1.

Primärer Datenschnittpunkt (01.10.2020):

- 42% (42/103) der Patienten zeigten ein Ansprechen (ORR: 41.7%; [95% KI: 32.1-51.9]). Davon hatte 1 Patient ein komplettes und 42 Patienten ein partielles Ansprechen.
- Mediane Follow-up Zeit betrug 17.1 Monate (10.1 bis 29.6 Monate).
- Mediane Behandlungsdauer betrug 9.1 Monate (0.5-24.6).
- Mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2.5 Monate (0.7-7.4 Monate).

Finaler Datenschnittpunkt (29.05.2021):

- ORR 41.7% [95% KI: 32.1-51.9]
- Mediane Follow-up Zeit betrug 25.0 Monate

Sekundäre Endpunkte:

Primärer Datenschnittpunkt (01.10.2020):

- Die mediane Ansprechdauer (**mDoR**) betrug 9.7 Monate [95% KI: 7.6-17.0].
- Dauer des Ansprechens von den 43 Patienten mit Ansprechen:
 - o Mind. 6 Monate: 72% (31/43 Patienten)
 - o Mind. 12 Monate: 14% (6/43 Patienten)
- Das mediane progressionsfreie Überleben (**mPFS**) betrug 9.0 Monate [95% KI: 6.9-13.1]. Die 6- und 12 Monate PFS-Raten lagen bei 66% respektive 40%.
- Das mediane Gesamtüberleben (**mOS**) betrug 21.7 Monate [95% KI: 14.0- N/A]. Die 1-Jahres-überlebensrate lag bei 72%.

Finaler Datenschnittpunkt (29.05.2021):

- **mDOR** betrug 9.5 Monate [95% KI: 7.6,10.4]
- **mPFS** betrug 8.9 Monate [95% KI: 6.7-11.0]
- **mOS** betrug 20.0 Monate [95% KI: 16.4-24.6]

Patientenbezogene Outcomes (gemessen mittels Fragebögen EORTC QLQ-C30⁵ oder EQ-5D⁶): Die Daten wurden bis zum Besuch in Zyklus 13 (1 Zyklus=21 Tage) ausgewertet. Anschliessend fehlten die Daten bei mehr als 50% der Patienten. Die Auswertung ergab keine klinisch relevante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert.

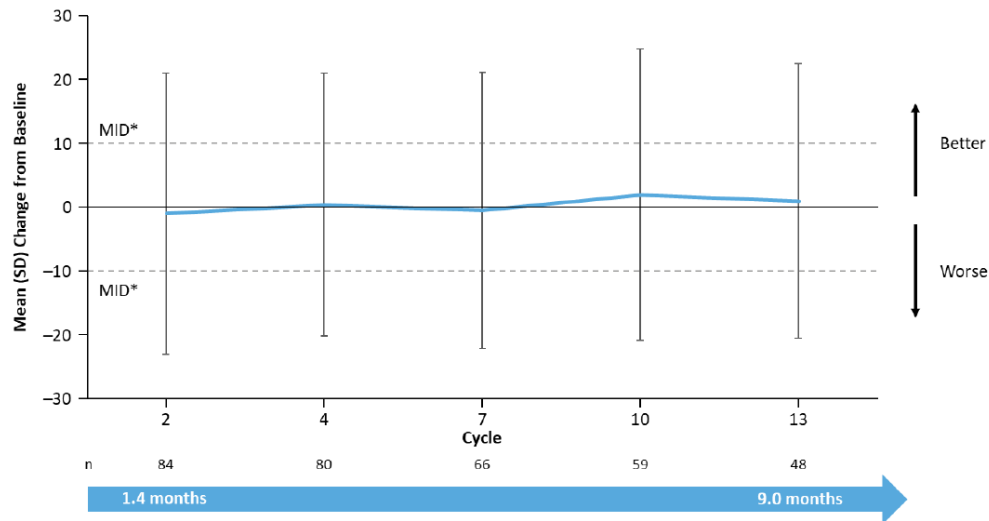


Abbildung 1: EORTC-QLQ-C30; Die Fehlerbalken zeigen eine Standardabweichung an und die gestrichelten Linien die minimal wichtigen Unterschiede (MIDs); Veränderungen gegenüber der Grundlinie zwischen den gestrichelten Linien wurden als klinisch nicht relevant angesehen. [Supplement, Goyal et al., 2023]

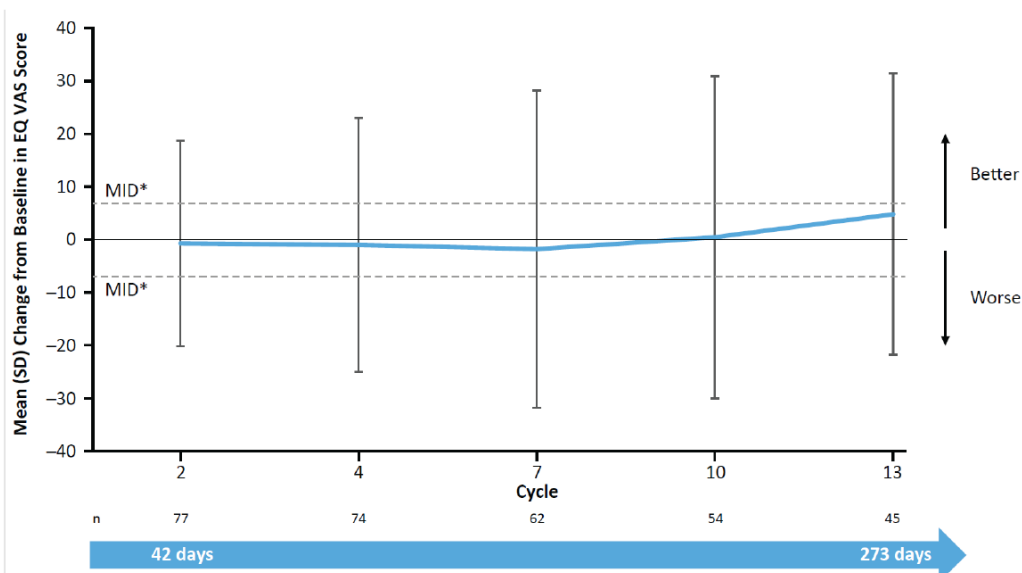


Abbildung 2: EQ VAS; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar. Das schattierte Feld zeigt Werte ohne klinisch bedeutsame Veränderung gegenüber dem Ausgangswert an, basierend auf einer Veränderung von +7 für eine Verbesserung und -7 für eine Verschlechterung. [Supplement, Goyal et al., 2023]

⁵ EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. Beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer PatientInnen multidimensional.

⁶ European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version. Allgemeines Instrument zur Messung von Patient-Reported Outcomes (PROs), mit dem die Lebensqualität von PatientInnen unabhängig von ihrer Erkrankung bewertet werden kann.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Insgesamt führten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei 52 Patienten (50%) zu Therapieunterbrüchen und bei 56 Patienten (54%) zu Dosisreduzierungen. Zwei Patienten (2%) brachen Futibatinib dauerhaft ab. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (bei $\geq 10\%$ der Patienten) waren Hyperphosphatämie (85%), Alopecie (33%), Mundtrockenheit (30%), Diarrhöe (28%), trockene Haut (27%) sowie Fatigue (25%). [Abbildung 3]

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen des Schweregrads 3 waren Hyperphosphatämie (30%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Spiegel (6%), Stomatitis (6%), und Fatigue (6%). [Abbildung 4]

Table 2. Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 10% of the Patients.*

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

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

Abbildung 3: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, welche in mindestens 10% der Patienten auftraten [Goyal et al., 2023]

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 10 Patienten (10%) gemeldet:

	Any Grade	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with at least one AE	10 (10)	3 (3)	7 (7)	0	0
Migraine	2 (2)	2 (2)	0	0	0
Anemia	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Cellulitis	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Cholangitis	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Esophagitis	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Gastrointestinal hemorrhage	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Infection	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Pain in extremity	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Pneumonitis	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Pyrexia	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Transient ischemic attack	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Urinary tract infection	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Vomiting	1 (1)	0	1 (1)	0	0

*Data are number (percentage). AE denotes adverse event.

Abbildung 4: Behandlungsbedingte schwere Ereignisse bei ≥ 1 Patient [Supplement, Goyal et al., 2023]

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammenfassung aus der Fachinformation [Stand Juli 2024]:

„[...] Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Hyperphosphatämie (89,7 %), Nagelerkrankungen (44,1 %), Verstopfung (37,2 %), Alopezie (35,2 %), Durchfall (33,8 %), Mundtrockenheit (31,0 %), Fatigue (31,0 %), Übelkeit (28,3 %), trockene Haut (27,6 %), erhöhte AST (26,9 %), Bauchschmerzen (24,8 %), Stomatitis (24,8 %), Erbrechen (23,4 %), palmar-plantare Erythrodyssästhesie (22,8 %), Arthralgie (21,4 %) und verminderter Appetit (20,0 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Darmverschluss (1,4 %) und Migräne (1,4 %). Ein permanenter Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 7,6 % der Patienten berichtet; die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen führte, war Stomatitis (1,4 %); alle anderen Nebenwirkungen traten nur einmal auf.

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie wurde bei 89,7 % der mit Futibatinib behandelten Patienten berichtet, und 27,6 % erlitten Ereignisse vom Grad 3, definiert als Serumphosphat von > 7 mg/dl bis ≤ 10 mg/dl, unabhängig von klinischen Symptomen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hyperphosphatämie aller Grade betrug 6,0 Tage (Bereich: 3,0 bis 117,0 Tage).

Keine der Reaktionen war vom Schweregrad 4 oder 5, schwerwiegend oder führte zum Absetzen von Futibatinib. Behandlungsunterbrüche waren bei 18,6 % der Patienten und eine Dosisreduktion bei 17,9 % erforderlich. Die Hyperphosphatämie war mit einer Phosphatrestriktion über die Ernährung oder der Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie bzw. einer Dosisanpassung behandelbar. Empfehlungen bezüglich Hyperphosphatämie siehe Abschnitte «Dosierung/Anwendung» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Seröse Netzhautablösung

Eine seröse Netzhautablösung trat bei 6,2 % aller mit Futibatinib behandelten Patienten auf. Die Reaktionen waren alle vom Schweregrad 1 oder 2. Behandlungsunterbrüche waren bei 2,1 % der Patienten und eine Dosisreduktion bei 2,1 % erforderlich. Keine der Reaktionen führte zum Absetzen von Futibatinib. Die serösen Netzhautablösungen waren im Allgemeinen gut kontrollierbar.

Empfehlungen bezüglich seröser Netzhautablösung siehe Abschnitte «Dosierung/Anwendung» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».[...]"

Auszug aus dem EMA Assessment Report:⁷

„[...] Exposure was limited and few patients were treated >12 months, hampering the assessment of long-term toxicity as well as the identification of rare adverse events. However, this is acceptable considering the poor disease prognosis. Furthermore, additional safety data is expected from the proposed SOB Study TAS-120-205. This study might also provide more information regarding the safety in elderly patients, which is now limited given that few patients >65 years of age were included in the clinical studies. [...]"

⁷ EMA Assessment Report LYTGOBI, 26. April 2023 (EMA/218116/2023)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^a

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Preferred Regimens

- Durvalumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{e,h,4,5}
- Pembrolizumab + gemcitabine + cisplatin (category 1)^{e,g,h,4,6}

Other Recommended Regimens

- Gemcitabine + cisplatin (category 1)^{e,4,7}
- Capecitabine + oxaliplatin
- FOLFOX
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine + oxaliplatin
- Single agents:
 - ▶ 5-fluorouracil
 - ▶ Capecitabine
 - ▶ Gemcitabine

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy (BIL-C 3 of 5)

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progressionⁱ

Preferred Regimens

- FOLFOX⁸

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI⁹
- Liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin (category 2B)¹⁰
- Regorafenib (category 2B)¹¹
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above

Useful in Certain Circumstances

- Targeted therapy (BIL-C 3 of 5)
- Nivolumab (category 2B)^{9,h,j,12}

^a Order does not indicate preference.

^e If a patient is ineligible for cisplatin, carboplatin may be used.

^f This regimen is also a recommended treatment option for patients who developed recurrent disease >6 months after surgery with curative intent and >6 months after completion of adjuvant therapy.

^g See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^h For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor when used as subsequent-line therapy because there is a lack of data for use of immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

ⁱ Treatment selection depends on clinical factors including previous treatment regimen/agent, somatic molecular testing results, and extent of liver dysfunction.

^j Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[References on BIL-C 4 of 5](#)
[Continued](#)

BIL-C
2 OF 5

Version 2.2025, 7/2/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a,k}
TARGETED THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Entrectinib^{13,14}
 - ▶ Larotrectinib¹⁵
 - ▶ Repotrectinib¹⁶
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - ▶ Pembrolizumab^{9,i,17-20}
- For TMB-H tumors:
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab (category 2B)^{9,21}
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Pralsetinib (category 2B)²²
 - ▶ Selpercatinib (category 2B)²³

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progressionⁱ

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors^m:
 - ▶ Entrectinib^{13,14}
 - ▶ Larotrectinib¹⁵
 - ▶ Repotrectinib¹⁶
- For MSI-H/dMMR tumors:
 - ▶ Pembrolizumab^{9,h,i,17-20}
 - ▶ Dostarlimab-gxly (category 2B)^{9,h,n,24}
- For TMB-H tumors:
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab^{9,h,o,21}
 - ▶ Pembrolizumab^{9,h,i,17,25}
- For *BRAF* V600E-mutated tumors
 - ▶ Dabrafenib + trametinib^{26,27}
- For CCA with *FGFR2* fusions or rearrangements^p:
 - ▶ Futibatinib²⁸
 - ▶ Pemigatinib²⁹
 - ▶ Erdafitinib^{1,30}
- For CCA with *IDH1* mutations
 - ▶ Ivosidenib (category 1)^{31,32}
- For HER2-positive tumors:
 - ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+)³³
 - ▶ Trastuzumab + pertuzumab (IHC3+/ISH+NGS amplification)³⁴
 - ▶ Tucatinib + trastuzumab (IHC3+/ISH+NGS amplification)³⁵
 - ▶ Zanidatamab-hrli (IHC3+)³⁶
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Selpercatinib²³
 - ▶ Pralsetinib (category 2B)²²
- For *KRAS* G12C mutation-positive tumors:
 - ▶ Adagrasib³⁷

^a Order does not indicate preference.

⁹ See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^h For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor when used as subsequent-line therapy because there is a lack of data for use of immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

ⁱ Treatment selection depends on clinical factors including previous treatment regimen/agent, somatic molecular testing results, and extent of liver dysfunction.

^k An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^l There are limited clinical trial data to support pembrolizumab in this setting.

^m Repotrectinib is an option if there was progression on a prior therapy, which may include prior *NTRK* inhibitors. Entrectinib and larotrectinib should not be used if there was progression on prior *NTRK* inhibitors.

ⁿ Dostarlimab-gxly is a recommended treatment option for patients with MSI-H/dMMR recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^o For patients with disease refractory to standard therapies or who have no standard treatment options available.

^p Futibatinib and pemigatinib are preferred over erdafitinib.

^q The data available for this agent are from a smaller trial.

[References on BIL-C 4 of 5](#)

ESMO⁸: ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer (2024)

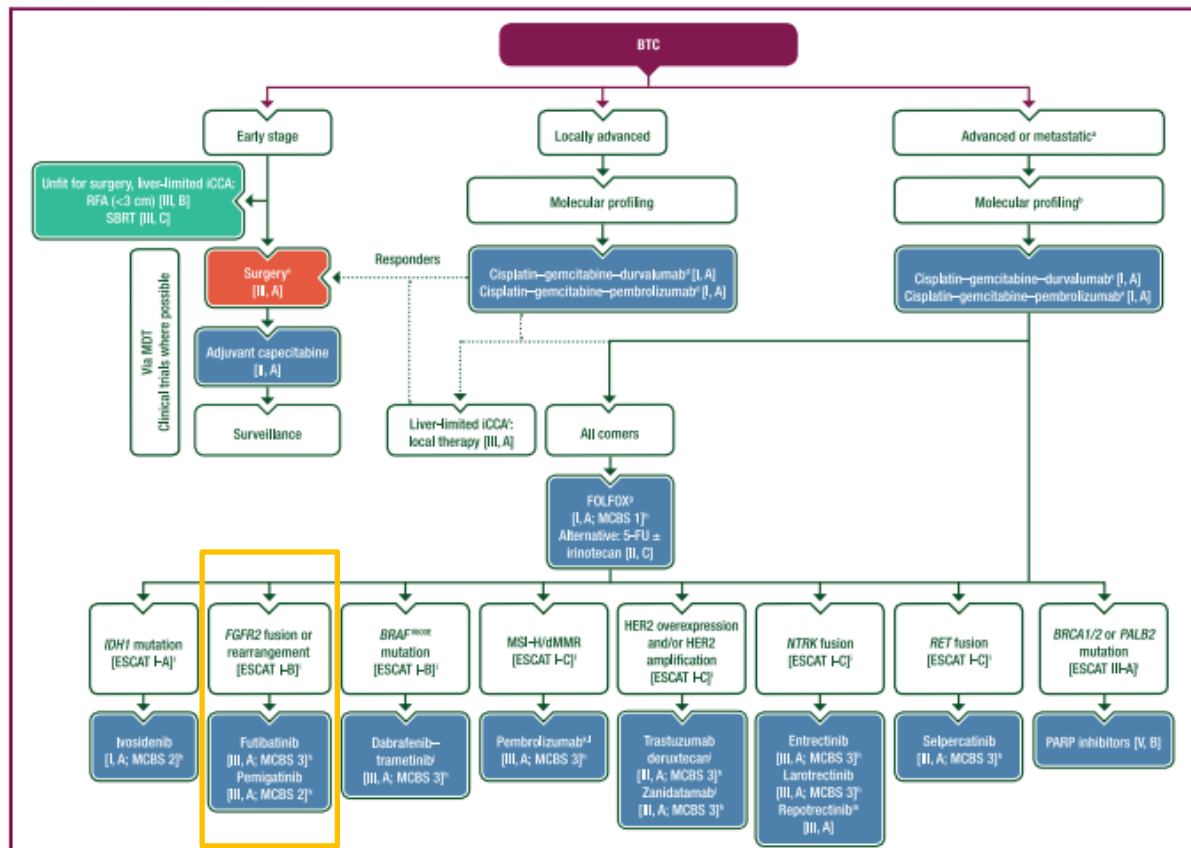


Figure 1. Management of BTC.

Purple: algorithm title; orange: surgery; blue: systemic anticancer therapy or their combination; turquoise, non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management and non-treatment aspects; dashed lines: optional therapy.

5-FU, 5-fluorouracil; BTC, biliary tract cancer; CCA, cholangiocarcinoma; ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficiency; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIR, 5-fluorouracil–leucovorin–oxaliplatin; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ICCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MDT, multidisciplinary team; MSI-H, microsatellite instability-high; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-1, programmed cell death protein 1; RFA, radiofrequency ablation; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

^aClinical trial recommended when available.

^bMolecular profiling should be carried out before or during first-line therapy. Gene panel should include *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *RET*, *BRCA1/2* and *PALB2* to test for hotspot mutations, but may also include genes such as *c-MET*. The rapidly evolving landscape of drug targets and predictive biomarkers may necessitate larger panels in the future.

^cSpecial considerations: (i) consider need for preoperative drainage; (ii) avoid percutaneous biopsy in resectable distal or perihilar CCA; (iii) assess future liver remnant; (iv) neoadjuvant approach (selected cases); (v) completion surgery for incidental gallbladder carcinoma stage \geq T1b.

^dSalvage surgery or local therapies should be considered in responding patients with initially inoperable disease.

^eConsider gemcitabine monotherapy in patients with compromised performance status or significant debility who are at risk of toxicity from platinum-containing ChT regimens.

^fReconsider surgery in the event of adequate response to treatment.

^gRegimen without a specific licensed indication in BTC.

^hESMO-MCBS v1.1²⁶ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

ⁱESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.²⁵

^jFDA approved, not EMA approved.

^kAnti-PD-1 therapy is recommended for patients with MSI-H or dMMR who have not been treated with first-line immunotherapy.

^lEMA approved for MSI-H or dMMR BTC; FDA approved for all MSI-H or dMMR solid tumours.

^mNot EMA or FDA approved.

„[...] Recommendations

First-line treatment

- Cisplatin-gemcitabine-durvalumab and cisplatin-gemcitabine-pembrolizumab are recommended as firstline therapy [I,A]

Second- and later-line treatment

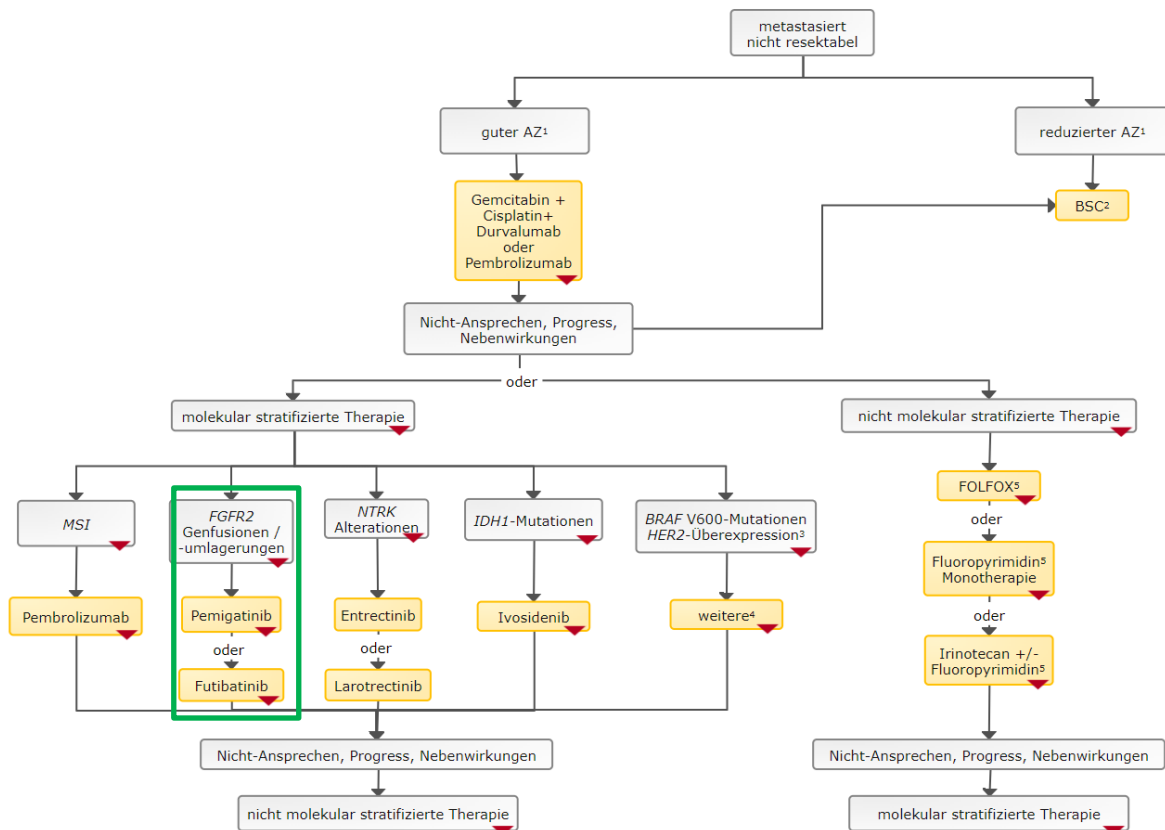
- Futibatinib [ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (MCBS) v1.1 score: 3] and pemigatinib (ESMO-MCBS v1.1 score: 2) are recommended in patients with FGFR2 fusions or rearrangements who have progressed after one or more
- Andere zielgerichtete Therapien werden in Abhängigkeit der vorliegenden molekularen Markern aufgeführt.

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliäre Karzinome (Version 5.2, Juni 2025)⁹

4.41	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin mit einem der beiden zugelassenen Antikörper Durvalumab oder Pembrolizumab angeboten werden.	
Level of Evidence 2 ⊕⊕⊕⊖	[703] , [704] , [705] , [706] , [707] , [702] , [709] 2: Recherche 2024, Kelley 2023 ⊕⊕⊕⊖: Recherche 2022, Oh 2022	
	Starker Konsens	

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit einem der FGFR-Inhibitoren Futibatinib oder Pemigatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[730] , [713]	
	Starker Konsens	

⁹ S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliäre Karzinome (Version 5.2, Juni 2025)



„[...] 1.2.1.4 Zielgerichtete Therapieansätze

Aktuelle Studien zeigen, dass in bis zu 50% der Pat. mit biliären Tumoren genetische Alterationen nachzuweisen sind für die bereits zielgerichtete Therapien zugelassen sind oder in klinischen Studien derzeit untersucht werden. [...] Die frühzeitige Analyse genetischer Alterationen ermöglicht ein optimales Management.

6.1.2.1.4.1 FGFR2-Genfusionen und -Umlagerungen

Ca. 15% der intrahepatischen biliären Karzinome weisen Alterationen des Fibroblast growth factor receptor (FGFR) auf, die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Hierbei zeigte sich die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren bisher vor allem bei FGFR-2 Translokationen. In der einarmigen FIGHT 2 Studie konnte für Pat. mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements, nach mindestens einer Vortherapie, eine objektive Ansprechrquote von 35,5% gezeigt werden (38/146 Pat., davon 3 mit kompletter und 35 mit partieller Remission). Eine ähnliche Wirksamkeit zeigt sich für den Next-Generation FGFR1–4-Inhibitor Futibatinib, ebenfalls in einer einarmigen Studie mit 103 eingeschlossenen Pat. (ORR 42%, PFS 9,0 Monate, OS 21,7 Monate). [...]"

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegt einzig eine einarmige Studie vor. Direktvergleichende Studien gegenüber Pemigatinib oder gegenüber der 2L Chemotherapie (bspw. FOLFOX) fehlen.

Vergleich zu Pemigatinib

Die Zulassungsinhaberin reicht Posterdaten einer indirekten Vergleichsstudie¹¹ gegenüber Pemigatinib ein. Pemigatinib ist ebenfalls ein Tyrosinkinasehemmer, der die Rezeptortyrosinkinase FGFR1, 2

¹⁰ Onkopedia, Biliäre Karzinome (Stand April 2024), www.onkopedia.com

¹¹ Paine, A., H. Thom, V. Wacheck, Y. He, R. Kazerooni, T. Salimi, M. J. Borad and J. Bridgewater (2022). "CO78 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Futibatinib Versus Chemotherapy and Pemigatinib in Cholangiocarcinoma Patients With FGFR2 Fusions/Rearrangements." Value in Health 25(12): S33.

und 3 hemmt und seit dem 1. November 2022 auf der SL aufgeführt ist.¹² Es wurden die beiden pivotalen Studien FOENIX-CCA2 (finaler Datenschnittpunkt 29.05.2021) und FIGHT-202 (Pemigatinib) für den Vergleich herangezogen. Futibatinib zeigt einen minimal numerisch, nicht signifikanten Vorteil gegenüber Pemigatinib. Aus Sicht des BAG lassen diese Daten keine Rückschlüsse auf einen Zusatznutzen von Futibatinib gegenüber Pemigatinib zu.

Wirksamkeit von Futibatinib bei mit FGFR-Inhibitor vorbehandelten Patienten oder bei Resistenzmutationen:

Ergebnisse aus Phase-I-Dosiseskalations- und Dosiserweiterungsstudien sowie einzelne Fallberichte von Patienten, welche ein Therapieansprechen auf Futibatinib nach Pemigatinib erreichen konnten, sind beschrieben worden.^{13,14,15,16} Die Zulassungsinhaberin hält jedoch selbst fest, dass diese Daten noch erhärtet werden müssen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

LYTGOBI zeigt in der vorliegenden Phase-II-Studie eine objektive Ansprechrate von 41.7% bei Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements (ORR: 41.7%; [95% KI: 32.1-51.9]). Zum finalen Datenschnitt (29. Mai 2021) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 9.5 Monate [95% KI: 7.6,10.4], das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) 8.9 Monate [95% KI: 6.7-11.0] und das mediane Gesamtüberleben (mOS) 20.0 Monate [95% KI: 16.4-24.6].

Alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Insgesamt führten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei 52 Patienten (50%) zu Therapieunterbrechungen und bei 56 Patienten (54%) zu Dosisreduzierungen. Zwei Patienten (2%) brachen Futibatinib dauerhaft ab. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (bei $\geq 10\%$ der Patienten) waren Hyperphosphatämie (85%), Alopezie (33%), Mundtrockenheit (30%), Diarrhöe (28%), trockene Haut (27%) sowie Fatigue (25%).

Derzeit läuft eine weitere Phase II-Studie TAS-120-205 (FOENIX-CCA4; NCT05727176) um die Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib 20 mg zu bestätigen sowie die Wirksamkeit von Futibatinib 16 mg zu untersuchen. Dies ist im Hinblick auf die häufigen Studienunterbrüche und Dosisreduktionen mit 20 mg relevant.

Bezüglich der Wirksamkeit von Futibatinib bei mit FGFR-Inhibitor vorbehandelten Patienten oder bei Resistenzmutationen liegt dem BAG zum aktuellen Zeitpunkt unzureichende Evidenz vor.

Eine Phase III Studie (FOENIC-CCA3; NCT04093362) welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib im Vergleich zur Gemcitabin-Cisplatin-Chemotherapie als Erstbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem inoperablem iCCA, mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement untersuchen sollte, wurde frühzeitig aufgrund schlechter Rekrutierung gestoppt.

Aufgrund der unvollständigen klinischen Datenlage wurde das Arzneimittel LYTGOBI von Swissmedic befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann Swissmedic die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführen. Sollte dies der Fall sein, hat die Zulassungsinhaberin die aktuellen Wirksamkeitsdaten, die Daten/Unterlagen zur Erfüllung der Auflagen sowie die Beurteilung von Swissmedic dem BAG bei der Neuaufnahme nach Befristung einzureichen. Solange die klinische Datenlage unvollständig ist, wird zusätzlich ein Wirksamkeitsnachweis in Form eines Vorleistungsmodell gefordert.

¹² Fachinformation PEMAZYRE, Februar 2024

¹³ Rengan A, Denlinger C. Robust Response to Futibatinib in a Patient With Metastatic FGFR-Addicted Cholangiocarcinoma Previously Treated Using Pemigatinib. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):430-435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378504/>

¹⁴ Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, Sanson M, Bridgewater J, Arkenau H, et al. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring. Cancer Discov. 2022;12(2):402-415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551969/>

¹⁵ Bahleda, R., F. Meric-Bernstam, L. Goyal, B. Tran, Y. He, I. Yamamiya, K. A. Benhadji, I. Matos and H. T. Arkenau (2020). "Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors." Ann Oncol 31(10): 1405-1412.

¹⁶ Goyal, L., L. Shi, et al. "TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma." Cancer Discov 9(8): 1064-1079.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

LYTGOBI muss von einer Ärztin oder einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen der Gallenwege eingeleitet werden. FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements sind durch einen validierten diagnostischen Test vor Beginn der LYTGOBI-Therapie zu bestätigen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Futibatinib einmal täglich peroral (= 5 Tabletten). Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (mPFS finaler Datenschnittpunkt 29.05.2021: 8.9 Monate [95% KI: 6.7-11.0]). Für das Toxizitätsmanagement sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei Hyperphosphatämie und seröser Netzhautablösung sind stufenweise Dosisanpassungen vorzunehmen, auf 16 mg bzw. 12 mg einmal täglich. In der Zulassungsstudie hatten 50% einen Behandlungsunterbruch und 54% eine Dosisreduktion.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Auszug Fachinformation [Stand Juli 2024]:

„[...] Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Gesuches unvollständigen Dokumentation, wird diese Indikation befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine Zulassung ohne besondere Auflagen überführt werden. [...]“

EMA¹⁷

Die EMA hat dieses Arzneimittel unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten.

„[...] Only one single-arm phase I/II study was submitted to support the efficacy of futibatinib in second line treatment of patients with iCCA with FGFR2 gene fusions or other FGFR2 rearrangements and as a consequence, several aspects need explicit consideration. The results show a clinically relevant antitumour activity (ORR 41.7%) with a duration of response (median 9.7 months). Time-to-event secondary endpoints PFS and OS are not interpretable without a comparator arm. In combination with the uncertainty on the impact of FGFR2 genetic alterations on prognosis, the clinical results need confirmation. The applicant, therefore, proposes to conduct Study TAS-120-205 as specific obligation (SOB) in context of the CMA, to provide comprehensive clinical data within an appropriate timeframe to confirm that the benefit-risk balance is positive. (...) Efficacy results need to be weighed against the safety profile, which is mainly characterised by a high frequency of low grade events, which are compatible with the mechanism of action (hyperphosphatemia, PPES, gastro-intestinal symptoms) and the patient population with advanced cancer (fatigue, dry mouth and dry skin). Dose interruptions and reductions due to AEs were frequent, indicating the limited tolerability of the proposed starting dose of 20 mg QD. However, apparently treatment could be successfully continued at a lower dose because the discontinuation rate due to AEs was low. Hyperphosphatemia and retinal disorders are important risks for which adequate recommendations are included in the SmPC. These could generally be managed with supportive therapy or dose modifications, but rarely led to treatment discontinuations. Exposure was limited and few patients were treated >12 months, hampering the assessment of long-term toxicity as well as the identification of rare adverse events. However, this is acceptable considering the poor disease prognosis. Furthermore, additional safety data is expected from the proposed SOB Study TAS-120-205. This study might also provide more information regarding the safety in elderly patients, which is now limited given that few patients >65 years of age were included in the clinical studies.[...]“

¹⁷ EMA Assessment Report LYTGOBI, Procedure No. EMEA/H/C/005627/0000, 26. April 2023; <https://www.ema.europa.eu>

FDA¹⁸

„[...] Patients with CCA with a FGFR2 gene fusion or other rearrangement who have received at least one prior line of treatment have an unmet medical need. Current treatment options for patients with CCA are limited; pemigatinib and infigratinib, FGFR inhibitors, were approved under the accelerated approval pathway and therefore are not considered available therapy. No drugs or biologics hold regular FDA approval for the treatment of patients with CCA in the second-line setting, irrespective of whether the tumor harbors an FGFR2 gene fusion or rearrangement. [...]

[...] The magnitude of effect on ORR observed in Study TAS-120-101 in patients treated with futibatinib is higher than that observed with FOLFOX (5% in Study ABC-06, Lamarca et al 2019) or other chemotherapy agents or combinations (current standard of care for CCA). The duration of responses observed in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 gene fusion who received prior treatment was clinically meaningful in the context of a disease with estimated survival of 5-6 months. The submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for accelerated approval. Taiho has agreed to a postmarketing requirement to submit data from a randomized trial to verify and confirm the clinical benefit of futibatinib in patients with FGFR2 fusion/rearrangement-positive intrahepatic cholangiocarcinoma.[...]

[...] The observed safety profile is acceptable when assessed in the context of the treatment of a life-threatening disease. Most of the adverse reactions to futibatinib were manageable with supportive care and dose modification as needed. The significant and potentially serious adverse reactions of hyperphosphatemia and ocular toxicity are adequately addressed in the and Precautions section and the dose modification recommendations included in product labeling. Although there were no significant safety concerns identified during the review of the application requiring risk management beyond labeling or warranting consideration for a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), the review team identified issues with futibatinib dose optimization and potential drug-drug interactions, which are being addressed in labeling and for which post-marketing requirements and commitments have been negotiated to further inform labeling. In addition, a post-marketing requirement has been negotiated to further characterize the eye toxicity.[...]“

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG¹⁹

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

G-BA²⁰

„[...] 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Futibatinib als Monotherapie:

- Pemigatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹⁸ Multi-Discipline Review, Juli 2021

¹⁹ IQWiG Nutzenbewertung Futibatinib, Projekt: A24-66, Version 1.0, Stand 26.08.2024 (<https://www.iqwig.de>)

²⁰ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) vom 22. November 2024 (<https://www.g-ba.de>)

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie: Es liegen keine bewertbaren Daten vor.“

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

NICE²¹

„[...] Futibatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that has progressed after at least 1 line of systemic treatment in adults. Futibatinib is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

The company has a commercial arrangement. This makes futibatinib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. [...]“

HAS²²

„[...] Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, LYTGOBI (futibatinib) est une option de traitement supplémentaire, au même titre que PEMAZYRE (pemigatinib), uniquement pour les patients ayant un cholangiocarcinome intrahépatique avec fusion ou réarrangement du gène du FGFR2 à partir de la deuxième ligne et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. A noter que LYTGOBI (futibatinib) et PEMAZYRE (pemigatinib) ont eu un développement concomitant; la place de l'un par rapport à l'autre reste à ce jour à définir. [...]“

[...] Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYTGOBI (futibatinib) 4 mg est :

- faible dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique, non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX, et à la posologie de l'AMM.
- insuffisant dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LYTGOBI (futibatinib) 4 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique, non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LYTGOBI (futibatinib) 4 mg sur la liste des spécialités remboursables aux

²¹ NICE, Futibatinib for previously treated advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. (Stand 11. September 2024), <https://www.nice.org.uk>

²² HAS, Avis sur les médicament LYTGOBI 4 mg (Stand 10. Januar 2024), <https://www.has-sante.fr>

assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM. [...]

[...] La Commission de la Transparence considère que LYTGOBI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du sous-groupe des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.[...][...] futibatinib (Lytgobi®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Futibatinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitors.

Another FGFR tyrosine kinase inhibitor was accepted for use under the end of life and orphan process.

This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.[...]"

Für **NCPE**, **TLV** sowie **CADTH** sind keine Beurteilungen vorhanden (Stand Abfrage 03. Oktober 2025).

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Das Cholangiokarzinom ist eine seltene Krebsart. Die Optionen für Patienten, die bereits eine Chemotherapie oder Operation erhielten, sind sehr begrenzt. Die Rezidivrate dieser Krebsart ist hoch. Mit PEMAZYRE (Pemigatinib), welches seit dem 1. November 2022 auf der SL aufgeführt ist, steht bereits eine Therapiealternative für die beantragte Patientenpopulation zur Verfügung. Für die nicht molekular stratifizierte Therapie steht die Chemotherapie zur Verfügung. Der Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben und die Lebensqualität der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Cholangiokarzinom verbessern, besteht. Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage (nicht kontrollierte Phase II Studie) ist keine abschliessende Beurteilung für LYTGOBI möglich.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In den Leitlinien (NCCN, ESMO, Onkopedia, S3-Leitlinien) wird Futibatinib neben Pemigatinib als Therapieoption empfohlen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten CCA, mit einer Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Fusion (FGFR2-Fusion) oder einem FGFR2-Rearrangement, die auf eine Erstlinientherapie therapierefraktär sind oder nach einem initialen Ansprechen einen Progress der Erkrankung aufweisen.

Das BAG erachtet Futibatinib als second in class Wirkstoff von Pemigatinib. Futibatinib unterscheidet sich von Pemigatinib insofern, als er nicht reversibel, sondern kovalent an die FGF-Rezeptoren bindet. Direkt vergleichende Studien mit Futibatinib und Pemigatinib liegen nicht vor. Derzeit wird untersucht, ob das irreversibel wirkende Futibatinib bei Resistenz gegen reversible FGFR-Hemmer eingesetzt werden könnte. Klinisch kontrollierte Daten liegen noch nicht vor.

Beim Auftreten von Toxizitäten sollte eine Dosisanpassungen (16 mg oder 12 mg) oder ein Behandlungsunterbruch in Betracht gezogen werden. Da die Packung zu 4 mg Futibatinib, 35 Stk. angeboten wird, sind diese Dosisreduktionen abgedeckt.

²³ Scottish Medicines Consortium (SMC), 07. März 2025 (<https://scottishmedicines.org.uk>)

Für Futibatinib besteht eine eingeschränkte Datenlage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Zudem liegt eine befristete Zulassung durch Swissmedic vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 4 mg, 35 Stk.	Fr. 1'942.47	Fr. 2'128.95

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. September 2026

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

LYTGOBI wird als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorgängigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, vergütet.

Die FGFR2-Fusion oder das FGFR2-Rearrangement ist vor der Behandlung mit LYTGOBI mit einer geeigneten Methode nachzuweisen.

Patienten mit unbehandelten oder fortgeschrittenen Hirn-/ZNS Metastasen sind von der Vergütung einer Behandlung mit LYTGOBI ausgeschlossen.

Die Behandlung mit LYTGOBI erfolgt bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Eine Rotation innerhalb der FGFR-Inhibitoren wird ausschliesslich bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit vergütet.

Die Zulassungsinhaberin Taiho Oncology Europe GmbH vergütet die ersten 6 bezogenen Packungen LYTGOBI auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück.

Die Zulassungsinhaberin Taiho Oncology Europe GmbH erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin zudem für jede zusätzlich bezogene Packung LYTGOBI einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21851.01.“,

- mit Auflagen

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2026.