

Internationale Experten im Austausch: Zielgerichtete Therapien beim CCA

EXACT IDH

Das Expert Exchange in AML and CCA Targeted Therapies (EXACT) Programm hat zum Ziel, eine weltweite Gruppe von Experten zusammenzubringen, um die neuesten Entwicklungen bei AML und CCA zu diskutieren, darunter auch den Einsatz von Ivosidenib. In dieser Broschüre finden Sie eine Zusammenfassung des EXACT-Meetings.



Was ist das EXACT-Meeting?

Das Programm „Expert Exchange in AML and CCA Targeted Therapies“ (EXACT) hat zum Ziel, eine weltweite Gruppe von Experten zusammenzubringen, um die neuesten Entwicklungen bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und Cholangiokarzinom (CCA) zu diskutieren, darunter auch den Einsatz von Ivosidenib. Das EXACT-Meeting bietet die Gelegenheit zum Austausch von Wissen und Erfahrungen mit einer internationalen Gruppe renommierter Experten auf dem Gebiet des CCA. Das hochgradig interaktive Treffen wird in englischer Sprache abgehalten und umfasst eine Reihe von Präsentationen zu aktuellen Themen sowie Gruppendiskussionen, in denen reale Patientenfälle behandelt werden. In der Paneldiskussion wurden verschiedenste Fragen zu zielgerichteten Therapien beim CCA diskutiert. Einen Auszug dieser Diskussionen sowie Expertenmeinungen finden Sie in dieser Broschüre.



Internationale Teilnehmer

Das Exact Meeting wurde von über 15 Ländern besucht.





Internationales Expertengremium

Die Diskussionen werden von einem Expertengremium moderiert, welches sich aus internationalen Experten zusammensetzt. Auf den folgenden Seiten finden Sie eine kurze Vorstellung des Expertengremiums.



Prof. Gerald Prager

Department of Medical Oncology,
Comprehensive Cancer Center Vienna, Austria

Prof. Prager ist Direktor des *Gastrointestinal Cancer Program* der Abteilung für Medizinische Onkologie an der Medizinischen Universität Wien und des *Comprehensive Cancer Center Vienna*. Zudem leitet er die Einheit für *Precision Medicine in Cancer*. Er ist Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der ESMO sowie Experte im *Joint Research Centre der Europäischen Kommission*.

Der Forschungsschwerpunkt seiner Arbeitsgruppe liegt auf der Tumorangiogenese und Präzisionsmedizin mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie bei GI-Tumoren zu verbessern. Er ist Fachbereichsredakteur renommierter, international anerkannter Fachzeitschriften wie *ESMO Open*, *Therapeutic Advances in Medical Oncology* und *ESMO-Gastrointestinal Oncology*.



Prof. John Bridgewater

Department of Oncology,
University College Hospital, London, UK

Prof. Bridgewater leitet die Studiengruppe für obere gastrointestinale (UGI) Tumore des *National Cancer Research Institute* und war maßgebend an mehreren richtungsweisenden Studien zu gastrointestinalen (GI) Tumoren beteiligt. Er leitet das *Genomics England UGI Team*, das Genomik in die klinische Routineversorgung und Forschungsprogramme integriert. Sein Schwerpunkt liegt auf der personalisierten Onkologie gastrointestinaler Tumoren.

Er war Mitglied zahlreicher Forschungs- und Förderkomitees, darunter das *Clinical Trials Advisory and Awards Committee*, *ASCO*, *INSERM*, *MRC* sowie verschiedene *NICE*-Gremien.



Prof. Lorenza Rimassa

Humanitas University and IRCCS Humanitas
Research Hospital, Milan, Italy

Prof. Rimassa ist außerordentliche Professorin für Medizinische Onkologie und Leiterin der Abteilung für hepatopankreatobiliäre Onkologie am *IRCCS Humanitas Research Hospital* in Rozzano. Sie ist Mitglied des Exekutivausschusses und des Vorstands der *International Liver Cancer Association (ILCA)*, Co-Vorsitzende der *EORTC Hepatobiliary and Neuroendocrine Tumors Task Force* sowie *Special Expert – International Trials Europe* der *NCI Hepatobiliary Task Force*.

Sie ist Mitautorin der *ESMO*-Leitlinien zu biliären Tumoren (2022) und Mitglied des interdisziplinären italienischen Leitlinienkomitees für das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Sie hat etwa 200 wissenschaftliche Publikationen zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien und Biomarker bei GI-Tumoren veröffentlicht und ist Mitglied mehrerer internationaler Editorial Boards.



PROF. TERESA MACARULLA

Medical Oncology Department,
Vall d'Hebron University Hospital,
Barcelona, Spain

Prof. Macarulla ist Fachärztin für internistische Onkologie am Vall d'Hebron University Hospital und leitet dort die *GI Cancer Program Unit*. Ihr wissenschaftlicher Fokus liegt auf der translationalen Forschung und pharmakodynamischen Phase-I-Studien zu molekular zielgerichteten Therapien, insbesondere auf EGFR-Inhibitoren.

Sie ist aktiv an der Durchführung nationaler und internationaler klinischer Studien beteiligt, insbesondere zu Substanzen, die auf molekulare Zielstrukturen ausgerichtet sind, sowie an der Entwicklung neuer Chemotherapeutika.



Prof. Cindy Neuzillet

Department of Medical Oncology,
Institut Curie, Saint-Cloud, France

Prof. Neuzillet ist Professorin für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie und leitet die Abteilung für GI-Onkologie am Curie-Institut. Sie ist führendes Mitglied der Arbeitsgruppe *PRODIGE Biliary Tract Cancers* für klinische Studien und Präsidentin der wissenschaftlichen Fachgesellschaft *French Association for Biliary Tract Cancer and Diseases*.

Sie war Mitautorin der französischen Leitlinien zur Behandlung des CCA der *French Association of Hepatology* und Mitglied des Komitees für das *national Thesaurus of Digestive Oncology Guidelines* zur Therapie biliärer Tumoren.

Podiumsdiskussion – Antworten von den Experten



Bitte beachten Sie, dass alle Antworten während des EXACT Expert Exchange Program Meetings am 12. September 2024 von 14:00 bis 17:30 Uhr MEZ in Barcelona, Spanien, gegeben wurden – alle Antworten geben die persönlichen Meinungen der Referenten wieder.

Wann ist eine Re-Biopsie empfohlen?



Eine Re-Biopsie wird bei Progression nach einer zielgerichteten Therapie empfohlen, um Resistenzmechanismen und neu aufgetretene Mutationen, insbesondere FGFR2-Fusionen zu detektieren. Nach einer Chemotherapie ist eine Re-Biopsie in der Regel nicht erforderlich.



Wann ist der optimale Zeitpunkt für eine Liquid Biopsy, und gibt es Einschränkungen der Sensitivität unter Chemotherapie?



Eine Liquid Biopsy sollte bei Erstdiagnose einer metastasierten Erkrankung, bei fehlender Möglichkeit einer Gewebeentnahme oder nach Abschluss einer zielgerichteten Therapie zur Erfassung neu entstandener Mutationen durchgeführt werden. Die Probenentnahme während einer laufenden Chemotherapie kann zu falsch-negativen Ergebnissen oder zu Testversagen führen.

Gibt es Daten zum Verlust oder Erwerb therapierbarer Mutationen nach Erstlinientherapie?



Im Allgemeinen übt die Chemotherapie keinen selektiven Druck auf Treibermutationen aus und führt somit nicht zum Verlust oder Erwerb solcher Mutationen.

Sollte NGS immer mit RNA-Sequenzierung kombiniert werden? Sollte IHC grundsätzlich für HER2 durchgeführt werden?



Aktuelle Best-Practice umfasst sowohl DNA- als auch RNA-Sequenzierung sowie die Durchführung von HER2- und MMR-IHC. RNA-Sequenzierung ist essenziell, um Fusionen detektieren zu können. Da es bislang kein standardisiertes IHC-Scoringssystem für biliäre Tumoren gibt, wird üblicherweise das Bewertungssystem für Magenkarzinome angewendet.

Warum erhalten etwa 50 % der CCA-Patient:innen keine Behandlung?



Der Anteil unbehandelter Patient:innen variiert zwischen Behandlungszentren – spezialisierte Zentren verzeichnen geringere Raten als allgemeine Einrichtungen. Späte Diagnosestellung und unzureichendes Bewusstsein für biliäre Tumoren (BTC) tragen wesentlich dazu bei. Eine verbesserte Aufklärung und schnellere Überweisungen sind erforderlich, um den frühzeitigen Zugang zur fachspezifischen Behandlung zu gewährleisten.

Podiumsdiskussion – Antworten von den Experten



Bitte beachten Sie, dass alle Antworten während des EXACT Expert Exchange Program Meetings am 12. September 2024 von 14:00 bis 17:30 Uhr MEZ in Barcelona, Spanien, gegeben wurden – alle Antworten geben die persönlichen Meinungen der Referenten wieder.

Gibt es klinische Merkmale von Long Respondern unter Ivosidenib?



Zwar beeinflussen der Allgemeinzustand der Patient:innen und die Tumorlast die Prognose, jedoch existieren derzeit keine spezifischen klinischen Faktoren, die ein verlängertes Ansprechen auf Ivosidenib in bestimmten Patientengruppen vorhersagen.



Wurde eine signifikante Toxizität in Zusammenhang mit einer QTc-Verlängerung unter Ivosidenib beobachtet?



Eine mögliche QTc-Verlängerung sollte beachtet und potenzielle Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen berücksichtigt werden. In unserer Klinik werden EKGs vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt. Insgesamt wird Ivosidenib gut vertragen; in der ClarIDHy-Studie zeigten die Patient:innen eine ähnliche Verträglichkeit wie unter Placebo.

Gibt es Daten zur Kombination zielgerichteter Therapien?



Kombinationen zielgerichteter Therapien sind bislang selten und erfordern ein besseres Verständnis der kombinierten Toxizität, für die derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen. Daher wird derzeit die sequenzielle Anwendung empfohlen.

Warum zeigt Ivosidenib einen deutlichen Überlebensvorteil (OS), aber einen weniger ausgeprägten Effekt auf das progressionsfreie Überleben (PFS)?



- Das mediane PFS bildet nur einen Teil des Behandlungseffekts ab und ist daher kein vollständiger Wirksamkeitsmarker für Ivosidenib; Die Hazard Ratio liefert eine präzisere Einschätzung des Patientennutzens.
- Das Vorhandensein von Langzeitüberlebenden deutet darauf hin, dass eine Subgruppe besonders gut anspricht, auch wenn bislang kein Biomarker existiert, der diese Patient:innen zu Therapiebeginn identifiziert.
- Bei Patient:innen mit IDH1-Mutation, die nach Erstlinienchemotherapie (mit oder ohne Immuntherapie) progredient sind, sollte Ivosidenib aufgrund seines Potenzials für langanhaltende Remissionen und seines günstigen Sicherheitsprofils in Betracht gezogen werden.

Profitieren Patient:innen mit hoher Tumorlast weniger von Ivosidenib?



Auch Patient:innen mit hoher Tumorlast können erheblich von einer Behandlung mit Ivosidenib profitieren.

Wichtigste Erkenntnisse



Unspezifische Symptome führen bei CCA-Patienten häufig zu einer späten Diagnosestellung.^{1,2}



Eine molekulare Testung sollte idealerweise bei der Diagnose durchgeführt werden, damit alle Patienten mit behandelbaren Mutationen nach dem Fortschreiten der 1L-Therapie von zielgerichteten Therapien profitieren können.³



Ivosidenib eignet sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-Mutation, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.⁴



Ivosidenib führt im Vergleich zu Placebo zu einer nahezu Verdopplung des mPFS sowie – nach Anpassung für Crossover-Effekte – zu einer Verdopplung des mOS.^{5,6}



Der Großteil der Patienten (92 %), die ≥ 1 Jahr lang mit Ivosidenib behandelt wurden, sind nach 2 Jahren noch am Leben, wobei ein höherer Anteil dieser Patienten (96 %) eine Tumorschrumpfung aufweist als diejenigen, die < 1 Jahr lang behandelt wurden (29 %).⁷



Ivosidenib hat ein günstiges Sicherheitsprofil.⁶



In der ClarIDHy-Studie blieb die Lebensqualität unter Ivosidenib erhalten.⁵

Bei Interesse an einer Teilnahme für das nächste EXACT-Meeting informieren Sie sich bitte bei Servier Austria GmbH.

Referenzen

1. Banales JM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(1):557–588; 2. Cho MT, et al. Cancers (Basel). 2022;14(2):392; 3. Vogel A, et al. Ann Oncol. 2023;34(2):127–140; 4. TIBSOVO® Fachinformation Stand 2023; 5. Abou-Alfa GK, et al. Lancet Oncol. 2020;21(6):796–807; 6. Zhu AX, et al. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669–1677; 7. Abou-Alfa GK, et al. Poster presentation at Cholangiocarcinoma Foundation Annual Conference 2023;

Abkürzungen

1L, Erstlinientherapie; BTC, Gallengangskrebs; CCA, Cholangiokarzinom; EKG, Elektrokardiogramm; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO, European Society for Medical Oncology; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IDH(1/2), Isocitrat-Dehydrogenase (1/2); IHC, Immunhistochemie; IRCCS, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Wissenschaftliches Institut für Forschung, Krankenhausaufenthalt und Gesundheitsversorgung); mLDH1, mutierte Isocitratdehydrogenase 1; MMR, Mismatch-Reparatur; mOS, mediane Gesamtüberlebenszeit; mPFS, medianes progressionsfreies Überleben; NGS, Next-Generation-Sequencing; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; QTc, herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall; RNA, Ribonukleinsäure

FACHKURZINFORMATION TIBSOVO®

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Tibsovo 250mg Filmtabletten **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 250mg Ivosidenib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat, entsprechend 9,5mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation. **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE/ HILFSSTOFFE:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat (E487) Filmüberzug: Hypromellose, Titanoxid (E171), Lactose-Monohydrat, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132) **ANWENDUNGSGEBIETE:** Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Angeborenes Long-QT-Syndrom. Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese. QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX62 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankreich **ÖRTLICHER VERTRETER ÖSTERREICH:** Servier Austria GmbH, Tel: +43 (1) 524 39 99, www.servier.at **REZEPT- UND APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Version 1.0

EXACT
IDH