

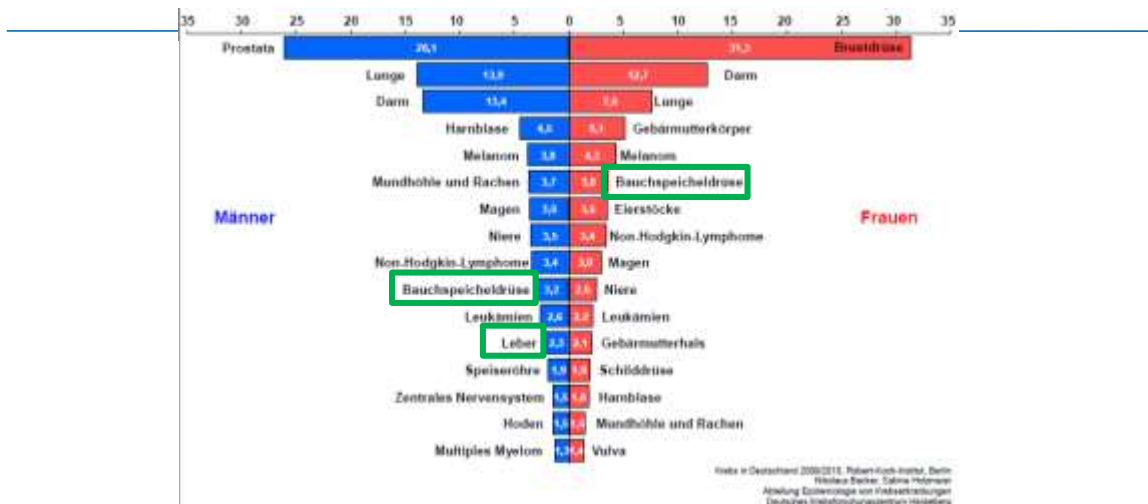


NZW-Kolleg: Gallengangs-/Pankreaskarzinome

Prof. Dr. Alexander Wree

St. Elisabethen-Klinikum Ravensburg, Charite Universitaetsmedizin Berlin

Epidemiologie



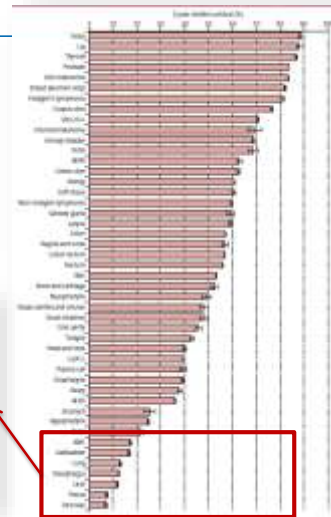
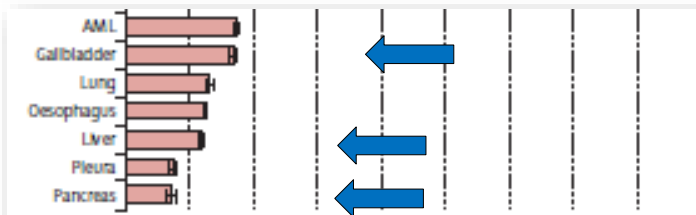
Epidemiologie

Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study

Roberta Di Angelis, Milena Sani, Michel P. Coleman, Silvia Franceschi, Paolo Boffi, Elisabetta Pizzoccheri, Annalisa Tassi, Oluwole Olopade, Hermann Brenner, Giovanni A. Di Fronzo, Margherita Ballestracci, Gerd Gagliardi, Alina Neuwirth, Sabine Siesling, Franco Berrino, Riccardo Capocaccia, and the EURO CARE-5 Working Group*

Summary

Background: Cancer survival is a key measure of the effectiveness of health-care systems. EURO CARE-5—the largest cooperative study of population-based cancer survival in Europe—has shown persistent differences between countries.

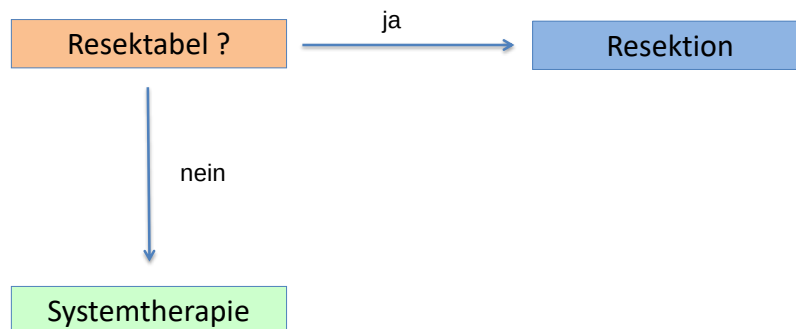


30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

De Angelis et al., *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34
NZW
HAMBURG

Therapie des Gallengangskarzinoms – CCC (Cholangiozelluläres Karziom)

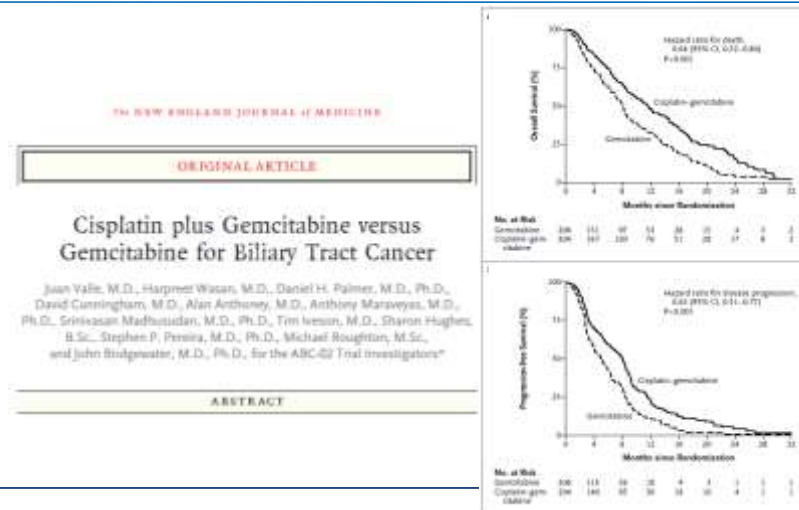


30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Erstlinientherapie des CCC: ABC-02



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Valle JV et al, NEJM 2006

NZW
HAMBURG

Erstlinientherapie- Rolle von IO (?)

ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium

A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer: TOPAZ-1

Do-Youn Oh,¹ Awoo Ruth He,² Shukai Qin,³ Li-Tzong Chen,⁴ Takaji Okusaka,⁵ Bernd Vogel,⁶ Jin Wan Kim,⁷ Thattaihan Sukamsochancharn,⁸ Myung Ah Lee,⁹ Masayuki Kitano,¹⁰ Howard Burris,¹¹ Mohamed Bouattou,¹² Suttapong Tanasawimon,¹³ Ramana Ziaucha,¹⁴ Antonio Avallone,¹⁵ Juan Cordon,¹⁶ Nana Rokutanda,¹⁷ Julia Xiong,¹⁸ Gordon Cohen,¹⁹ Juan W. Valle²⁰

¹Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; ²Division of Hematology and Oncology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA; ³Cancer Center of Harbin, Jilin Hospital, Harbin, China; ⁴Guangdong Medical University Hospital, Nanchang Medical University, Nanchang, and National Institute of Cancer Research, Taipei, and National Cheng Kung University Hospital, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan; ⁵Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁶Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁷Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ⁸Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chong Ma University, Chong Ma, Thailand; ⁹Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University, Seoul, South Korea; ¹⁰Division of Internal Medicine, Okayama Medical University, Okayama, Japan; ¹¹South Cancer Research Institute, Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA; ¹²Department of Liver Cancer Unit, AP-HP Hôpital Beaujon, Paris, France; ¹³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand; ¹⁴Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Graz, Graz, Austria; ¹⁵Medical Oncology, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁶Hospital de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina; ¹⁷AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; ¹⁸Division of Cancer Sciences, The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium **ABSTRACT** **Session 10: Do-Youn Oh, MD, PhD**
 Abstract 405: Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer: TOPAZ-1

ASCO **Abstracts**

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

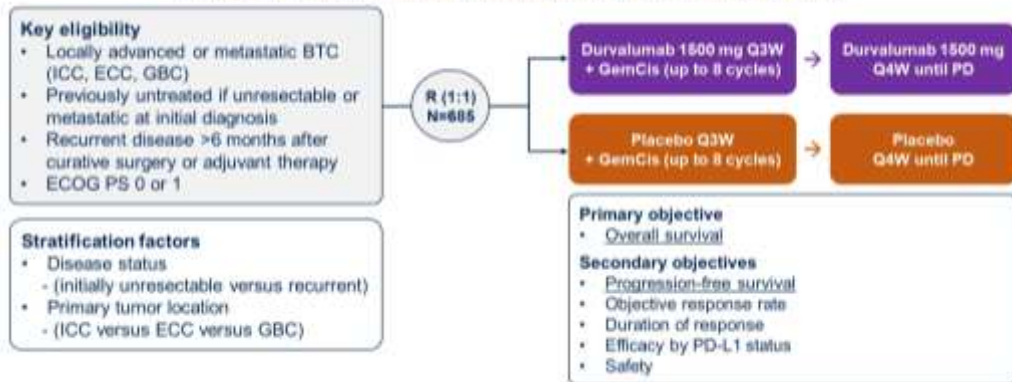
Oh Do-Youn et al, NEJM 2022

NZW
HAMBURG

TOPAZ-1

Studiendesign

TOPAZ-1 is a double-blind, multicenter, global, Phase 3 study



30.06. - 02.07.2022

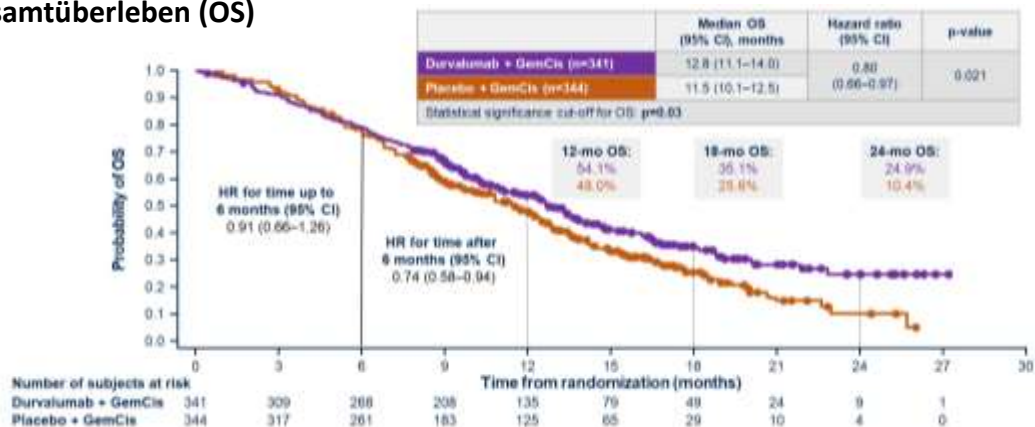
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

TOPAZ-1

CCC - Erstlinientherapie:
Gemcitabin + Platin, ggf. demnächst mit IO

Gesamtüberleben (OS)



30.06. - 02.07.2022

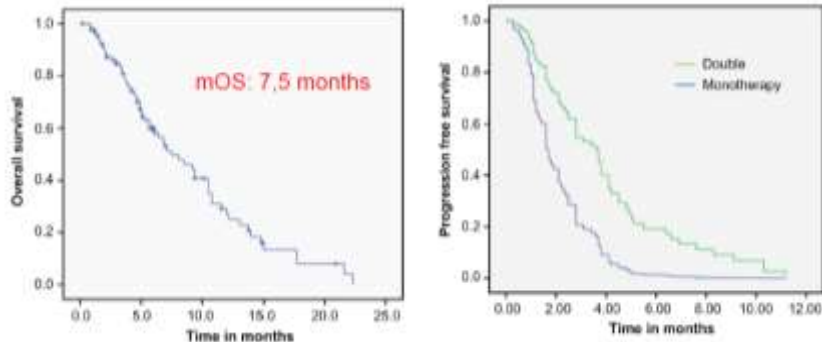
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

CCC- Zweitlinientherapie

Lange Zeit kein Standard definiert!
Häufigste Strategien: 5-FU mono, FOLFOX, FOLFIRI

Retrospektive Studie 1991 bis 2011



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Walter et al, EJC 2013

NZW
HAMBURG

Zweitlinientherapie (ABC-06)

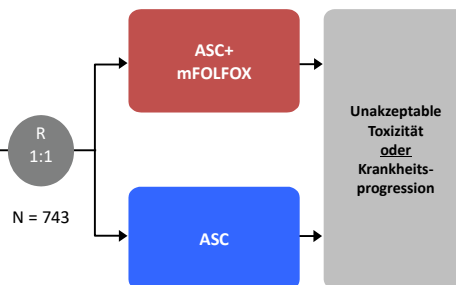
Studiendesign

Einschlusskriterien

- Fortgeschrittenes CCC
- ECOG 0-1
- Progress nach 1. Linien GemCis
- Max. 6 Wochen zwischen Progress und Randomization

Stratifizierung

- Platinsensitivität
- Serumalbuminkonzentration (< 35 vs. > 35 g/L)
- Stadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)



Endpunkte

- Primär – Gesamtüberleben
- Sekundär: Sicherheitsprofil, ORR, PFS
- Exploratorisch – HRQoL using FACT-Hep

30.06. - 02.07.2022

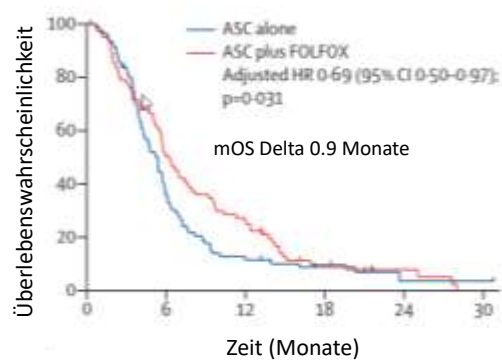
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Lamarca et al, Lancet Oncol 2021

NZW
HAMBURG

Zweitlinientherapie (ABC-06)

Gesamtüberleben



30.06. - 02.07.2022

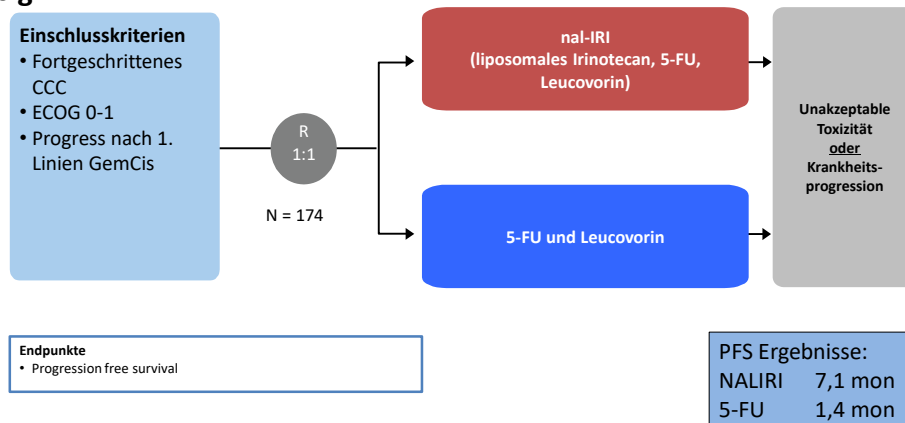
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Lamarca et al, Lancet Oncol 2021

NZW
HAMBURG

Zweitlinientherapie (NIFTY)

Studiendesign



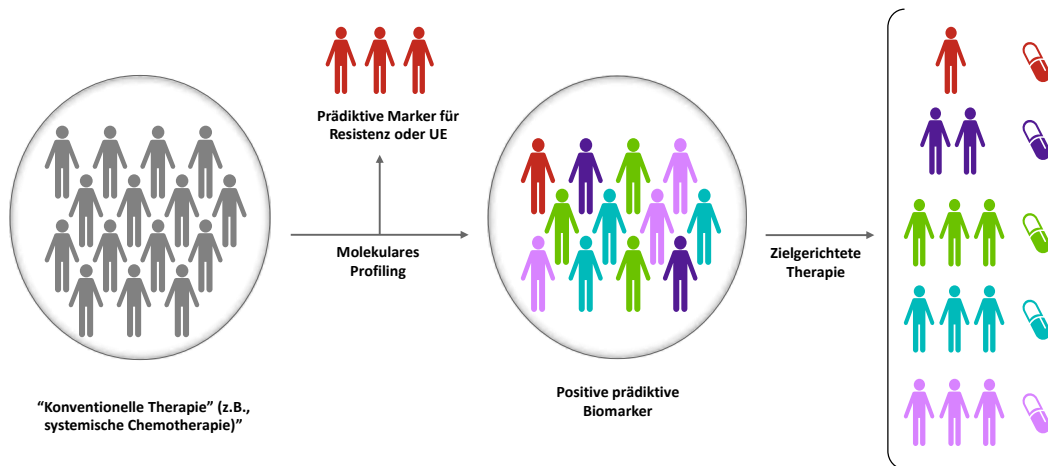
30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Yoo et al, Lancet Oncol 2021

NZW
HAMBURG

Personalisierte Therapie



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Personalisierte Therapie: Beispiel CCC

Target		
FGFR2 Fusion	10-20%	BGJ398, Pemigatinib, JNJ425756493, etc.
IDH1/2	22-28%	Ivosidenib (Phase III pos.)
BAP1	15-25%	HDAC Inhibitoren



Target		
Her2/neu	11-20%	TKI (Trastuzumab)
PRKACA	9%	Protein Kinase A
ARID1A	5-12%	HDAC Inhibitoren

Target		
EGFR	4-13%	Erlotinib, Cetuximab
Her2/neu	10-15%	TKI (Trastuzumab)
ERBB3	0-12%	Pertuzumab
PTEN	0-4%	mTOR, AKT, PI3K Inhibitoren
PIK3CA	6-13%	mTOR Inhibitoren

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

 aus: Jahn & Savie JGO 2016; 7: 797-803, Vogel A et al., ESMO 2019
 Abou-Alfa et al., ESMO 2019, Mazaferro et al., BJC 2019; 120:165-171

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der Her2neu- Inhibition

Studiendesign

Einschlusskriterien

- Fortgeschrittenes BTC
- Her2-Amplifikation
- Progression nach Gemcitabin
- ECOG 0-2

Pertuzumab/
Trastuzumab

PD/ TOX

Primärer Endpunkt

- ORR (RECIST)

Sekundäre Endpunkte

- PFS, OS, Marker, Tox



30.06. - 02.07.2022

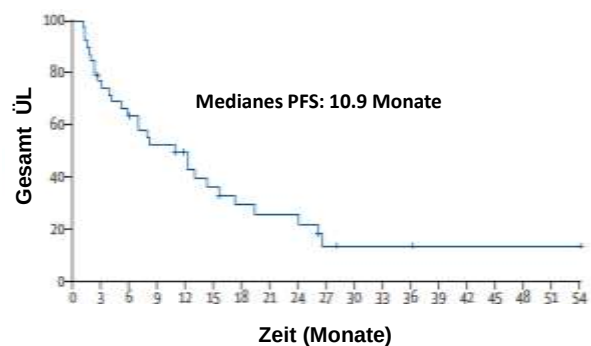
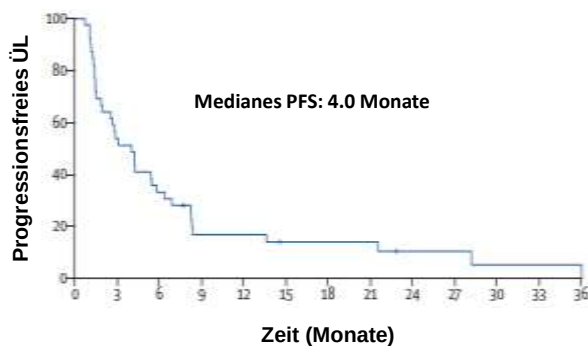
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Javle et al., Lancet Oncol 2021

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der Her2neu- Inhibition

Überleben



30.06. - 02.07.2022

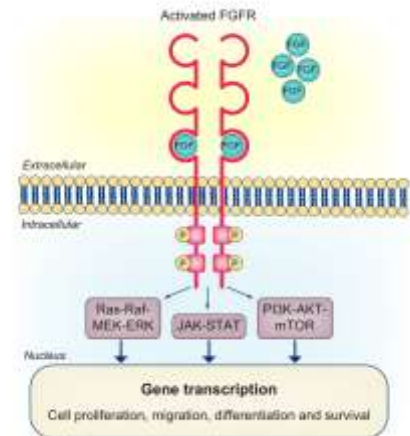
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Javle et al., Lancet Oncol 2021

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der FGFR2- Inhibition

- Aktivierung des FGFR führt zu Zellwachstum, Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung
- 10-15% der CCC zeigen eine aktivierende Fusion/ Re-Arrangement im FGFR
- Pemigatinib ist oral verfügbarer Inhibitor des FGFR Rezeptors



30.06. - 02.07.2022

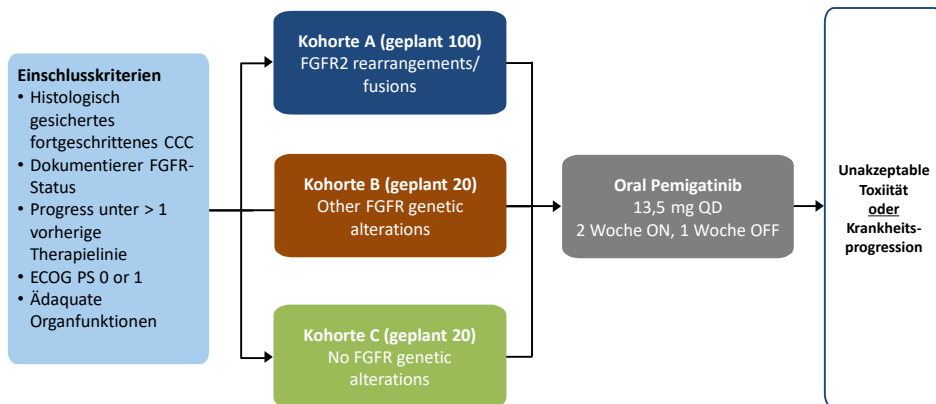
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Lamarca E A et al., J Hep 2020

NZW
HAMBURG

CCC: FIGHT-202 Studie

Studiendesign



30.06. - 02.07.2022

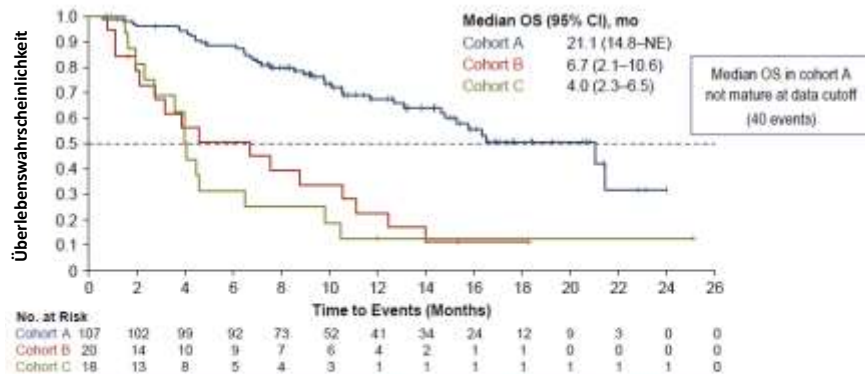
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Abou-Alfa et al. Lancet Onc 2020

NZW
HAMBURG

CCC: FIGHT-202 Studie

Gesamtüberleben



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Abou-Alfa et al. Lancet Onc 2020

NZW
HAMBURG

FIGHT-202 Zusammenfassung

Pemigatinib ist als Monotherapie zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (*fibroblast growth factor receptor 2*, *FGFR2*)-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Der Status der *FGFR2*-Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung auf *FGFR2*-Fusionspositivität in Tumorproben sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden.

Die bedingte Marktzulassung wurde am 26. März 2021 erteilt.

30.06. - 02.07.2022

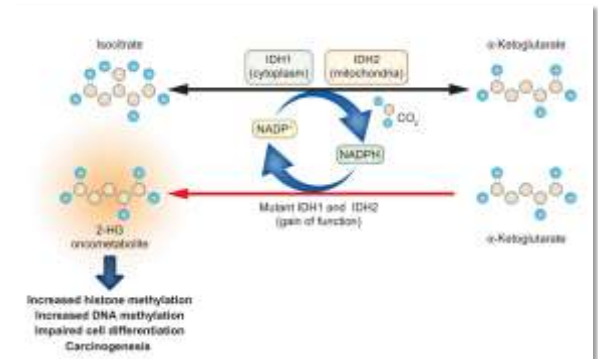
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

PEMAZYRE Fachinformation, Stand der Information 03/2021

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der IDH1- Inhibition

- Mutationen in der Isocitrat Dehydrogenase führen zur Produktion des Onkometaboliten D-2-Hydroxyglutarat
- Mutationen kommen in ca. 20% der iCCA vor
- Ivosidenib ist der erste Inhibitor für mutiertes IDH1 zur oralen Einnahme



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Lamarca E A et al., J Hep 2020

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der IDH1- Inhibition (ClarIDHy)

Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes fortgeschrittenes CCC
- Per NGS gesicherte IDH1 Mutation
- 1-2 vorherige Therapien (Gem-basiert)
- ECOG 0-1
- Adäquate Organfunktion

Stratifizierung

- Nach vorheriger Zahl der Therapie

N = 187

R 2:1

Ivosidenib
 500mg po QD
 n = 126

Placebo
 n = 61

Cross over möglich

Endpunkte

- Primärer – PFS (unabhängiger Review)
- Sekundär – OS, ORR, PFS, Safety

780 Patienten wurden gescreent um 187 Patienten einzuschließen

30.06. - 02.07.2022

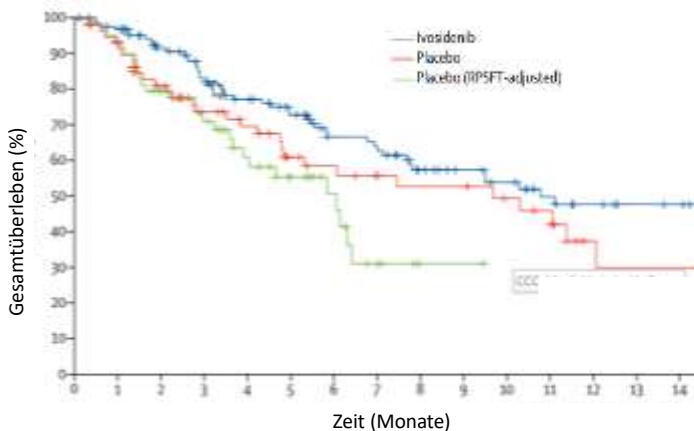
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Abou-Alfa GK et al., Lancet Oncol 2020

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der IDH1- Inhibition (ClarIDHy)

Gesamtüberleben (OS)



	Ivosidenib n = 126	Placebo n = 61
Number of events (%)	100 (79.4)	50 (82.0)
Median OS, months	10.3	7.5
HR (95% CI)	0.79 (0.56, 1.12)	
1-sided p-value	0.093	
6-month OS rate, %	69	57
12-month OS rate, %	43	36

• The median OS in the placebo arm after adjustment for crossover was 5.1 months (HR = 0.49 [95% CI 0.34, 0.70]; 1-sided p < 0.0001)

022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Abou-Alfa GK et al., Lancet Oncol 2020

NZW
HAMBURG

ClarIDHy: Zusammenfassung

- ClarIDHy ist die erste randomisierte Phase III Studie die eine zielgerichtete oral verfügbare Therapie beim CCC untersuchte
- Ivosidenib zeigte eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung des PFS (HR 0,37, p < 0,0001) verglichen mit Placebo
- Ivosidenib war mit einer Verbesserung des OS assoziiert, nach Korrektur für cross-over war diese signifikant (HR 0,49, p < 0,00001)
- Moderate Toxizität und Verbesserung der QoL im Ivosidenib-Arm
- **Zulassung FDA erfolgt, EMA im März 2022 beantragt**

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

CCC: Möglichkeit der Immuntherapie (MSI-h)

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit einer hochfrequenten **Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)** oder einer **Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)** bei Erwachsenen angezeigt:

- Nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
- Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

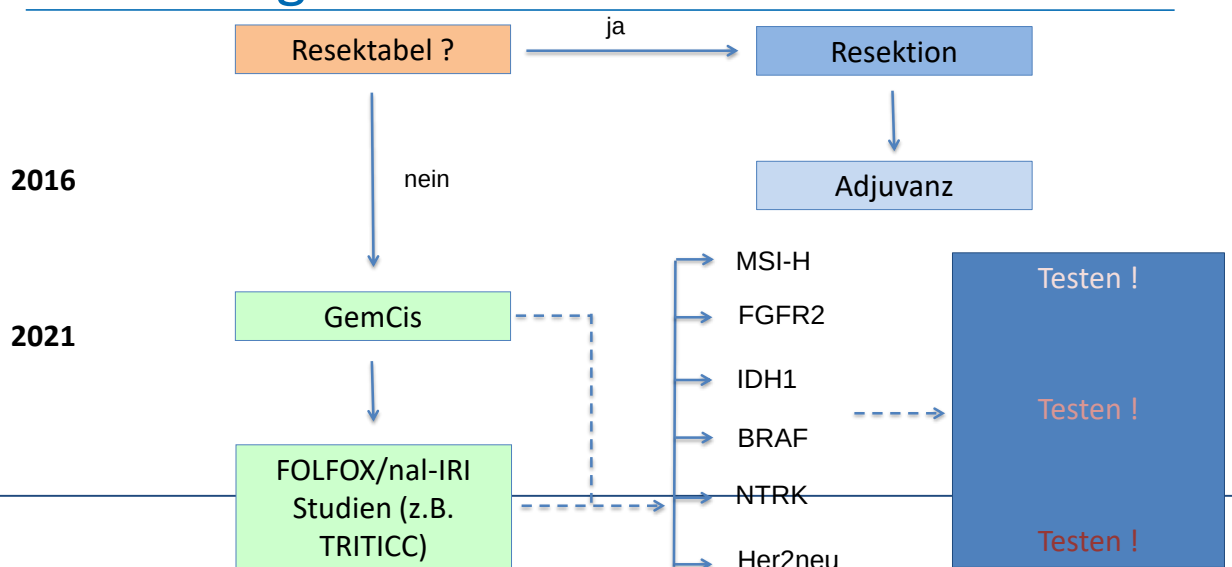
- Nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder **biliäres Karzinom** mit einem **Fortschreiten** der Erkrankung während oder **nach mindestens einer vorherigen Therapie**.

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZWF
HAMBURG
Marabelle A et al., JCO 2020

Systemische Palliation bei malignen Gallenwegstumoren



Epidemiologie - Pankreaskarzinom

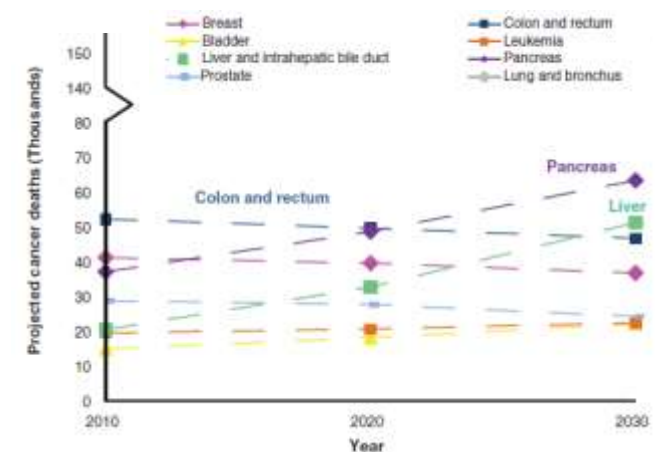
- In Deutschland ca. 13000 Fälle pro Jahr d.h. 12:100000 Einwohner/Jahr
- 10. häufigste Tumor des Menschen
- 3. häufigste gastrointestinale Tumor
- 5. häufigste Ursache für Krebstod
- Ausgewogenes Geschlechterverhältnis
- Mittleres Erkrankungsalter 68 J bei Männern, 75 J bei Frauen

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Epidemiologie - Pankreaskarzinom

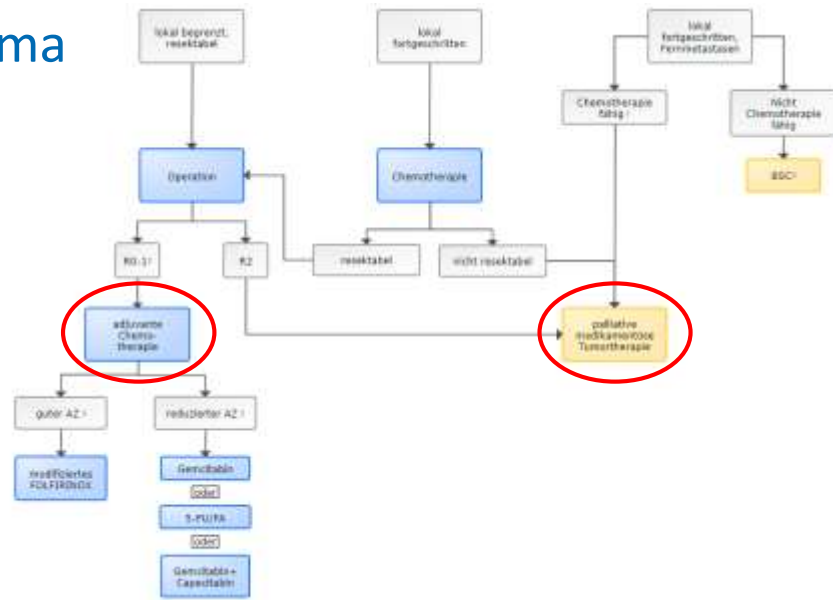


30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Rahib et al., *Cancer Res* 2014; 74: 2913-21
NZW
HAMBURG

Therapieschema



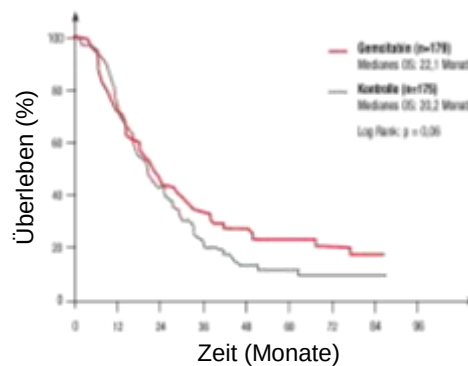
30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Adjuvante Therapie: CONKO-001

Gesamtüberleben



**Gemcitabin als Einzelsubstanz erreicht ca. 22 Monate
 Überleben nach Resektion im Stadium I-III**

30.06. - 02.07.2022

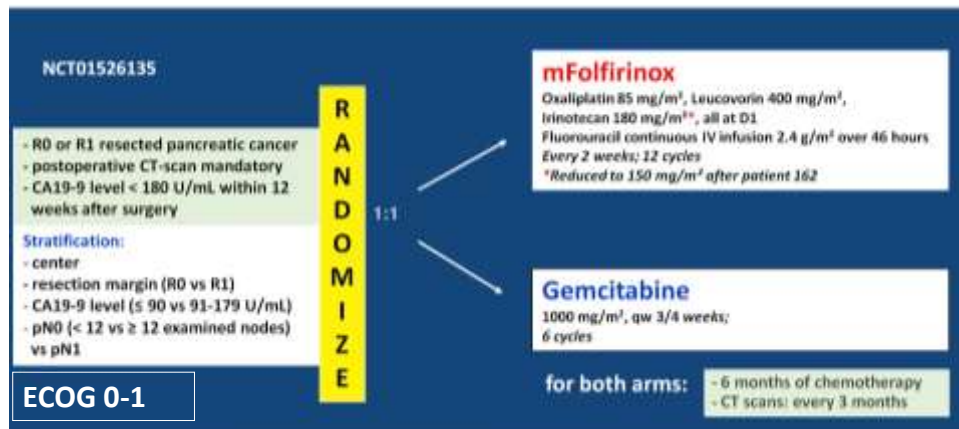
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al., JAMA 2007;297:267-277

NZW
HAMBURG

Adjuvante Therapie: PRODIGE-24

Studiendesign



30.06. - 02.07.2022

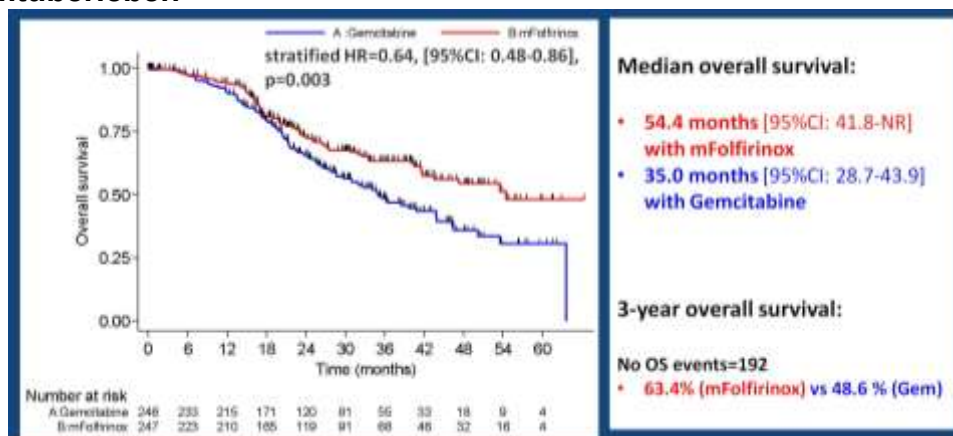
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Conroy et al., NEJM 2018;379:2395-2406

NZW
HAMBURG

Adjuvante Therapie: PRODIGE-24

Gesamtüberleben



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Conroy et al., NEJM 2018;379:2395-2406

NZW
HAMBURG

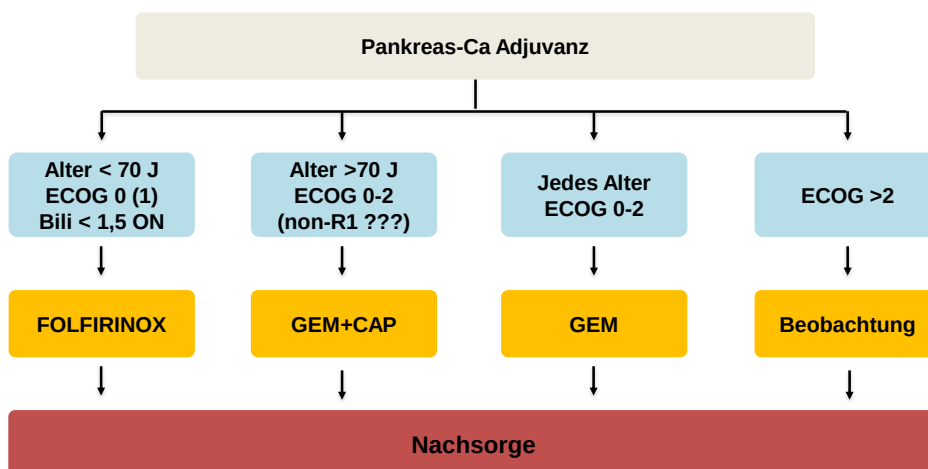
Studie	Behandlung	OS (95% CI)	P Wert
CONKO-001	Keine Chemo	20.5 (17.7-22.8)	.01
	GEM	22.8 (18.5-27.2)	
ESPAC-3	GEM	23.6 (19.2-26.5)	.390
	5-FU/ leucovorin	23.0 (15.7-24.4)	
ESPAC-4	GEM	25.5 (22.7-27.9)	.032
	GEMCAP	28.8 (22.9-35.2)	
Prodige-24	GEM	35 (23.8-43.7)	.003
	FOLFIRINOX	54.4 (41.8-NR)	

+ 30 Monate

NZW
HAMBURG

30.06. - 02.07.2022

Adjuvante Therapie – Zusammenfassung

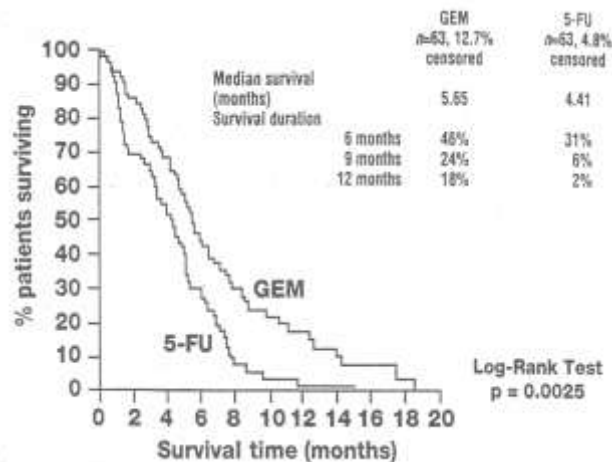


30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Palliative Therapie – Anfänge



30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Burris et al. JCO 1997

NZW
HAMBURG

Palliative Therapiestudien: Zusammenfassung

Randomisierte Phase III Studien beim metastasierten Pankreaskarzinom

Studie		PFS/TTP	OS (Mo)
Gem	(Burris, 1997)	NA	5.65
Gem + Marimastat	(Bramhall 2002)	NA	5.5
Gem + 5-FU Bolus	(Berlin 2002)	3.4	6.7
Gem + Cis	(Heinemann 2003)	5.3	7.5
Gem + Permetrexed	(Richards 2004)	3.3	6.2
Gem + CPT11	(Rocha-Lima 2004)	3.4	6.3
Gem + Tipifarnib	(Van Cutsem 2004)	3.7	6.4
Gem + Exatecan	(O'Reilly 2004)	3.7	6.7
Gem + Oxaliplatin	(Louvett 2004)	5.8	9.0
Gem + Capecitabin	(Herrmann 2005)	4.8	8.4
Gem+ 5-FU/LV	(Riess 2005)	4.9	5.9
Gem + Erlotinib	(Moore 2005)	3.7	6.4
Gem + Capecitabin	(Cunningham, 2005)	NA*	7.4

Median:
6.2 Mo

30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

PRODIGE4/ ACCORD10

Studiendesign



- **Primärer Endpunkt:** Gesamtüberleben
- **Sekundärer Endpunkt:** Ansprechrate, Toxizität, PFS, Lebensqualität

30.06. - 02.07.2022

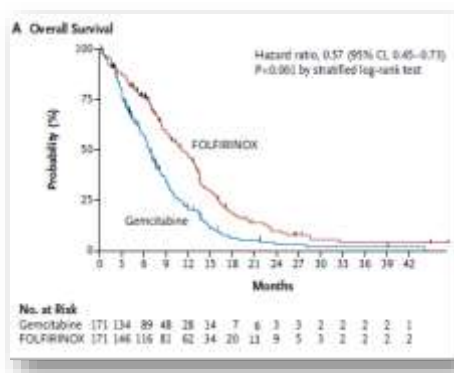
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

PRODIGE4/ ACCORD10

OS

Tumoransprechen



Responseraten (%)	FOLFIRINOX	Gemcitabine
Vollständig	1 (0,6)	0
Partiell	53 (31.0)	16 (9.4)
Stabil	66 (38.6)	71 (41.5)
Progredient	26 (15.2)	59 (34.5)
Nicht beurteilbar	25 (14.6)	25 (14.6)

30.06. - 02.07.2022

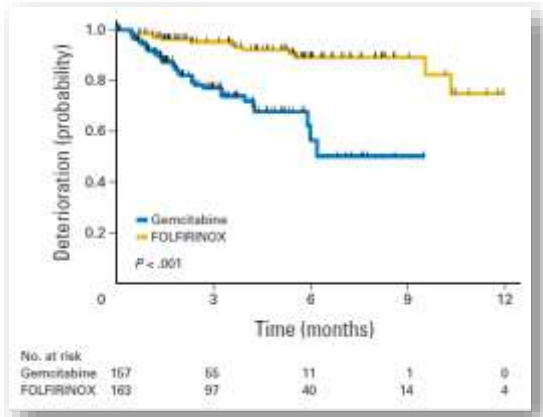
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Conroy T et al. NEJM 2011

NZW
HAMBURG

PRODIGE4/ ACCORD10

Lebensqualität



Verzögert signifikant die Verschlechterung (>20 Punkte) Global Health Status

Kategorien:

- Global Health Status
- Physical Functioning
- Role
- Cognitive
- Social functioning
- Symptom Scales

30.06. - 02.07.2022

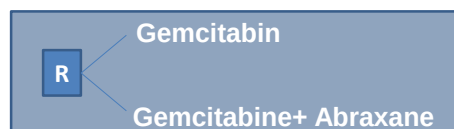
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Gourgou-Bourgade et al. *J Clin Oncol* 2013

NZW
HAMBURG

mPACT-Studie

Studiendesign



- **Primärer Endpunkt:** Gesamtüberleben
- **Sekundärer Endpunkt:** Ansprechrate, Toxizität, PFS, Lebensqualität

30.06. - 02.07.2022

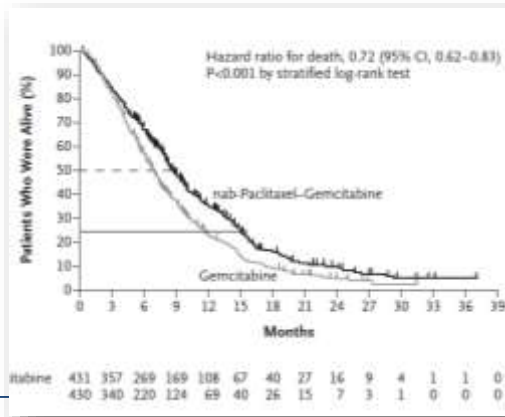
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

mPACT-Studie

OS

Tumoransprechen



Responseraten (%)	Gem/nab-Paclitaxel	Gemcitabine
Vollständig	1 (<1)	0
Partiell	98 (23)	31 (7)
Stabil	118 (27)	122 (28)
Progredient	86 (20)	110 (26)
Nicht beurteilbar	128 (30)	167 (39)

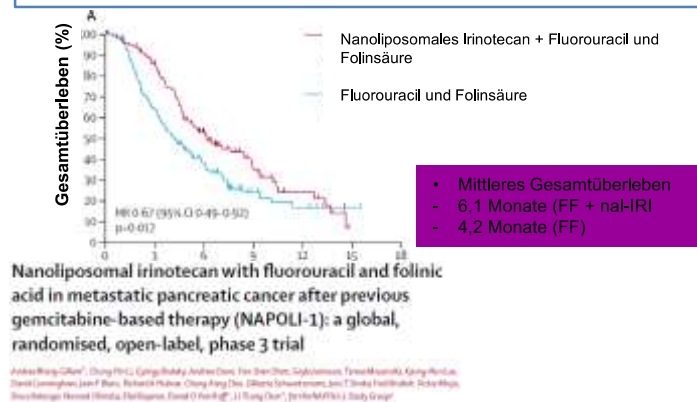
30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

 NZW
 Von Hoff DD et al. N Engl J Med 2013

NAPOLI-Studie

Nanoliposomales Irinotecan + FF vs. FF nach gemcitabinbasierter Therapie

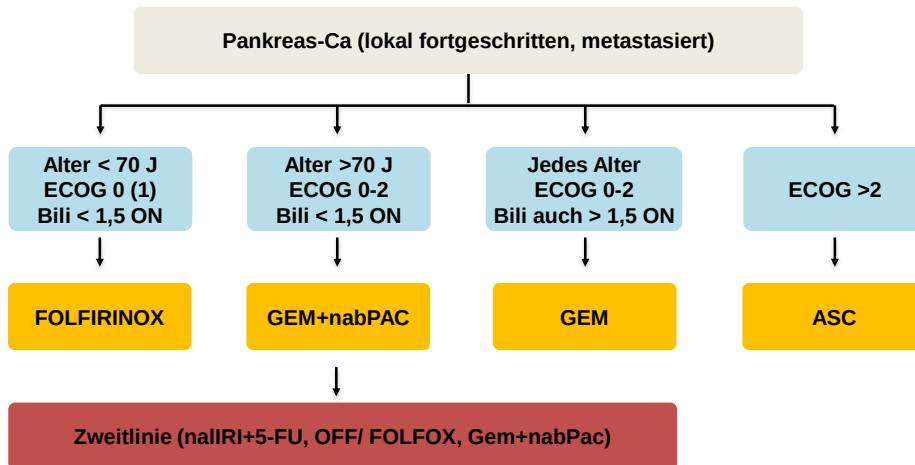


30.06. - 02.07.2022

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

 NZW
 HAMBURG

Palliative Therapie: Zusammenfassung



30.06. - 02.07.2022

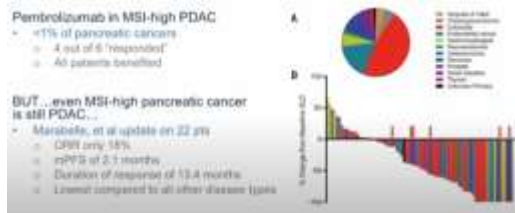
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Fuchs R and Trautwein C et al. GI Onkologie Manual 2017

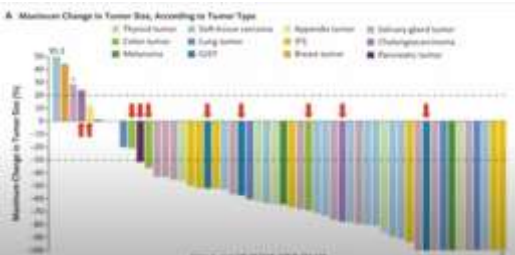
NZW
HAMBURG

Weitere Studien

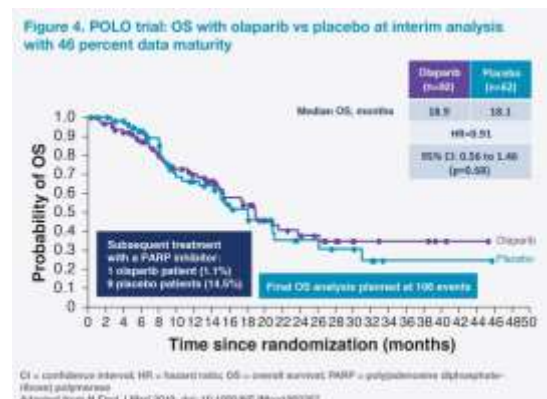
Pembrolizumab bei MSI-high Pankreaskarzinomen (1%)



TRK-Inhibitoren bei nTRAK-Mutationen



PARP-Inhibitoren (e.g. Olaparib)



30

h-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
HAMBURG

Update ASCO 2022

NOTABLE trial

Nimutuzumab (EGFR-Rezeptor-AK) bei KRAS-WT mit Gemcitabine-Therapie

90 Chinese patients with KRAS wild-type

OS 11mon vs. 8,5mon

PRINCE trial

Nivolumab mit gemcitabine/nab-paclitaxel in der Erstlinie

34 Patienten in Nivo/Gem/nab-Pac

1-Jahres-OS 57% vs. 35% (historisch)

Zusammenfassung

- Gallengangskarzinom:
 - Seltene Entität mit schlechter Prognose
 - Neu: Immuncheckpoint-Therapie in der Erstlinie
 - Wichtig: nach Optionen personalisierter Therapie suchen ab Zweitlinie
- Pankreaskarzinom:
 - Seltene Entität mit schlechter Prognose und steigender Inzidenz
 - Adjuvante Therapie bei fitten Patienten mit mFOLFIRNOX
 - Mehrere Linien in der palliativen Therapie