

13. Dezember 2018

---

## Cholangiokarzinom: Mutationen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors ins Visier nehmen

**Es gibt Hinweise darauf, dass eine FGFR-Translokation in die Pathogenese des Gallengangskarzinoms involviert ist. Im FIGHT-Studienprogramm wird der selektive FGFR1/2/3-Inhibitor Pemigatinib derzeit in Phase-II-Studien untersucht. Während des ESMO-Kongresses wurde eine Interimsanalyse der Studie FIGHT-202 im Rahmen einer Poster-Diskussionssitzung vorgestellt (1).**

Patienten mit inoperablen Gallenwegskarzinomen haben eine ungünstige Prognose. Zurzeit gibt es keine etablierte Zweitlinientherapie nach Versagen der Erstlinientherapie, die aus Gemcitabin und Cisplatin besteht. Das mediane Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) für diese Patienten in der Zweitlinientherapie beträgt 7,2 bzw. 3,2 Monate. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen konnten FGFR2-Translokationen nachgewiesen werden. Das war die Rationale, die Effektivität des selektiven FGFR-Inhibitors Pemigatinib bei Patienten mit Gallengangskarzinomen in der FIGHT-202-Studie zu prüfen.

### **Pipeline Incyte**

Die zielgerichtete und immunonkologische Therapie spielt eine große Rolle im Portfolio von Incyte Biosciences, das u.a. die zielgerichteten Therapeutika Ruxolitinib (JAK1/JAK2) und Ponatinib (BCR-ABL) entwickelt hat. Das Ziel von Pemigatinib sind Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor bzw. des entsprechenden Rezeptors. FGFR1-Veränderungen wurden bei 8p11 myeloproliferativen Neoplasien, FGFR2-Veränderungen bei Cholangiokarzinomen und FGFR3-Veränderungen bei Blasenkrebs nachgewiesen. Das Studienprogramm FIGHT-201 wird bei Patienten mit Blasenkarzinomen durchgeführt. Das Ende der FIGHT-202-Studie ist erreicht, wenn der 100. Patient in die Kohorte A eingeschlossen ist. Nach den Ergebnissen der zweiten Interimsanalyse wird für die Indikation Cholangiokarzinom eine Einreichung des Antrags auf Arzneimittelzulassung bei FDA sowie EMA für 2019 angestrebt. In der Zweitlinientherapie des Gallenwegskarzinoms gibt es zur Zeit keine Substanz, mit der vergleichbare Ansprechraten erreicht werden.

In die nicht verblindete Phase-II-Studie FIGHT-202 waren Patienten mit nicht resezierbaren Gallengangskarzinomen aufgenommen worden, die unter mind. einer Vortherapie progredient geworden waren. Sie wurden in 3 Kohorten eingeteilt: Kohorte A: Patienten mit FGFR2-

Translokationen, Kohorte B: Patienten mit anderen genetischen FGF/FGFR-Veränderungen und Kohorte C: Patienten, die keine FGF/FGFR-Veränderungen aufwiesen. Alle wurden mit 1x täglich 13,5 mg Pemigatinib in einem 21-Tage-Zyklus (2 Wochen Therapie/1 Woche Pause) bis zu radiologischer Progression oder nicht akzeptabler Toxizität behandelt. Zur Zeit der Interimsanalyse waren n=47 bzw. n=22 bzw. n=18 Patienten in die einzelnen Kohorten aufgenommen worden und ihre Nachbeobachtungszeit betrug jeweils mind. 8 Monate. Der erste Studienendpunkt, die Gesamtansprechrates betrug 40% vs. 0% vs. 0% in den Kohorten A, B bzw. C. Daraufhin wurde bereits im Sommer 2018 die Rekrutierung in die Kohorten B und C gestoppt. Bei den Patienten der Kohorte A betrug das mediane PFS 9,2 Monate und das mediane OS 15,8 Monate. Pemigatinib wurde gut vertragen. An Nebenwirkungen (alle Grade) traten Hyperphosphatämie (61%), Alopezie (42%), Diarrhoe (39%) und verringerter Appetit (37%) auf. Die Hyperphosphatämie konnte mit diätetischen Maßnahmen, Phosphatbindern oder Dosismodifikationen gemanagt werden.

*Dr. rer. nat. Annette Junker*

*Quelle: Posterpräsentation „Abstract 756P“, ESMO, 21.10.2018, München; Veranstalter: Incyte*

#### *Literatur:*

*(1) Hollebecque A et al. Poster 756P, presented at the ESMO congress 2018, 19.10.2018.*

*(2) Lamarca A et al. Ann Oncol 25(12):2328-38.*