

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Übersicht der enzymatischen Aktivitäten von Wildtyp- (IDH) und mutierten (mIDH) IDH-Enzymen..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
α KG	α -Ketoglutarat
AML	Akute myeloische Leukämie
ACS	American Cancer Society
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care)
CCA	Cholangiokarzinom
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CR	Komplette Remission
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT3A	DNA (Cytosine-5)-Methyltransferase 3A
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2)
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HMA	Hypomethylierende Substanz
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase-2
IDH3	Isocitrat-Dehydrogenase-3

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mIDH	Mutierte Isocitrat-Dehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NAD+	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
NADP, NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid Phosphat
NADP+	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid Phosphat (oxidierte Form)
NPM1	Nucleophosmin-1
ORR	Gesamtansprechrage
OS	Gesamtüberleben
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PFS	Progressionsfreies Überleben
PZN	Pharmazentralnummer
R/R	Relapsed or refractory
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivosidenib
Handelsname:	Tibsovo®
ATC-Code:	L01XX62
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18503055	EU/1/23/1728	250 mg	60 Stück Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ivosidenib 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 (Servier Deutschland GmbH 2023).

Ivosidenib 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 (Servier Deutschland GmbH 2023).

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist Ivosidenib als Monotherapie bereits seit 2018 für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer IDH1-mutierten rezidivierten oder refraktären akuten myeloischen Leukämie zugelassen. Zusätzlich wurde Ivosidenib 2019 für AML-Patienten, die älter als 75 Jahre sind oder unter Komorbiditäten leiden und für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, von der Food and Drug Administration (FDA) als Erstlinientherapie zugelassen. 2021 folgte in den USA die Zulassung für Ivosidenib für die Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom (CCA), die bereits vorbehandelt sind. 2022 wurde Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in den USA für die Erstlinien-Therapie von Patienten mit IDH1-mutierter AML, die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet sind, zugelassen. 2023 folgte die europäische Zulassung (European Medicines Agency [EMA] Zulassung) für Ivosidenib als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) in der Indikation Erstlinientherapie der AML (in Kombination mit Azacitidin) sowie der Indikation CCA als Monotherapie (Europäische Kommission 2023a, 2023b). Die Bestätigung des „Orphan Drug“ Status begründete das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) sowohl mit dem lebensbedrohlichen Verlauf als auch den niedrigen Inzidenzen bzw. Patientenzahlen beider Indikationen. Darüber hinaus wurden die in den Indikationen verfügbaren Therapieoptionen berücksichtigt.

In der Indikation AML kam das COMP zu der Schlussfolgerung, dass zwar bereits zufriedenstellende Therapie-Optionen zur Verfügung stehen, Ivosidenib jedoch einen signifikanten Vorteil gegenüber diesen Therapieoptionen aufweist (EMA 2023).

Für die Indikation CCA stellte das COMP fest, dass es derzeit in der EU keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet von Ivosidenib gibt (EMA 2023).

Biologie der Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) Enzyme

IDHs sind eine essenzielle Enzymklasse des zellulären Stoffwechsels. Im Menschen liegen IDH-Enzyme in 3 verschiedenen Isoformen vor: IDH1, Isocitrat-Dehydrogenase-2 (IDH2) und Isocitrat-Dehydrogenase-3 (IDH3). Alle 3 Isoformen katalysieren die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat (α KG) und Kohlenstoffdioxid (CO_2), zeigen jedoch zum Teil unterschiedliche strukturelle und biochemische Eigenschaften. IDH1 und IDH2 nutzen Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid Phosphat (NADP^+) als Co-Faktor, welches im Reaktionsverlauf zu NADPH reduziert wird (siehe Abbildung 1). IDH3 hingegen nutzt Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD^+). Darüber hinaus haben die IDH-Enzyme eine unterschiedliche Lokalisation in der Zelle: Während IDH1 im Zytoplasma und an den Peroxisomen lokalisiert ist, findet man IDH2 und IDH3 in Mitochondrien. Da für IDH3 bis heute keine Beteiligung an onkogenen Prozessen nachgewiesen wurde, wird im Nachfolgenden ausschließlich auf die Eigenschaften und Funktionen von IDH1 und IDH2 eingegangen (Golub et al. 2019; Pirozzi und Yan 2021).

Für ihre katalytische Funktion ist die Dimerisierung der IDH-Enzyme entscheidend. Bei IDH1/2 lagern sich zwei identische Isoformen zu Homodimeren zusammen. Mit Hilfe kristallographischer Analysen konnte gezeigt werden, dass die enzymatische Aktivität von IDH1/2 durch ihre jeweilige Konformation reguliert wird. Dabei wechseln die IDH-Homodimere zwischen einer enzymatisch-inaktiven offenen bzw. semi-offenen Konformation und einer enzymatisch-aktiven geschlossenen Konformation (Xu et al. 2004; Zhao et al. 2009).

Das durch IDH1/2 generierte α KG ist ein essenzieller Regulator verschiedener α KG-abhängiger Dioxygenasen (über 60 verschiedene im Menschen beschrieben), wodurch u.a. die Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und Histon-Methylierung als auch DNA-Reparatur Mechanismen kontrolliert werden. Das IDH-Reaktionsprodukt NADPH ist neben seiner Rolle in der Energieversorgung (Erzeugung von Adenosintriphosphat [ATP]) an der Regulation zellulärer Stressreaktionen beteiligt (Pirozzi und Yan 2021; Waitkus et al. 2018).

Zusammenfassend handelt es sich bei den IDH-Enzymen um eine essenzielle Enzymklasse des zellulären Stoffwechsels, über deren Reaktionsprodukte eine Vielzahl kritischer, zellulärer Signalwege reguliert wird. Mutationen in IDH-Enzymen und deren biologische Konsequenz werden im Folgenden diskutiert.

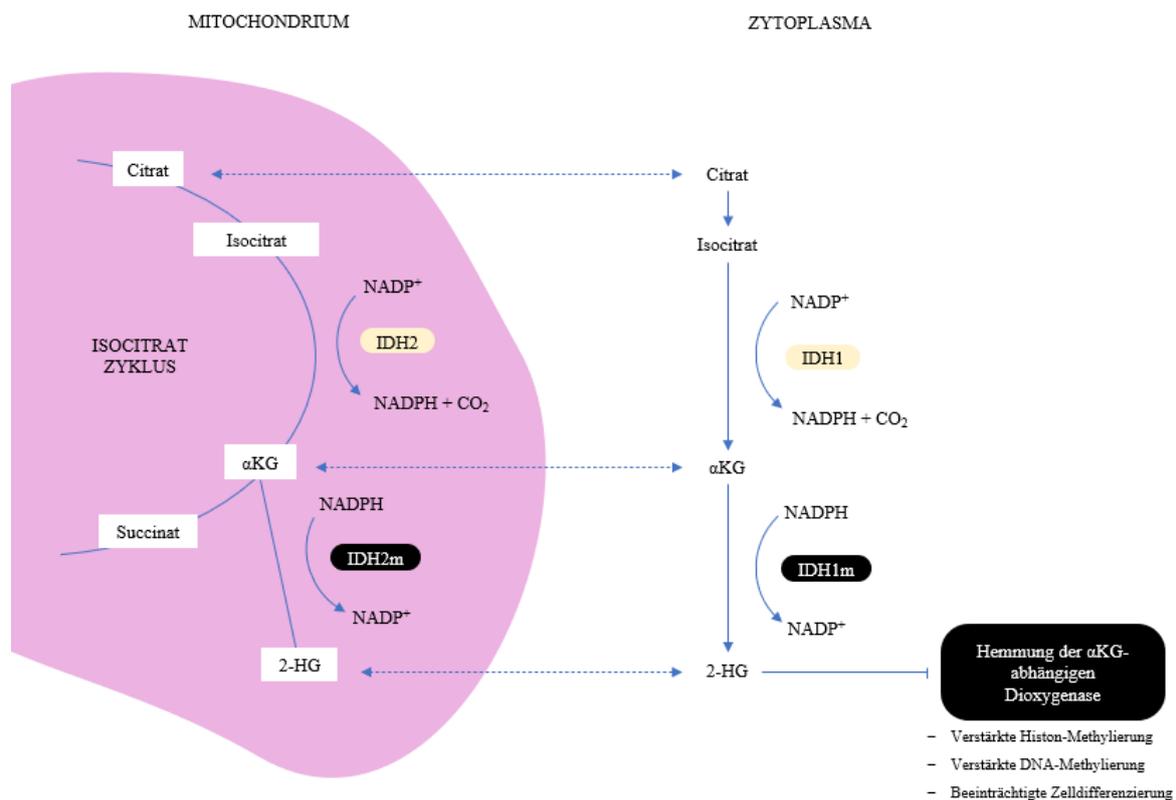


Abbildung 1: Übersicht der enzymatischen Aktivitäten von Wildtyp- (IDH) und mutierten (mIDH) IDH-Enzymen.

Beschreibung Abbildung 1: Die *idh* Gene kodieren die Stoffwechsellzyme IDH1 (im Zytoplasma lokalisiert) und IDH2 (in den Mitochondrien lokalisiert). Sowohl IDH1 als auch IDH2 katalysieren bei normaler Enzymaktivität die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α-Ketoglutarat; Mutationen in IDH1 oder IDH2 führen jedoch zu einer veränderten Enzymaktivität, die zu einer Überproduktion von 2-Hydroxyglutarat (2-HG) führt. Dies hat weitreichende Auswirkungen auf die Zellbiologie, einschließlich eines veränderten Stoffwechsels, einer abweichenden DNA- und Histon-Methylierung, einer Umstrukturierung des Chromatins und einer Blockierung der normalen Differenzierungsmuster (eigene Darstellung nach Donker und Ossenkoppele 2020).

Rolle mutierter IDH-Enzyme in der Onkogenese

Häufig wiederkehrende Mutationen im *idh1* Gen wurden erstmals in Glioblastomen nachgewiesen. Nachfolgende Studien konnten IDH1 oder IDH2 Mutationen in einer Vielzahl unterschiedlicher Malignome nachweisen. Neben der akuten myeloischen Leukämie und den Cholangiokarzinomen, auch in niedrig-gradigen Gliomen, sekundären Glioblastomen, Chondrosarkomen und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) (Molenaar et al. 2018). Der Nachweis von IDH1/2 Mutationen über verschiedenen Tumor-Entitäten hinaus unterstreicht die Schlüsselrolle und treibende Funktion dieser Mutationen in Prozessen der Onkogenese (Pirozzi und Yan 2021).

Bei den bisher bekannten IDH1/2-Mutationen handelt es sich um Punktmutationen, welche früh in der Onkogenese auftreten und zu Aminosäure-Substitutionen im IDH-Enzym führen. Bei IDH1 sind die Mutationen dabei fast ausschließlich an einem bestimmten Rest im enzymatischen Zentrum des Proteins nachzuweisen, dem Arginin-Rest an Position 132 (R132). Durch eine Aminosäure-Substitution an diesem Rest verändern sich die enzymatischen Eigenschaften des IDH1 Proteins (Pirozzi und Yan 2021; Waitkus et al. 2018).

Dabei sind IDH-Mutationen fast ausschließlich heterozygot, d.h. es werden parallel Wildtyp und mutierte Proteine exprimiert. Durch die Heterogenität bilden sich Heterodimere aus Wildtyp und mutierten Enzymen. Von diesen Heterodimeren wird bevorzugt die Reduktion von α KG zu 2-HG katalysiert (siehe Abbildung 1). Dem zugrunde liegt eine veränderte Konformation des Proteinkomplexes, welche zu einer hohen Affinität zu NADPH statt NADP⁺ führt, wodurch die Reduktion des α KG zu 2-HG bevorzugt wird (Mazor et al. 2017; Pirozzi und Yan 2021; Ward et al. 2013).

2-HG ist ein sogenannter Onkometabolit, d.h. ein Stoffwechselprodukt mit onkogenen Eigenschaften. Mutationen in IDH1/2-Enzymen führen in betroffenen Zellen zu einer starken Akkumulation von 2-HG. 2-HG zeigt strukturell eine hohe Ähnlichkeit zu α KG, wodurch es bei dessen Akkumulation zur Konkurrenz mit α KG um nachfolgende Bindungspartner, im speziellen den α KG-abhängigen Dioxygenasen, kommt. Durch die Bindung von 2-HG – statt α KG – werden die Dioxygenasen inhibiert. Diese Fehlregulationen führen zu einer erhöhten Histon- und DNA-Methylierung, Chromatin-Umstrukturierungen, dem Block der zellulären Differenzierung und weiteren transformativen Prozessen. Darüber hinaus kommt es in IDH1-mutierten Zellen zu einer Unterbrechung der NADPH Produktion, da die mutierten IDH1 Enzyme NADPH eher verbrauchen als erzeugen. Dies führt in betroffenen Zellen u.a. zur Dysregulation der Genexpression und DNA-Reparaturprozessen, inflammatorischen Prozessen und der Fehlregulation apoptotischer Prozesse (Pirozzi und Yan 2021; Waitkus et al. 2018).

Zusammenfassend katalysieren mutierte IDH1-Enzyme die Umsetzung von α KG zu 2-HG. Bei 2-HG handelt es sich um einen Onkometaboliten, dessen Akkumulation u.a. durch DNA-Hypermethylierung die Differenzierung der betroffenen Zellen blockiert und dadurch direkt an der Onkogenese beteiligt ist.

Biologie der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Bei der AML handelt es sich um eine aggressive Erkrankung des hämatologischen Systems, bei der es zu einer unkontrollierten Proliferation klonaler myeloider Vorläuferzellen kommt. Diese leukämischen Blasten sind durch eine fehlende Differenzierung gekennzeichnet. Die Akkumulation undifferenzierter Blasten im Knochenmark und peripheren Blut führt zu einer starken Inhibierung der normalen Hämatopoese, was unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zum Tod führt. Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Prognose der AML altersabhängig sehr schlecht. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei etwa 21 % bei Frauen und bei etwa 22 % bei Männern (Cerchione et al. 2021; DGHO 2022; RKI 2021).

Der AML liegen komplexe und heterogene genetische Veränderungen zugrunde. Neben chromosomalen Aberrationen spielen genetische Veränderungen eine Schlüsselrolle bei der Entste-

hung einer AML. Zu den häufigsten somatischen Mutationen gehören Veränderungen in den Genen *flt3*, *npm1* und *dnmt3a*. Seltener treten Mutationen der Gene *idh1* oder *idh2* auf, wobei davon ausgegangen wird, dass sich Mutationen in IDH1 und IDH2 gegenseitig ausschließen. IDH1-Mutationen können bei 6 bis 16 % der Patienten nachgewiesen werden (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2022; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021). IDH1-Mutationen treten in der Regel am Codon R132 auf, wodurch der Argininrest durch eine andere Aminosäure ersetzt wird. Studien zeigten, dass nur in äußerst seltenen Fällen eine IDH1-Mutation an einem anderen Codon auftritt (DiNardo et al. 2015; Paschka et al. 2010).

Welchen prognostischen Einfluss eine IDH1-Mutation im Kontext der AML hat, wird nach wie vor diskutiert. Speziell bei älteren Patienten scheinen IDH1-Mutationen einen negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu haben, da hier ein deutlich schlechteres Ansprechen auf intensive chemotherapeutische Regime beobachtet werden konnte (Golub et al. 2019).

Auf molekularer Ebene resultieren IDH-Mutationen in einem charakteristischen, hypermethylierten Phänotyp der AML-Blasten, wodurch deren Differenzierung unterbrochen wird. Darüber hinaus führen erhöhte Level an 2-HG zu einer erhöhten Proliferation der hämatopoetischen Zellen (Waitkus et al. 2018; Ward et al. 2010).

Zusammenfassend handelt es sich bei der AML um eine äußerst aggressiv verlaufende maligne hämatopoetische Erkrankung mit sehr schlechter Prognose, speziell bei älteren und vorerkrankten Patienten. IDH1-Mutationen treten bei bis zu 16 % aller AML-Patienten auf und sind als Treibermutationen direkt am undifferenzierten Phänotyp der entarteten AML-Blasten beteiligt.

Biologie des Cholangiokarzinoms (CCA)

Cholangiokarzinome sind sehr seltene und heterogene Formen gastrointestinaler Tumore. Bei den meisten CCAs handelt es sich um Adenokarzinome, welche hauptsächlich im Epithel der Gallengänge, möglicherweise aber auch im Drüsengewebe und in Hepatozyten entstehen. Je nach anatomischer Lokalisation wird zwischen intrahepatischen (iCCA), perihilären (pCCA) und distalen (dCCA) Cholangiokarzinomen unterschieden. Die pCCAs und dCCAs werden auch zusammen als extrahepatische CCAs (eCCA) bezeichnet (DGHO 2021). CCAs werden in der Regel erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert und haben mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 12 % – 21 % eine äußerst schlechte Prognose (Tumorregister München 2021; ZfKD 2022). Selbst bei einer frühen Diagnose und operativen Entfernung kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv. Bei fortgeschrittenem oder rezidiviertem CCA liegt die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit bei unter einem Jahr. Dies unterstreicht zum einen die Aggressivität der Tumore, aber auch den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation (ACS 2022; Brindley et al. 2021; Cheng et al. 2022; Tumorregister München 2022a, 2022b).

In den vergangenen Jahren konnten im Rahmen umfangreicher molekularbiologischer Studien verschiedene wiederkehrende genetische Aberrationen identifiziert werden, welche bei der Entstehung und Progression eines CCAs zugrunde liegen. Hier zeigt sich zwischen iCCAs und eCCAs eine erhebliche genetische Heterogenität. Bei iCCAs zählen Fibroblasten-Wachstums-

faktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Translokationen und somatische Mutationen in *idh1*, *idh2* und *bap1* zu den häufig erfassten Aberrationen. Laut verschiedener Angaben in der Literatur können IDH1-Mutationen bei etwa 13 – 20 % der Patienten mit iCCA und bei etwa 1 % der Patienten mit eCCA nachgewiesen werden (Aguado-Fraile et al. 2021; Boscoe et al. 2019; Kendre et al. 2023; Rizzo et al. 2021). In einer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2022 wurden die Datensätze eines großen und damit für die Indikation repräsentativen Patientenkollektivs von insgesamt mehr als 6.000 Patienten mit einem iCCA ausgewertet. Dabei konnte gezeigt werden, dass 14,3 % der Patienten mit iCCA eine IDH1-Mutation aufweisen (Kendre et al. 2023). Wie auch bei der AML treten bei CCA die IDH1-Mutationen fast ausschließlich am Codon R132 auf (Borger et al. 2012; Lapin et al. 2022).

Auf die Prognose der Erkrankung scheinen IDH1-Mutationen keinen wesentlichen Einfluss zu haben. Auf molekular-biologischer Ebene zeigen IDH1-mutierte CCAs einen hypermethylieren Phänotypen. Darüber hinaus tragen IDH-Mutationen zu einer erhöhten Zellproliferation in Hepatozyten bei (Pirozzi und Yan 2021; Rizzo et al. 2021).

Zusammenfassend handelt es sich bei CCAs um eine seltene und sehr aggressiv verlaufende Form gastrointestinaler Tumore mit sehr schlechter Prognose. IDH1-Mutationen treten bei etwa 14,3 % der iCCA-Patienten und bei etwa 1 % der eCCA-Patienten auf und führen zu einem hypermethylierten Phänotyp und erhöhter Proliferation der betroffenen Zellen.

Wirkmechanismus Ivosidenib

Ivosidenib wird oral verabreicht und hemmt hoch-spezifisch mutierte IDH1-Enzyme. Ivosidenib bindet selektiv am allosterischen Zentrum des mutierten IDH1 Enzyms, das für die Enzymaktivität entscheidend ist. Hierdurch wird die offene, inaktive Form des Proteinkomplexes stabilisiert und als Folge die enzymatische Aktivität blockiert. In vitro Studien konnten zeigen, dass Ivosidenib eine vergleichbare inhibierende Wirkung auf verschiedene IDH1-R132-Mutationen aufweist (Adeva 2022; Popovici-Muller et al. 2018).

Ivosidenib in der AML

In pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Ivosidenib in einem IDH1-mutierten AML-Mausmodell zu einer Reduktion der 2-HG Level von ≥ 90 % führt und die myeloische Differenzierung induziert. In ex vivo Versuchen an Blutproben von AML Patienten verringerte Ivosidenib den 2-HG-Spiegel um ≥ 96 % und induzierte die zelluläre Differenzierung, verbunden mit einer reduzierten Blastenzahl und einem erhöhten Anteil an reifer myeloischer Zellen (Popovici-Muller et al. 2018).

In einer Phase-1-Studie mit 179 rezidivierten oder refraktären (R/R) IDH1-mutierten AML-Patienten führte die Monotherapie mit Ivosidenib zu einer Gesamtansprechrates (ORR) von 39,1 % mit einer Dauer der kompletten Remission (CR) von 9,3 Monaten. Auch Ivosidenib Kombinationstherapien wurden in klinischen Studien untersucht. In einer Phase-1-Studie erreichten unter Therapie mit Ivosidenib in Kombination mit einer Induktionstherapie 88 % der Patienten mit de novo AML und 50 % der Patienten mit sekundärer AML eine CR / komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) / komplette Re-

mission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp) (DiNardo et al. 2018; Stein et al. 2021).

Präklinische Untersuchungen an einer IDH1-mutierten AML-Zelllinie zeigten, dass die Kombination des hypomethylierenden Wirkstoffs Azacitidin mit Ivosidenib im Vergleich zu einem der beiden Wirkstoffe allein zu einer verstärkten zellulären Differenzierung und Zelltod-Induktion bei den AML-Blasten führt. Diese Daten bildeten die Basis für weitere Untersuchungen dieser Wirkstoffkombination (Lee et al. 2018).

Der Wirkstoff Azacitidin zählt zur Klasse der hypomethylierenden Substanzen (HMA). Es handelt sich um ein Cytosin-Analogon, welches intrazellulär phosphoryliert wird und anschließend an Stelle von Cytosin in neu synthetisierte DNA oder Ribonukleinsäure (RNA) eingebaut wird. Der Einbau des Analogons bewirkt eine Inhibierung von DNA-Methyltransferasen und konsekutiv eine verringerte DNA-Methylierung. Darüber hinaus zeigen HMAs in höherer Dosierung zusätzlich zytotoxische Effekte. Die Effekte von Azacitidin sind dabei hauptsächlich auf proliferierende Zellen, wie Tumorzellen, beschränkt. HMAs wie Azacitidin in Monotherapie bilden in der Indikation AML eine der wesentlichen Therapieoptionen für Patienten, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind (Bristol-Myers Squibb GmbH 2022; DGHO 2022; Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2023).

In einer Phase-1b/2-Studie führte die Kombinationstherapie von Ivosidenib mit Azacitidin bei Therapie-naiven IDH1-mutierten AML-Patienten zu einer ORR von 78 %. Die Ergebnisse der Phase-3-Studie AGILE (international, multizentrisch, doppel-verblindet und Placebo-kontrolliert) zeigten für die Erstlinientherapie bei Patienten mit IDH1-mutierter AML, welche nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, eine signifikante Überlegenheit der Ivosidenib + Azacitidin Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo + Azacitidin). Das mediane Gesamtüberleben betrug 24 Monate in der experimentellen Gruppe im Vergleich zu 7,9 Monaten in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die CR-Rate in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (47 % gegenüber 15 % unter Azacitidin-Monotherapie). Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 %. Darüber hinaus wies die Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf (DiNardo et al. 2017; Montesinos et al. 2022). Die Daten des Langzeitdatenschnitts der Studie AGILE zeigten beim medianen Gesamtüberleben einen noch deutlicheren, signifikanten Vorteil unter der Behandlung von Ivosidenib + Azacitidin von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten in der Kontrollgruppe (Servier Deutschland GmbH 2023). Das durch Ivosidenib erreichte mediane Gesamtüberleben von 29,3 Monaten stellt einen bisher nicht erreichten patientenrelevanten, therapeutischen Vorteil in dieser Indikation dar.

Ivosidenib in CCA

Im Rahmen von in vitro Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ivosidenib in IDH1-mutierten CCA-Zellen die 2-HG Level um mehr als 98 % reduziert und darüber hinaus zu einer Induktion der Zell-Differenzierung führt. Des Weiteren inhibiert Ivosidenib die Zellprolifera-

tion in Gewebeproben von IDH1-mutierten CCA-Patienten. Genexpressions-Profile der vor und nach der Behandlung mit Ivosidenib entnommenen Gewebeproben von Patienten weisen eine Hochregulierung von Genen auf, die mit der Hepatozyten-Differenzierung in Verbindung stehen, und eine Herunterregulierung von Genen, welche an der Zell-Proliferation beteiligt sind (Aguado-Fraile et al. 2021; Fan et al. 2020; Lowery et al. 2019).

In einer Phase-1-Studie zeigte Ivosidenib ein gutes Sicherheitsprofil bei der Behandlung von Patienten mit IDH1-mutiertem CCA. Trotz der bereits stark vorbehandelten Patientenpopulation in dieser Studie konnte ein medianes Progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,8 Monaten erzielt werden. Die Ergebnisse der Phase-3-Studie ClarIDHy (multizentrisch, doppel-verblindet und Placebo-kontrolliert) zeigten bei Patienten mit IDH-mutiertem CCA, welches nach ein bis maximal zwei Vortherapien weiter fortgeschritten ist, eine signifikante Verbesserung des PFS unter Ivosidenib Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei konnte das Rezidivrisiko mit Ivosidenib gegenüber Placebo um 63 % gesenkt werden. Das patientenzentrierte Studiendesign der ClarIDHy erlaubte es Patienten aus der Placebo-Gruppe nach bestätigtem Progress zu einer Ivosidenib-Behandlung zu wechseln, sofern sie weiterhin alle Einschlusskriterien erfüllten. Um die daraus entstandene Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu korrigieren, wurde die präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode angewandt (eine ausführliche Erklärung der statistischen Methodik ist im Modul 4 gegeben) (Abou-Alfa et al. 2020; Lowery et al. 2019; Zhu et al. 2021). Nach Anwendung des RPSFT-Modells ergab sich insgesamt eine Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens durch die zielgerichtete anti-Tumor Therapie Ivosidenib mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo + BSC (10,3 Monate vs. 5,1 Monate) (Zhu et al. 2021).

Zusammenfassung Ivosidenib in den Indikationen AML und CCA

Zusammenfassend handelt es sich bei Ivosidenib um ein oral verabreichtes Medikament, das hoch-spezifisch mutierte IDH1-Enzyme hemmt. Ivosidenib stellt in den behandelten Zellen die normale Differenzierung wieder her und wirkt inhibierend auf die Zellproliferation. In der Indikation AML zeigt die Kombinationstherapie mit Azacitidin in der klinischen Phase-3-Studie AGILE eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Azacitidin bei Patienten mit IDH1-mutierter AML, welche nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Das durch Ivosidenib + Azacitidin erreichte mediane Gesamtüberleben von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten unter Therapie mit Azacitidin (Placebo + Azacitidin) stellt einen bisher nicht erreichten therapeutischen Vorteil in dieser Indikation dar (Servier Deutschland GmbH 2023). In der Indikation CCA zeigt die Monotherapie mit Ivosidenib bei Patienten mit IDH1 mutiertem CCA, welches nach ein bis maximal zwei Vortherapien weiter fortgeschritten ist, in der klinischen Phase-3-Studie ClarIDHy eine signifikante Verbesserung des PFS und Gesamtüberlebens (OS) (nach statistischer Anpassung des Cross-overs) im Vergleich zu Kontrollgruppe. Damit steht mit Ivosidenib sowohl für AML- als auch CCA-Patienten eine neue, zielgerichtete und hoch-effektive Therapieoption zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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	ja	04.05.2023	A
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.	ja	04.05.2023	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Zusammenfassung der Merkmale der Fachinformation (Servier Deutschland GmbH 2023), die Angaben zum Zulassungsdatum und dem Orphan-Status dem Zulassungsdokument (Europäische Kommission 2023a) entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Ivosidenib wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Abou-Alfa G. K., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V., Borad M. J., Bridgewater J., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Fan B., Wu B., Chamberlain C. X., Jiang L., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Zhu, Andrew X. 2020. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *The Lancet Oncology* 21 (6), S. 796–807.
2. Adeva J. 2022. *Current development and future perspective of IDH1 inhibitors in cholangiocarcinoma*. *Liver Cancer International* 3 (1), S. 17–31.
3. Aguado-Fraile E., Tassinari A., Ishii Y., Sigel C., Lowery M. A., Goyal L., Gliser C., Jiang L., Pandya S. S., Wu B., Bardeesy N., Choe S. und Deshpande, Vikram 2021. *Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma*. *Future oncology (London, England)* 17 (16), S. 2057–2074.
4. American Cancer Society (ACS) 2022. *Bile Duct Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging: Survival Rates for Bile Duct Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8554.00.pdf>, abgerufen am: 26.08.2022.
5. Borger D. R., Tanabe K. K., Fan K. C., Lopez H. U., Fantin V. R., Straley K. S., Schenkein D. P., Hezel A. F., Ancukiewicz M., Liebman H. M., Kwak E. L., Clark J. W., Ryan D. P., Deshpande V., Dias-Santagata D., Ellisen L. W., Zhu A. X. und Iafrate, A. John 2012. *Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping*. *The oncologist* 17 (1), S. 72–79.
6. Boscoe A. N., Rolland C. und Kelley, Robin Kate 2019. *Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review*. *Journal of gastrointestinal oncology* 10 (4), S. 751–765.
7. Brindley P. J., Bachini M., Ilyas S. I., Khan S. A., Loukas A., Sirica A. E., Teh B. T., Wongkham S. und Gores, Gregory J. 2021. *Cholangiocarcinoma*. *Nature reviews. Disease primers* 7 (1), S. 65.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH 2022. *Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels VIDAZA® 25 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension*. Stand: 03/2022. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/vidaza>, abgerufen am: 19.04.2023.
9. Bullinger L., Döhner K. und Döhner, Hartmut 2017. *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (9), S. 934–946.
10. Cerchione C., Romano A., Daver N., DiNardo C., Jabbour E. J., Konopleva M., Ravandi-Kashani F., Kadia T., Martelli M. P., Isidori A., Martinelli G. und Kantarjian, Hagop 2021. *IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia*. *Frontiers in oncology* 11 (639387), S. 1–9.
11. Cheng C.-Y., Chen C.-P. und Wu, Chiao-En 2022. *Precision Medicine in Cholangiocarcinoma: Past, Present, and Future*. *Life (Basel, Switzerland)* 12 (6), S. 1–14.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Biliare Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 24.04.2023.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 21.04.2023.
14. DiNardo C. D., Ravandi F., Agresta S., Konopleva M., Takahashi K., Kadia T., Routbort M., Patel K. P., Mark B., Pierce S., Garcia-Manero G., Cortes J. und Kantarjian, Hagop 2015. *Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML*. American journal of hematology 90 (8), S. 732–736.
15. DiNardo C. D., Stein A. S., Fathi A. T., Montesinos P., Odenike O., Kantarjian H. M., Stone R. M., Koralek D. O., van Oostendorp J., Gong J., Gupta I. und Vyas, Paresh 2017. *Mutant Isocitrate Dehydrogenase (mIDH) Inhibitors, Enasidenib or Ivosidenib, in Combination with Azacitidine (AZA): Preliminary Results of a Phase 1b/2 Study in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)*. Blood 130 (Suppl_1), S. 639.
16. DiNardo C. D., Stein E. M., Botton S. de, Roboz G. J., Altman J. K., Mims A. S., Swords R., Collins R. H., Mannis G. N., Pollyea D. A., Donnellan W., Fathi A. T., Pigneux A., Erba H. P., Prince G. T., Stein A. S., Uy G. L., Foran J. M., Traer E., Stuart R. K., Arellano M. L., Slack J. L., Sekeres M. A., Willekens C., Choe S., Wang H., Zhang V., Yen K. E., Kapsalis S. M., Yang H., Dai D., Fan B., Goldwasser M., Liu H., Agresta S., Wu B., Attar E. C., Tallman M. S., Stone R. M. und Kantarjian, Hagop M. 2018. *Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML*. The New England journal of medicine 378 (25), S. 2386–2398.
17. Donker M. L. und Ossenkoppele, G. J. 2020. *Evaluating ivosidenib for the treatment of acute myeloid leukemia*. Expert opinion on pharmacotherapy 21 (18), S. 2205–2213.
18. Europäische Kommission 2023a. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023)3129 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
19. Europäische Kommission 2023b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tibsovo. Stand: 05/2023*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
20. European Medicines Agency (EMA) 2023. *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-360526170-1417853*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.

21. Fan B., Mellingshoff I. K., Wen P. Y., Lowery M. A., Goyal L., Tap W. D., Pandya S. S., Manyak E., Jiang L., Liu G., Nimkar T., Gliser C., Prah Judge M., Agresta S., Yang H. und Dai, David 2020. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib, an oral, targeted inhibitor of mutant IDH1, in patients with advanced solid tumors*. *Investigational new drugs* 38 (2), S. 433–444.
22. Golub D., Iyengar N., Dogra S., Wong T., Bready D., Tang K., Modrek A. S. und Placantonakis, Dimitris G. 2019. *Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors as Targeted Cancer Therapeutics*. *Frontiers in oncology* 9 (417), S. 1–25.
23. Heuser M., Ofran Y., Boissel N., Brunet Mauri S., Craddock C., Janssen J., Wierzbowska A. und Buske, C. 2020. *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (6), S. 697–712.
24. Kendre G., Murugesan K., Brummer T., Segatto O., Saborowski A. und Vogel, Arndt 2023. *Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Journal of hepatology* 78 (Keine Angabe), S. 614–626.
25. Lapin M., Huang H. J., Chagani S., Javle M., Shroff R. T., Pant S., Gouda M. A., Raina A., Madwani K., Holley V. R., Call S. G., Dustin D. J., Lanman R. B., Meric-Bernstam F., Raymond V. M., Kwong L. N. und Janku, Filip 2022. *Monitoring of Dynamic Changes and Clonal Evolution in Circulating Tumor DNA From Patients With IDH-Mutated Cholangiocarcinoma Treated With Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors*. *JCO precision oncology* 6 (e2100197), S. 1-9.
26. Lee M., Ha Y. E., Moon M. J., Byun J.-Y., Yu H., Kang S., Lee J., Lee K., Kim E., Kim E., Lee H. J., Kim Y., Ahn Y., Suh K. und Kim, Sun-Jin 2018. *Abstract 804: Antitumor activity of the potent and novel FLT3 inhibitor HM43239 in acute myeloid leukemia*. *Cancer Research* 78 (13_Supplement), S. 804.
27. Lowery M. A., Burris H. A., Janku F., Shroff R. T., Cleary J. M., Azad N. S., Goyal L., Maher E. A., Gore L., Hollebecque A., Beeram M., Trent J. C., Jiang L., Fan B., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Gliser C., Agresta S. V., Pandya S. S., Zhu A. X. und Abou-Alfa, Ghassan K. 2019. *Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 4 (9), S. 711–720.
28. Mazor T., Chesnelong C., Pankov A., Jalbert L. E., Hong C., Hayes J., Smirnov I. V., Marshall R., Souza C. F., Shen Y., Viswanath P., Noushmehr H., Ronen S. M., Jones S. J. M., Marra M. A., Cairncross J. G., Perry A., Nelson S. J., Chang S. M., Bollen A. W., Molinaro A. M., Bengtsson H., Olshen A. B., Weiss S., Phillips J. J., Luchman H. A. und Costello, Joseph F. 2017. *Clonal expansion and epigenetic reprogramming following deletion or amplification of mutant IDH1*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114 (40), S. 10743–10748 (PNAS is not responsible for the accuracy of this translation).
29. Middeke J. M., Metzeler K. H., Röllig C., Krämer M., Eckardt J.-N., Stasik S., Greif P. A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Brümmendorf T. H., Naumann R., Steffen B., Einsele H., Schaich M., Burchert A., Neubauer A., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Schliemann C., Krause S. W., Hänel M., Frickhofen N., Noppeney R., Kaiser U., Kaufmann M., Kunadt D., Wörmann

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- B., Sockel K., Bonin M. von, Herold T., Müller-Tidow C., Platzbecker U., Berdel W. E., Serve H., Baldus C. D., Ehninger G., Schetelig J., Hiddemann W., Bornhäuser M., Stölzel F. und Thiede, Christian 2022. *Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study*. *Blood advances* 6 (5), S. 1394–1405.
30. Molenaar R. J., Maciejewski J. P., Wilmink J. W. und van Noorden, Cornelis J. F. 2018. *Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses*. *Oncogene* 37 (15), S. 1949–1960.
31. Montesinos P., Recher C., Vives S., Zarzycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R. T., Schuh A. C., Yeh S.-P., Daigle S. R., Hui J., Pandya S. S., Gianolio D. A., Botton S. de und Döhner, Hartmut 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. *The New England journal of medicine* 386 (16), S. 1519–1531.
32. Paschka P., Schlenk R. F., Gaidzik V. I., Habdank M., Krönke J., Bullinger L., Späth D., Kayser S., Zucknick M., Götze K., Horst H.-A., Germing U., Döhner H. und Döhner, Konstanze 2010. *IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (22), S. 3636–3643.
33. Pirozzi C. J. und Yan, Hai 2021. *The implications of IDH mutations for cancer development and therapy*. *Nature reviews. Clinical oncology* 18 (10), S. 645–661.
34. Pollyea D. A., Altman J. K., Bhatt V. R. et al. 2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia* Version 3.2022.
35. Popovici-Muller J., Lemieux R. M., Artin E., Saunders J. O., Salituro F. G., Travins J., Cianchetta G., Cai Z., Zhou D., Cui D., Chen P., Straley K., Tobin E., Wang F., David M. D., Penard-Lacronique V., Quivoron C., Saada V., Botton S. de, Gross S., Dang L., Yang H., Utley L., Chen Y., Kim H., Jin S., Gu Z., Yao G., Luo Z., Lv X., Fang C., Yan L., Olaharski A., Silverman L., Biller S., Su S.-S. M. und Yen, Katharine 2018. *Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers*. *ACS medicinal chemistry letters* 9 (4), S. 300–305 (Article available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsmchemlett.7b00421>, further permission related to the material excerpted should be directed to the ACS).
36. Rizzo A., Ricci A. D. und Brandi, Giovanni 2021. *IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver?* *Cancer treatment and research communications* 27 (100356), S. 1–6.
37. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.04.2023.
38. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
39. Stein E. M., DiNardo C. D., Fathi A. T., Mims A. S., Pratz K. W., Savona M. R., Stein A. S., Stone R. M., Winer E. S., Seet C. S., Döhner H., Pollyea D. A., McCloskey J. K.,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Odenike O., Löwenberg B., Ossenkoppelle G. J., Patel P. A., Roshal M., Frattini M. G., Lersch F., Franovic A., Nabhan S., Fan B., Choe S., Wang H., Wu B., Hua L., Almon C., Cooper M., Kantarjian H. M. und Tallman, Martin S. 2021. *Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase I study*. Blood 137 (13), S. 1792–1803.
40. Tumorregister München 2021. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor: Inzidenz und Mortalität*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24__G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, abgerufen am: 23.04.2023.
41. Tumorregister München 2022a. *ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom: Survival*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC221__G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 12.08.2022.
42. Tumorregister München 2022b. *ICD-10 C24: Gallenwegstumor: Survival*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC24__G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Survival.pdf, abgerufen am: 13.06.2023.
43. Waitkus M. S., Diplas B. H. und Yan, Hai 2018. *Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer*. Cancer cell 34 (2), S. 186–195.
44. Ward P. S., Lu C., Cross J. R., Abdel-Wahab O., Levine R. L., Schwartz G. K. und Thompson, Craig B. 2013. *The potential for isocitrate dehydrogenase mutations to produce 2-hydroxyglutarate depends on allele specificity and subcellular compartmentalization*. The Journal of biological chemistry 288 (6), S. 3804–3815.
45. Ward P. S., Patel J., Wise D. R., Abdel-Wahab O., Bennett B. D., Collier H. A., Cross J. R., Fantin V. R., Hedvat C. V., Perl A. E., Rabinowitz J. D., Carroll M., Su S. M., Sharp K. A., Levine R. L. und Thompson, Craig B. 2010. *The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate*. Cancer cell 17 (3), S. 225–234.
46. Xu X., Zhao J., Xu Z., Peng B., Huang Q., Arnold E. und Ding, Jianping 2004. *Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity*. The Journal of biological chemistry 279 (32), S. 33946–33957.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001) Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage: Diagnose C22*. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 12.06.2022.
48. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z., Gong L., Peng Y., Ding J., Lei Q., Guan K.-L. und Xiong, Yue 2009. *Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha*. Science (New York, N.Y.) 324 (5924), S. 261–265.
49. Zhu A. X., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V. T., Borad M. J., Bridgewater J. A., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J. R., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Chamberlain C. X., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Liu H., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Abou-Alfa, Ghassan K. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of*

Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA oncology 7 (11), S. 1669–1677.