

Ivosidenib v léčbě *IDH1*-mutovaného cholangiokarcinomu – přehled současných poznatků a kazuistika prokazující dlouhodobou kontrolu onemocnění

Ivosidenib in the treatment of *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma – a review of current evidence and case report demonstrating durable disease control

Eid M.^{1,2}, Eidová L.^{1,3}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum precizní medicíny, FN Brno

³ Onkologická klinika 1. LF a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Cholangiocelulární karcinom (CCA) patří mezi nádory, u nichž molekulární profilování zásadně rozšířilo možnosti cílené léčby a uplatnění precizní onkologie v běžné klinické praxi. Potenciálně terapeuticky ovlivnitelná molekulární alterace je přítomna přibližně u 40 % pacientů, přičemž mutace v genu isocytátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) představují jednu z nejčastějších a nejlépe prostudovaných molekulárních alterací u CCA. **Cíl:** Cílem práce je shrnout současné důkazy o účinnosti a bezpečnosti ivosidenibu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA a prezentovat kazuistiku pacientky, která i přes původně komplikovaný přístup k léčbě dosahuje mimořádně dlouhodobé stabilizace choroby. **Výsledky:** Ivosidenib ve studii fáze III ClariDHy prokázal statisticky významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění u pacientů s předlčeným *IDH1*-mutovaným CCA. Finální analýza po zohlednění crossoveru potvrdila také přínos v celkovém přežití. Tyto výsledky byly následně potvrzeny řadou prospektivních i retrospektivních real-world studií, které doložily srovnatelnou účinnost, vysokou míru kontroly onemocnění a příznivý bezpečnostní profil léčby. Prezentovaná kazuistika dokumentuje dlouhodobou kontrolu metastatického onemocnění při léčbě ivosidenibem trvající více než 25 měsíců při zachování velmi dobré kvality života. **Závěr:** Ivosidenib představuje standardní léčebnou možnost ve 2. a vyšší linii léčby pokročilého CCA s mutací genu *IDH1* v kodonu R132. Zásadním předpokladem optimální péče je časná identifikace této molekulární alterace pomocí komplexního molekulárního profilování a odstranění bariér, které dosud omezují dostupnost cílené léčby u všech vhodných pacientů.

Klíčová slova

cholangiocelulární karcinom – *IDH1* – ivosidenib – precizní onkologie – NGS

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michal Eid, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: eid.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 7. 2026

Přijato/Accepted: 27. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026356

Summary

Background: Cholangiocarcinoma (CCA) is one of the malignancies in which molecular profiling has substantially expanded the therapeutic landscape and facilitated the implementation of precision oncology into routine clinical practice. Potentially actionable molecular alterations are identified in approximately 40% of patients, with mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) gene representing one of the most common and best-characterized molecular alterations in CCA. **Aim:** The aim is to summarize current evidence regarding the efficacy and safety of ivosidenib in patients with advanced *IDH1*-mutated CCA and to present the case of a patient who achieved exceptionally durable disease control despite initially facing substantial barriers to treatment access. **Results:** In the phase III ClarIDHy trial, ivosidenib demonstrated statistically significant improvement in progression-free survival in patients with previously treated *IDH1*-mutated CCA. The final overall survival analysis, adjusted for crossover, also confirmed an overall survival benefit. These findings have subsequently been supported by multiple prospective and retrospective real-world studies demonstrating comparable efficacy, high disease control rates, and a favorable safety profile. The presented case illustrates durable disease control lasting more than 25 months during ivosidenib treatment while maintaining an excellent quality of life. **Conclusion:** Ivosidenib represents the standard treatment option in the second and subsequent lines of therapy for advanced CCA harboring an *IDH1* R132 mutation. Optimal patient management requires early identification of this molecular alteration through comprehensive molecular profiling and removal of barriers that continue to limit timely access to targeted therapy for eligible patients.

Key words

cholangiocarcinoma – *IDH1* – ivosidenib – precision oncology – NGS

Úvod

Cholangiocelulární karcinom (cholangiocarcinoma – CCA) patří mezi malignity, u nichž molekulární charakterizace zásadně ovlivnila terapeutické možnosti a umožnila širší uplatnění precizní onkologie v klinické praxi. Toto onemocnění zahrnuje heterogenní skupinu nádorů s odlišnými biologickými, molekulárními i prognostickými charakteristikami, a to v závislosti na anatomické lokalizaci, tedy na skutečnosti, zda se tumor nachází intrahepatálně, extrahepatálně nebo zda se jedná o karcinom žlučníku. Potenciálně cílitelná molekulární alterace je identifikovatelná pomocí molekulárně genetického vyšetření přibližně u 40 % pacientů, přičemž nejvyšší prevalence je zaznamenána u intrahepatálních CCA, a to až v 50 % případů [1]. Mezi nejvýznamnější alterace patří mutace v genu isocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) s frekvencí 15–20 %, amplifikace genu pro humánní epidermální receptor 2 (*HER2*) s frekvencí přibližně 20 % a fúze genu pro receptor fibroblastového růstového faktoru 2 (*FGFR2*) s frekvencí 10–15 % [1–3].

Mutace genu *IDH1* představují jednu z nejlépe prostudovaných terapeuticky ovlivnitelných molekulárních alterací u CCA, přičemž nejčastěji postihují kodon R132. *IDH1* je metabolický enzym katalyzující přeměnu izocitrátu na α -ketoglutarát. Mutace genu *IDH1* však vedou ke vzniku onkometabolitu D-2-hydroxyglutarátu, který narušuje

epigenetickou regulaci buněk a přispívá k nádorové transformaci [4]. Inhibitor tohoto mutantního enzymu ivosidenib se stal první cílenou léčbou, která ve studii fáze III ClarIDHy prokázala statisticky významné prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) oproti placebu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA po selhání předchozí systémové léčby [2].

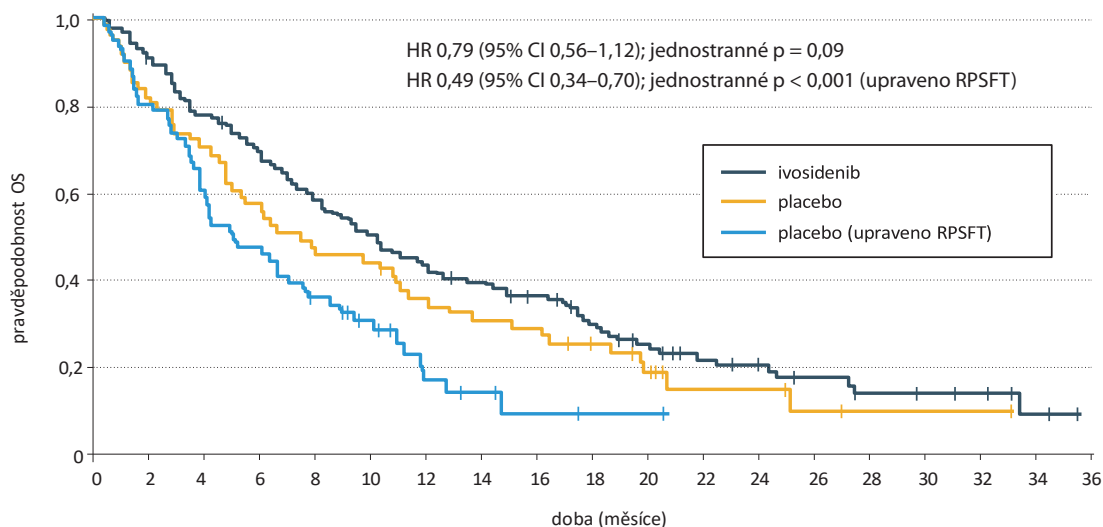
Finální analýza celkového přežití (overall survival – OS) po zohlednění vysokého podílu crossoveru dále potvrdila klinický přínos této léčby, který vedl k registraci přípravku regulačními autoritami FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) a k jeho zařazení do mezinárodních doporučených postupů NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i ESMO (European Society For Medical Oncology), a také byl ivosidenib implementován i do doporučení České onkologické společnosti (obr. 1) [5–9].

Výsledky registrační studie byly následně potvrzeny řadou prospektivních i retrospektivních real-world analýz, které konzistentně prokázaly srovnatelnou účinnost, vysokou míru kontroly onemocnění a příznivý bezpečnostní profil ivosidenibu v podmínkách běžné klinické praxe [10–16].

Navzdory velmi dobré dostupnosti komplexního molekulárního profilování pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) v České republice (ČR) zůstává skutečná

dostupnost cílené léčby významným limitujícím faktorem. Přestože je molekulární testování stále častěji prováděno již při diagnóze tohoto pokročilého onemocnění a Česká onkologická společnost a ESMO jednoznačně doporučují vyhledávání terapeuticky ovlivnitelných molekulárních alterací, vč. mutací *IDH1*, přístup pacientů k odpovídající cílené léčbě je nadále závislý na individuálních žádostech o úhradu podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Výsledek těchto žádostí je přitom obtížně predikovatelný a může vést k významným prodlevám nebo úplné nedostupnosti léčby navzdory přítomnosti prediktivního biomarkeru a existenci robustních důkazů z randomizované studie fáze III i z dat z real-world analýz.

V této práci prezentujeme kazuiistiku mladé pacientky se vstupně rozsáhlým metastatickým intrahepatálním CCA s mutací *IDH1*, u níž vedla léčba ivosidenibem ve 2. linii paliativní terapie k mimořádně dlouhodobé stabilizaci onemocnění přesahující 25 měsíců při zachování velmi dobré kvality života. Z této léčby pacientka v současnosti nadále profituje. Důležitým aspektem tohoto případu je také opakované zamítnutí žádosti o úhradu léčby zdravotní pojišťovnou a uspořádání veřejné sbírky rodinou a přáteli pacientky, aby léčba ivosidenibem mohla být zahájena bez zbytečných odkladů. K úhradě léčby plátcem péče došlo až po třech zamítnutích vč. jednoho odvolání, a to i navzdory

**Počet pacientů v riziku**

ivosidenib	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	24	10	7	6	5	2
placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	
placebo (upraveno RPSFT)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1							

Léčebná skupina	Příhody/počet pacientů	medián OS (95% CI), měsíce
ivosidenib	100/126	10,3 (7,8–12,4)
placebo	50/61	7,5 (4,8–11,1)
placebo upravené RPSFT	49/61	5,1 (3,8–7,6)

Obr. 1. Celkové přežití v populaci ITT. Primární analýza celkového přežití byla provedena podle principu ITT, který nezohledňuje vliv přechodu pacientů z kontrolního ramene na experimentální léčbu (crossover). Z tohoto důvodu byl ke korekci vlivu crossoveru použit předem specifikovaný model RPSFT. Metoda RPSFT vychází z předpokladu společného léčebného účinku, podle něhož je účinek ivosidenibu u všech pacientů stejný bez ohledu na okamžik zahájení léčby. Upraveno dle Zhu AX et al. [5].

CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, ITT – intention-to-treat, OS – celkové přežití, RPSFT – strukturální model času do selhání se zachováním pořadí

doloženému benefitu terapie v průběhu léčby. Tato kazuistika ilustruje nejen potenciál cílené léčby u molekulárně definované podskupiny pacientů, ale současně poukazuje na přetrvávající rozdíl mezi možnostmi moderní molekulární diagnostiky a reálnou dostupností inovativní onkologické léčby v ČR.

Popis případu

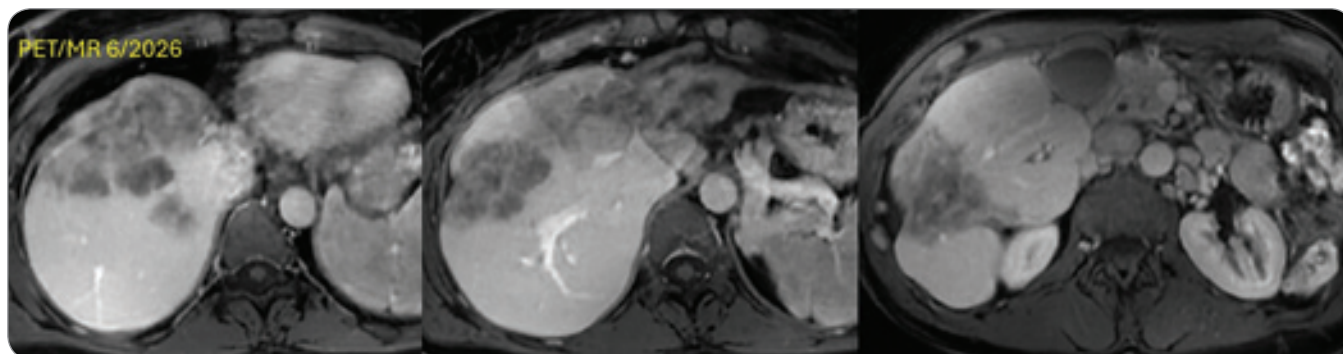
Mladá 50letá a doposud zdravá pacientka byla ve FN Brno diagnostikována v květnu 2023 s pokročilým a inoperabilním intrahepatálním CCA. Prvotními symptomy byly nespecifické tlakové bolesti v oblasti levého hypochondria. Na vstupním CT bylo potvrzeno objemné nádorové ložisko vyplňující prakticky celý levý lalok jater o velikosti

14 × 7,5 × 7 cm. Současně byla popsána i mnohočetná metastatická ložiska v pravém laloku a retroperitoneální lymfadenopatie. Vstupní tumor markery CEA a CA 19-9 vč. dalších laboratorních parametrů byly v normě. Následná biopsie ložiska v S6 jater pod CT kontrolou potvrdila diagnózu intrahepatálního CCA.

V 1. linii paliativní terapie byla od května 2023 podávána kombinace gemcitabinu, cisplatiny a durvalumabu na základě výsledků klinické studie TOPAZ-01. Léčba durvalumabem byla schválena plátcem péče. Na terapii bylo dosaženo nejprve stabilizace onemocnění v červenci 2023, následně i výrazné parciální odpovědi v říjnu 2023. S přihlédnutím k hematologickým nežádoucím účinkům a počínající neuropatii byla po osmi

cyklech této trojkomby chemoterapie ukončena a bylo pokračováno jen v udržovací imunoterapii durvalumabem, a to do dubna 2024, kdy byla na kontrolním vyšetření potvrzena progres onemocnění. Terapie 1. linie tedy byla účinná po dobu 11,4 měsíce.

Již v průběhu prvoliniové terapie byla pacientka diskutována v rámci Molekulárně onkologické indikační komise (MOIK) FN Brno a bylo doporučeno provedení somatického prediktivního molekulárně genetického testování metodou NGS. V roce 2023 bylo na našem pracovišti ve FN Brno toto testování prováděno s využitím panelu TruSight Oncology 500 v2 na platformě NextSeq. Současná analýza DNA a RNA umožňuje detekci jednonukleotidových variant, inzercí



Obr. 2. Poslední přezetření metodou PET/MR z června 2026. V dosavadním průběhu terapie ivosidenibem lze sledovat postupné zmenšení ložiska v levém laloku jater s jeho atrofizací a dále pomalou progresí ložisek v pravém laloku s vtažením kontury jater. Klinicky i laboratorně je onemocnění hodnoceno jako stabilizované. Obrazová dokumentace je prezentována s povolením Kliniky radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno.

a delecí (indelů), změn počtu kopií genů a genových fúzí a dále stanovení nádorové mutační nálože a mikrosatelitové instability. Analýza nádorového vzorku naší pacientky odhalila onkogenní variantu v genu *IDH1* v kodonu R132C. Tato varianta byla klasifikována jako Tier IA podle klasifikace Association for Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO) a College of American Pathologists (CAP), které hodnotí klinický význam somatických variant v onkologii a jde o klasifikační schéma používané na pracovišti ve FN Brno. Klasifikace ESMO-ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) i OncoKb hodnotí tuto variantu shodně jako IA, resp. jako úroveň 1 [17,18]. Zařazení do těchto kategorií odpovídá nejvyšší úrovni klinických důkazů podporujících prediktivní význam dané varianty pro cílenou léčbu. Velikost klinického přínosu léčby ivosidenibem pro *IDH1*-mutovaný pokročilý CCA je dle ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) rovna skóre 2 [17]. Další detekovanou onkogenní variantou byla amplifikace genu *EGFR* (čtyři kopie). Jiné varianty nebyly detekovány a prediktory pro imunoterapii byly negativní. Na základě těchto výsledků byla následně cestou MOIK FN Brno doporučena cílená terapie ivosidenibem, a to po selhání 1. linie paliativní léčby.

Při potvrzené progresi tedy byla ošetřujícím lékařem podána žádost o mimořádnou úhradu přípravku ivosidenib, a to podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

K žádosti bylo mimo jiné doloženo i vyjádření MOIK FN Brno, vč. odkazu na registrační studii ClarIDHy a na mezinárodní guidelines. Nicméně žádost byla revizním lékařem zamítnuta, stejně jako následné odvolání. Vzhledem k riziku progresi onemocnění při čekání na rozhodnutí zdravotní pojišťovny byla pacientce, s ohledem na předchozí dobrou léčebnou odpověď, podána reindukce chemoterapie s cisplatinou a gemcitabinem. Tato léčba pokračovala do července 2024, kdy kontrolní vyšetření opět prokázalo progresi onemocnění.

S přihlédnutím k zamítnuté žádosti o úhradu, absenci jiné vhodné cílené léčby, nevhodnosti pokračovat v platinovém derivátu při incipientní neuropatii a dále vzhledem k velmi dobrému celkovému stavu pacientky se pacientka po společné diskuzi rozhodla zahájit terapii ivosidenibem a léčbu hradit z vlastních zdrojů. Finanční prostředky na léčbu byly získány prostřednictvím veřejné sbírky organizované přáteli a rodinou pacientky. Léčba ivosidenibem byla zahájena 2. srpna 2024, a to v doporučeném dávkování 500 mg 1× denně.

Restagingová vyšetření byla prováděna metodou pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí (PET/MR), a to pro zjištěnou alergii na kontrastní jodovou látku při iniciačním stagingu na CT. První restaging po zahájení léčby ivosidenibem v září 2024 byl hodnocen jako stabilizace onemocnění a současně došlo ke klinickému zlepšení stavu pacientky a zmírnění tlaků v oblasti epigastria. Další kontrolní přezetření

v lednu 2025 prokázalo částečnou metabolickou regresi téměř všech nádorových ložisek. I přes tyto uvedené skutečnosti byla další žádost o mimořádnou úhradu léčby pojišťovnou zamítnuta. Pravidelná přezetření v 3měsíčních intervalech v průběhu roku 2025 hodnotila nález jako stabilizaci onemocnění, a protože pacientce docházely finanční zdroje vybrané ve veřejné sbírce, byla podána v pořadí již druhá žádost s prokázaným efektem terapie a v říjnu 2025 byla tato žádost pojišťovnou finálně schválena.

V průběhu další terapie ivosidenibem byla na opakovaných přezetřeních popsána stabilizace či mírná morfologická progresi ložisek jater a stabilizace či mírná metabolická progresi v nezvětšené uzlině supraklavikulárně vlevo a parasternálně vpravo. Jaterní ložiska se v průběhu celého sledování během terapie ivosidenibem zvětšila o vyšší jednotky milimetrů.

Poslední přezetření proběhlo v červnu 2026, kdy byla popsána stabilizace jaterních ložisek a mírná metabolická a morfologická progresi uzlin supraklavikulárně a v mediastinu. Zvětšení uzlin opět v jednotkách milimetrů, celkově v kratší ose do 8 mm velikosti. Aktuální rozsah choroby je demonstrován na obr. 2.

V současnosti je prezentovaná pacientka léčena ivosidenibem již 25 měsíců a po celou dobu je onemocnění hodnoceno jako stabilizované až pomalu progredující. Tolerance léčby pacientky je dobrá a doposud nebyly zaznamenány nežádoucí účinky vyžadující podpůrnou terapii či redukci dávky. Je

nutné poznamenat, že pacientka je po celou dobu terapie stále aktivní sportovkyní. Výše uvedené faktory byly jistě rozhodující při dalším rozhodování o schválení pokračující terapie plátcem péče.

Tento případ ilustruje nejen klinický přínos precizní onkologie u pacientů s CCA mutací *IDH1*, ale současně i limity dostupnosti moderní cílené léčby v podmínkách českého zdravotního systému.

Diskuze

Prezentovaná kazuistika demonstruje, že i přes vstupně rozsáhlé a metastatické postižení a navzdory opakovanému zamítnutí úhrady cílené léčby vedla terapie ivosidenibem, částečně hrazená z vlastních zdrojů pacientky, k dlouhodobé kontrole onemocnění významně přesahující výsledky registrační studie ClarIDHy ve 2. linii léčby pokročilého CCA [2].

Argumentace zdravotní pojišťovny vedoucí k zamítnutí žádosti vycházela z názoru, že podmínka jediné dostupné terapeutické možnosti ve 2. linii léčby CCA není naplněna. Jako alternativa byla plátcem péče navržena chemoterapie na bázi oxaliplatinu (FOLFOX), jejíž účinnost byla hodnocena ve studii fáze III ABC-06. V této studii vedla léčba režimem FOLFOX společně s aktivní kontrolou symptomů (active symptom control – ASC) ve srovnání se samotnou ASC ke statisticky významnému, avšak klinicky pouze omezenému prodloužení mediánu OS, a to 6,2 vs. 5,3 měsíce ($p = 0,031$). Do studie bylo zařazeno 162 pacientů v poměru 1 : 1 bez ohledu na molekulární profil nádoru či přítomnost prediktivních biomarkerů. Léčba byla současně spojena s vysokou toxicitou a nežádoucí účinky stupně 3–5 byly zaznamenány u 69 % pacientů léčených režimem FOLFOX oproti 52 % pacientů léčených samotnou ASC. V rameni s chemoterapií byla navíc hlášena tři úmrtí související s léčbou [19].

Další navrženou alternativou byl režim FOLFIRI, který však nemá doporučení vycházející z výsledků studie fáze III a jeho přínos je velmi omezený. Navíc studie s nanolipozomálním irinotekanem v této indikaci neprokázaly benefit [20]. Real-world data prokazují u předléčených pacientů s CCA vyšší přínos režimu

FOLFOX oproti režimu FOLFIRI, přičemž režim FOLFOX byl spojen s 1letým OS 45,0 % oproti 37,6 % při léčbě FOLFIRI a 5letá míra OS byla 16,2 % oproti 13,1 % ($p = 0,039$) [21].

Výjimečná úhrada byla odsouhlasena plátcem péče až po dvou zamítnutích a jednom odvolání, a to i přesto, že byl v průběhu doložen benefit terapie ivosidenibem.

Ivosidenib je u *IDH1*-mutovaného CCA indikován do 2. a vyšší linie na základě výsledků klinické studie fáze III ClarIDHy. Do této studie bylo randomizováno 185 pacientů s detekovanou *IDH1* mutací v poměru 2 : 1 do ramene s ivosidenibem nebo placebem. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů užívajících ivosidenib ($p < 0,0001$). Benefit ivosidenibu na OS nebyl v primární analýze této studie statisticky významný ($p = 0,060$). Nutno ale podotknout, že ve studii byl povolen crossover a 70 % pacientů původně randomizovaných na léčbu placebem přešlo na ivosidenib po progresi onemocnění. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 15 %) ivosidenibu v této studii byly únava, nevolnost, bolest břicha, průjem, kašel, snížená chuť k jídlu, ascites, zvracení, anémie a vyrážka [2].

Ve finální analýze studie ClarIDHy byl medián OS 10,3 měsíce v rameni s ivosidenibem oproti 7,5 měsíce v rameni s placebem ($p = 0,09$). Výsledek byl ovlivněn vysokým podílem crossoveru. Po statistické úpravě zohledňující tento faktor činil medián OS v rameni s placebem pouze 5,1 měsíce, přičemž léčba ivosidenibem vedla k významnému prodloužení OS ($p < 0,001$) [5].

Benefit z terapie ivosidenibem byl prokázán i v četných real-world analýzách. Rimini et al. publikovali retrospektivní studii hodnotící efektivitu ivosidenibu v reálné klinické praxi u italských pacientů. Celkově byly hodnoceny výsledky 11 pacientů s *IDH1*-pozitivním CCA. Medián OS v této studii byl 15,0 měsíce a medián PFS byl 4,4 měsíce. Míru kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) na této terapii dosáhlo 63 % pacientů – dva pacienti (18 %) zaznamenali parciální regresi, pět pacientů (45 %) stabilizaci a čtyři pacienti (37 %) měli progresi jako nejlepší odpověď. Je

však třeba poukázat na malý počet analyzovaných pacientů. Zajímavostí této real-world analýzy je výskyt a typ nežádoucích účinků, které se zásadně lišily od registrační studie ClarIDHy. V registrační studii dominovaly zejména gastrointestinální obtíže, kdežto u pacientů z této retrospektivní analýzy nebyly podobné obtíže vůbec zaznamenány. Celkově byl výskyt nežádoucích účinků překvapivě nízký, pouze dva pacienti (18 %) měli nežádoucí účinek grade 2, a to prodloužení QT intervalu a hypomagnezémie [10].

Další podporu pro indikaci ivosidenibu přinesla interim analýza mezinárodní otevřené jednoramenné studie fáze IIIb ProviDHe prezentovaná Bridgewaterem et al. na ESMO GI 2025. Studie měla charakter programu časného přístupu a hodnotila ivosidenib v podmínkách běžné klinické praxe u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým CCA s mutací *IDH1* po min. jedné předchozí linii systémové léčby, při ECOG PS 0–1 a zachované orgánové funkci. Do analyzované populace bylo zahrnuto celkem 262 pacientů, přičemž 89,7 % z nich mělo intrahepatální CCA a medián počtu předchozích linií léčby pro pokročilé/metastatické onemocnění byl 2. Medián PFS dosáhl 4,7 měsíce a medián OS 15,5 měsíce a 12měsíční OS byl roven 60,0 %. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 5,7 % pacientů, výhradně jako parciální remise, zatímco stabilizace onemocnění byla popsána u 45,8 % a celková míra DCR činila 51,5 %. Medián trvání odpovědi byl 10,1 měsíce. Výsledky je nutné interpretovat s ohledem na nerandomizovaný jednoramenný design, selekci pacientů s dobrým výkonnostním stavem a interim charakter analýzy. Výsledky této analýzy konzistentně podporují závěry studie ClarIDHy a potvrzují, že je ivosidenib efektivní terapeutická volba u předléčených pacientů s mutací *IDH1* [11].

Na kongresu ESMO GI 2026 byla prezentována další analýza studie ProviDHe, a to formou posteru. Celkově bylo hodnoceno 298 pacientů z 15 zemí. V celé populaci byl medián délky léčby ivosidenibem 3,7 měsíce, medián PFS 5,6 měsíce a medián OS 16,4 měsíce. Kompletní léčebné odpovědi bylo dosaženo

u jednoho pacienta, parciální odpovědi u 8 % nemocných a stabilizace onemocnění u dalších 47 %. Celkem 53 pacientů (18 %) bylo klasifikováno jako dlouhodobí respondéři (léčba $\geq$ 12 měsíců). V této podskupině byl medián délky léčby 15,7 měsíce. Kompletní odpověď byla zaznamenána u jednoho pacienta a parciální odpovědi dosáhlo 19 % nemocných, přičemž medián trvání léčebné odpovědi činil 14,0 měsíce. Medián PFS dosáhl 19,6 měsíce, zatímco medián OS zatím nebylo dosaženo. Výsledky ukazují, že přibližně každý šestý pacient léčený ivosidenibem v reálné klinické praxi dosahuje dlouhodobého léčebného benefitu. Tito pacienti vykazují téměř čtyřnásobně delší PFS oproti celé studované populaci [12].

Významně dlouhodobý léčebný efekt ivosidenibu byl popsán také u pacienta léčeného v ČR, u kterého bylo dosaženo PFS v délce 12 měsíců [22].

Data z real-world evidence přinesla taktéž multicentrická retrospektivní analýza od Nigier et al., která hodnotila účinnost a bezpečnost ivosidenibu u pacientů s metastatickým intrahepatálním CCA s mutací *IDH1* léčených po selhání alespoň jedné předchozí linie systémové terapie. Studie zahrnovala celkem 46 pacientů léčených v 11 evropských onkologických centrech, přičemž 43,5 % pacientů bylo léčeno ivosidenibem ve 2. linii a 56,5 % pacientů ve 3. a vyšší linii. Medián PFS byl 3,7 měsíce a medián OS 11,5 měsíce. Kontrola onemocnění byla pozorována v 50 % případů. Výsledky této analýzy byly porovnány s historickou kohortou pacientů léčených standardní chemoterapií FOLFOX nebo CAPOX ve 2. a další linii. Pro omezení rozdílů mezi porovnávanými skupinami byla použita statistická metoda inverzního vážení podle pravděpodobnosti přidělení léčby. Po této statistické úpravě vedla léčba ivosidenibem k významnému prodloužení PFS ve srovnání s chemoterapií. Medián PFS byl 6,9 vs. 2,1 měsíce ($p = 0,0005$) a medián OS byl 15,9 vs. 9,0 měsíce ($p = 0,0405$). Bezpečnostní profil odpovídal zkušenostem ze studie ClarIDHy, přičemž závažná toxicita vedoucí k úpravě dávky nebo ukončení léčby byla vzácná. Autoři této práce současně analyzovali molekulární

charakteristiky nádorové tkáně zařazených pacientů a naznačili možný prognostický význam některých současně přítomných genetických alterací, což podporuje význam komplexního molekulárního profilování u pacientů s CCA. Přestože se jedná o retrospektivní ne-randomizovanou analýzu s využitím historické kontrolní kohorty, tato real-world data jsou dalším důkazem podporujícím účinnost ivosidenibu v běžné klinické praxi. Pozorované výsledky jsou konzistentní s registrační studií ClarIDHy [13].

Multicentrická retrospektivní studie od Dreikhausena et al. hodnotila účinnost a bezpečnost ivosidenibu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA léčených ve čtyřech německých univerzitních centrech. Výsledky byly následně validovány v nezávislé mezinárodní databázi TriNetX, což zvýšilo jejich robustnost. Vzhledem k malému počtu zařazených pacientů ($n = 14$) bylo dosaženo nižší míry DCR než ve studii ClarIDHy, a to 35,7 %. Medián PFS dosáhl 5,6 měsíce a medián OS 12,7 měsíce, tedy hodnot srovnatelných nebo numericky příznivějších než ve studii ClarIDHy. Léčba byla velmi dobře tolerována, závažné nežádoucí účinky byly vzácné a žádný pacient nemusel léčbu trvale ukončit pro toxicitu [14].

Nově prezentovaná analýza od Lamarca et al. z letošního kongresu ESMO GI porovnávala účinnost ivosidenibu a režimu FOLFOX ve 2. linii léčby pokročilého *IDH1*-mutovaného CCA s využitím dat z klinických studií ClarIDHy, kde bylo ivosidenibem léčeno 185 pacientů (vč. zohlednění povoleného crossoveru), a ABC-06, ve které bylo režimem FOLFOX léčeno 162 pacientů. Do analýzy byla dále zahrnuta data z reálné klinické praxe ze studií ProviDHe, kde bylo ivosidenibem léčeno 260 pacientů, a EviDHe, kde byl aplikován režim FOLFOX 26 pacientům. Vzhledem k rozdílům ve vstupních charakteristikách jednotlivých souborů byly pro nepřímé srovnání použity metody vážení na základě propensity skóre a nepřímého srovnání s korekcí podle individuálních charakteristik pacientů, které umožnily statisticky vyrovnat rozdíly mezi porovnávanými populacemi. Po statistické

úpravě vedla léčba ivosidenibem k delšímu PFS i OS ve srovnání s režimem FOLFOX. Přestože rozdíl v mediánu PFS byl minimální (3,6 vs. 3,5 měsíce; hazard ratio – HR 0,75), výrazný léčebný benefit byl patrný v OS, kde medián OS dosáhl 12,4 oproti 6,4 měsíců; HR 0,43. Výsledky dále podpořila analýza omezené střední doby přežití, která prokázala přetrvávající dlouhodobý přínos léčby ivosidenibem. Interpretaci výsledků je však nutné posuzovat s ohledem na omezení nepřímého srovnání, heterogenitu jednotlivých studií a zejména malý počet pacientů léčených režimem FOLFOX v reálné klinické praxi [15].

Zajímavá jsou rovněž data z americké kohorty Veterans Affairs prezentovaná na ASCO 2025. Retrospektivní analýza zahrnuje 1 094 pacientů s CCA, mutace *IDH1* byla prokázána u 82 (7,5 %) z nich a 33 (40,2 %) z nich bylo léčeno ivosidenibem. Parametru DCR bylo dosaženo u 36 % pacientů, vč. parciální léčebné odpovědi u 6 % a stabilizace onemocnění u 30 % pacientů. Medián PFS při léčbě ivosidenibem činil 4,0 měsíce a medián OS 10,5 měsíce. Medián OS od stanovení diagnózy pokročilého CCA byl signifikantně delší u pacientů léčených ivosidenibem než u pacientů, kteří tuto léčbu neobdrželi, a to 25,3 vs. 8,7 měsíce; HR 0,43. Bezpečnostní profil odpovídal výsledkům studie ClarIDHy, přičemž úprava dávky, přerušení nebo ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 9 % pacientů [16].

Zda předchází léčba chemoimunoterapií může ovlivnit účinnost následného ivosidenibu ve 2. linii léčby pokročilého CCA s mutací *IDH1*, bylo zkoumáno v multicentrické retrospektivní analýze real-world dat prezentované na kongresu ASCO 2026. Studie prokázala, že předchozí podání imunoterapie v 1. linii nesnižuje účinnost následného ivosidenibu. OS i 12měsíční míra přežití byly srovnatelné u pacientů s předchozí imunoterapií i bez ní, což podporuje zachování klinického přínosu ivosidenibu i v éře chemoimunoterapie jako standardu 1. linie [23].

Další důkazy o léčbě ivosidenibem by měla přinést probíhající prospektivní multicentrická neintervenční studie IDHIRA, která má v plánu zařadit

100 pacientů s pokročilým *IDH1* R132-mutovaným CCA léčených v běžné klinické praxi. Vedle účinnosti a bezpečnosti bude studie systematicky hodnotit také kvalitu života, léčebné postupy a další parametry rutinní klinické péče, čímž doplní dosud dostupná převážně retrospektivní real-world data [24].

Pro úplnost doplníme, že s ohledem na častou nedostupnost reprezentativní nádorové tkáně nebo nemožnost provedení rebiopsie pro účely NGS analýzy se jako slibná alternativa ke tkáňovému molekulárnímu testování jeví analýza cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA – ctDNA), tedy tekutá biopsie. Retrospektivní real-world analýza databáze GuardantINFORM zahrnující 1 726 pacientů s pokročilým CCA potvrdila, že vyšetření ctDNA představuje spolehlivou metodu detekce klinicky významných molekulárních alterací. Cílitelná alterace byla zachycena u 18 % pacientů, přičemž mutace *IDH1* byla detekována u 11 % nemocných s intrahepatálním CCA, což odpovídá frekvenci zjišťované při tkáňovém testování. Přesto bylo komplexní molekulární vyšetření provedeno ještě před zahájením 1. linie léčby pouze u 34 % pacientů. Ve skupině nemocných s mutací *IDH1* vykazovali pacienti léčení ivosidenibem ($n = 21$) numericky delší dobu do ukončení léčby (4,6 vs. 2,8 měsíce; $p = 0,1011$) i delší dobu do zahájení další linie léčby (11,0 vs. 5,2 měsíce; $p = 0,2559$) ve srovnání s pacienty léčenými chemoterapií ($n = 33$), přestože rozdíl v OS nebyl vzhledem k malému počtu pacientů prokázán. Výsledky této analýzy podporují časné zařazení tekuté biopsie do diagnostického algoritmu pokročilého CCA, zejména v případech, kdy není dostupný dostatečný vzorek nádorové tkáně, s cílem včasné identifikace pacientů vhodných k cílené léčbě [25].

Na základě výše popsaných výsledků je ivosidenib doporučován v léčbě pokročilého *IDH1* R132-mutovaného CCA mezinárodními i českými guidelines do 2. a vyšší linie terapie. Přípravek získal registraci EMA v této indikaci dne 4. května 2023 [6–9]. Nicméně úhrada z veřejného pojištění není stále v ČR stanovena a je třeba žádat o mimořádnou úhradu dle

§ 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Významným krokem k nasazení cílené léčby bez zbytečného prodloužení je nepochybně včasné testování prediktivních biomarkerů. U léčiv s prokázaným klinickým benefitem a etablovaným postavením v mezinárodních doporučeních by bylo žádoucí nastavení transparentnějšího a předvídatelnějšího mechanismu individuální úhrady. Doporučení specialistů podílejících se na molekulárních tumor boardech v komplexních onkologických centrech, podpořené výsledky registračních studií a mezinárodními doporučeními, by přitom mohlo pro plátce péče představovat významný až rozhodující odborný podklad. *IDH1*-mutovaný CCA je současně vhodné vnímat jako vzácnou a molekulárně specifickou podskupinu onemocnění s odpovídajícím terapeutickým postupem. V éře precizní onkologie proto není žádoucí paušálně preferovat stejnou standardní léčbu 2. linie napříč všemi molekulárními podskupinami CCA. Z dlouhodobého hlediska zůstává optimálním řešením včasné nastavení standardní úhrady léčiv, jejichž účinnost a bezpečnost byly dostatečně doloženy.

Závěr

Mutace genu *IDH1* v kodonu R132 představují významný prediktivní biomarker u pokročilého CCA a jejich včasná identifikace pomocí komplexního molekulárního profilování je nezbytným předpokladem pro využití cílené léčby. Vedle výsledků registrační studie ClarIDHy je účinnost a příznivý bezpečnostní profil ivosidenibu konzistentně potvrzován i narůstajícím množstvím prospektivních a retrospektivních real-world dat, která podporují jeho zařazení do standardní léčebné strategie pacientů s *IDH1* R132-mutovaným CCA po selhání 1. linie systematické léčby.

Prezentovaná kazuistika dokládá, že i u pacientů se vstupně rozsáhlým metastatickým onemocněním může ivosidenib vést k dlouhodobé kontrole choroby při minimální toxicitě a k zachování velmi dobré kvality života. Současně však upozorňuje na přetrvávající rozdíl mezi možnostmi moderní molekulární diagnostiky a reálnou dostupností

cílené léčby v ČR. Přestože jsou mutace *IDH1* rutinně identifikovatelné a léčba ivosidenibem je podpořena robustními klinickými důkazy i mezinárodními doporučeními, její dostupnost je dosud závislá na individuálním schvalování podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., což může vést k prodávám v zahájení léčby nebo k její úplné nedostupnosti.

Dedikace

Tato práce vznikla za podpory grantu MZČR (NU23-08-00241) a MZČR-RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Valery M, Vasseur D, Fachinetti F et al. Targetable molecular alterations in the treatment of biliary tract cancers: an overview of the available treatments. *Cancers* 2023; 15(18): 4446. doi: 10.3390/cancers15184446.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
3. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 141–157. doi: 10.1007/s10555-016-9645-x.
4. Hodges TR, Choi BD, Bigner DD et al. Isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*): what it means to the neurosurgeon. *J Neurosurg* 2013; 118(6): 1176–1180. doi: 10.3171/2013.3.JNS122282.
5. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with *IDH1* mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
6. ASCO. American Society of Clinical Oncology. FDA approves ivosidenib for advanced or metastatic cholangiocarcinoma. [online]. Available from: <https://www.asco.org/news-initiatives/policy-news-analysis/fda-approves-ivosidenib-advanced-or-metastatic>.
7. European Medicines Agency. Tibsovo (ivosidenib): EPAR – medicine overview. European Medicines Agency. [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tibsovo-epar-medicine-overview_en.pdf.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127–140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
9. Linkos.cz. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24). In: Modrá kniha České onkologické společnosti. 32. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2026. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/26/991.pdf>.
10. Rimini M, Burgio V, Antonuzzo L et al. Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated *IDH1*-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231171574. doi: 10.1177/17588359231171574.
11. Bridgewater JA, Gardini AC, Wilmsink H et al. 262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): initial results from the phase IIIb ProviDHe study. *Ann Oncol* 2025; 36: S103. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.277.

12. Vogel A, Bridgewater JA, Gardini AC et al. 348P Long-term efficacy of ivosidenib in patients with IDH1 mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Focus on long responders from the phase IIIb ProViDHe study. *Ann Oncol* 2026; 37: S128–S129. doi: 10.1016/j.annonc.2026.05.389.
13. Niger M, Rimini M, Castet F et al. Ivosidenib for IDH1-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma: insights from a multicenter real-world study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2025; 45(9): e70295. doi: 10.1111/liv.70295.
14. Dreikhausen L, Olkus A, Dill M et al. Real-world outcomes of ivosidenib in IDH1-mutant biliary tract cancer: a multicenter retrospective analysis and comparison with the TrinetX database. *Target Oncol* 2026; 21(3): 411–420. doi: 10.1007/s11523-026-01211-6.
15. Lete A, Soares V, Robert R et al. 466P Comparing ivosidenib and FOLFOX in mIDH1 CCA across clinical trial and real-world settings. *Ann Oncol* 2026; 37 (Suppl 1): S169.
16. Zhou KI, Baidya RN, Lin C et al. Real world efficacy and safety of ivosidenib in US veterans with IDH1 mutated cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2025; 43 (16 Suppl): 4086. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4086.
17. Vogel A, Ducreux M. ESMO clinical practice guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open* 2025; 10(1): 104003. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104003.
18. OncoKB. Welcome to OncoKB™ – MSK's precision oncology knowledge base. [online]. Available from: <https://www.oncokb.org>.
19. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
20. Vogel A, Saborowski A, Wenzel P et al. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(8): 734–744. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00119-5.
21. Shah Z, Aziz S, Afridi SS et al. Real-world comparative outcomes of FOLFOX vs FOLFIRI as second-line therapy in metastatic biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 2026; 44 (2 Suppl): 582. doi: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.582.
22. Kopecký J, Hoffmann P, Priester P et al. Ivosidenib v léčbě metastatického cholangiocelulárního karcinomu – kazuistika. *Klin Onkol* 2025; 38(2): 148–152. doi: 10.48095/ccko2025148.
23. Patel P, Patel A. Sequencing ivosidenib post-first-line immunotherapy in advanced cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2026; 44 (16 Suppl): e16249. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.e16249.
24. Michl M, Hagemeyer N, Looß M et al. IDH1RA: a prospective, observational study on ivosidenib in patients with IDH1 R132-mutated advanced cholangiocarcinoma. *Future Oncol* 2025; 21(9): 1057–1064. doi: 10.1080/14796694.2025.2470609.
25. Mahipal A, Clemens KM, Liao J et al. Real-world testing, treatment patterns, and outcomes following liquid biopsy in advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2024; 42 (3 Suppl): 455. doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.455.