

1. TÍTULO: Ivosidenib en el tratamiento de colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación en Isocitrato Deshidrogenasa (IDH1) R132 que haya recibido al menos una línea de tratamiento previo.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco: Ivosidenib (Tisovo®)
- b. Indicación: Colangiocarcinoma Localmente avanzado o metastásico con mutación en IDH1 R132 que haya recibido al menos una línea de tratamiento previo.
- c. Dosificación: 500 mg diarios vía oral.
- d. Biomarcador: Mutación IDH1 R132.
- e. Aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 4 Mayo 2023. Aprobado Food and Drug Administration (FDA) 25 Agosto 2021. Calificado por la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO-MCBS) v1.1 de 3 (actualizado el 12.5.23)

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre 2023

4. INTRODUCCIÓN

Los colangiocarcinomas del tracto biliar son un grupo de neoplasias que incluyen tanto a los colangiocarcinomas de los árboles biliares como a los carcinomas de vesícula biliar y se refieren a tumores originados en las células epiteliales de los conductos biliares. Diferenciamos por su localización, los colangiocarcinomas intrahepáticos (CCi) localizados dentro del parénquima hepático hasta los radicales biliares de segundo orden; y colangiocarcinomas extrahepáticos (CCe), a partir de ellos. Los carcinomas de vesícula biliar (CVB) incluyen los tumores originados en el conducto cístico, aparte de la vesícula biliar.

Representan entre el 15% de los tumores hepáticos y 1-3% de los cánceres del adulto.¹ No disponemos de cifras concretas en España del número de colangiocarcinomas del árbol biliar esperados para 2023, al encontrarse incluidos en su caracterización en conjunto los tumores primarios hepáticos, mientras que se estima que en 2023 se diagnosticarán 2.648 tumores de vesícula biliar.² Su incidencia a nivel mundial se encuentra en aumento.³

En nuestro medio, datos derivados del registro de tumores digestivos (RETUD) muestran que estos tumores mayoritariamente debutan como enfermedad metastásica (48,7%), o localmente avanzada (22.6%), y únicamente un 28,6% son resecables de inicio.⁴

El pronóstico del colangiocarcinoma avanzado es pobre, con medianas de supervivencia que oscilan entre los 9 a los 12 meses.

Representan el paradigma de la oncología de precisión, al estimarse la presencia de alteraciones moleculares tratables con terapias dirigidas entre el 15-35% de los casos. Por ello está recomendado el realizar un análisis de “Secuenciación de nueva generación o Next generation sequencing” (NGS) en estos tumores, evaluando diferentes alteraciones moleculares entre las que destacan mutaciones en Isocitrato Deshidrogenasa (IDH), factor del Receptor 2 del factor de crecimiento humano (HER2), mutaciones en BRAF, fusiones génicas que afecten al receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGFR2) y al receptor tirosin quinasa neurotrófico (NTRK). Asimismo está recomendado la determinación de la inestabilidad de microsastélites (MSI-H) o deficiencia de proteínas reparadoras del ADN (dMMR).⁵

La Sociedad Europea de Oncología (ESMO) estableció una escala de categorización de mutaciones accionables en diferentes tipos tumorales (ESCAT), atribuyendo en función de la alteración un grado de recomendación para la misma, y cada una de las alteraciones referenciadas previamente cuenta con diferente categorización.⁶

El tratamiento estándar en primera línea del colangiocarcinoma avanzado consiste en una combinación de quimioterapia con cisplatino y gemcitabina, habiéndose aprobado recientemente por EMA y pendiente de financiación dos fármacos inmunoterápicos, durvalumab y pembrolizumab, asociados a dicha combinación en base los estudios Fase III TOPAZ-1 y KEYNOTE 966, con diseños diferentes. En el estudio TOPAZ-1 un 25% de pacientes están vivos a los dos años y presentan una mediana de supervivencia global (SGm) de 12,8 meses.⁷ En el estudio KEYNOTE-966 se alcanza una SGm de 12,7 meses y un 25% de pacientes están vivos los a dos años.⁸ En segunda línea únicamente un estudio Fase III, ABC-06 demostró la superioridad del esquema FOLFOX frente a placebo impactando en la supervivencia global (6,2 meses frente a 5,3 meses (HR 0,69 IC 95% 0,50-0,97;p=0,031).⁹

Hemos asistido, dada la heterogeneidad molecular del colangiocarcinoma, a la incorporación de diferentes tratamientos dirigidos en función de diferentes biomarcadores. Únicamente el trabajo a discutir en esta revisión dispone de un estudio Fase III y el resto de los trabajos referenciados a continuación disponen de estudios Fase II, trabajos que se discutirán a continuación. Por un lado en la población con dMMR/MSI-H, pembrolizumab demostró una tasa de respuestas (TR) del 40,9% y SGm de 19,4 meses.¹⁰

En población con fusiones de FGFR2, diferentes terapias dirigidas (futibatnib, pemigatinib, infigatinib entre otros) han demostrado TR que oscilan del 23 al 42% con SGm que oscilan a su vez entre 18 meses a 21 meses.¹¹⁻¹³ Lo mismo acontece con las fusiones de NTRK en las que tanto larotrectinib como entrectinib han demostrado impacto en TR y SG.^{14,15} En población con alteraciones en HER 2, se han evaluado a su vez diferentes terapias dirigidas entre las que destacan trastuzumab/pertuzumab, neratinib, trastuzumab-deruxtecán y zanidatamab, con TR entre el 12-36%¹⁶⁻¹⁹ y similar TR (53%) se ha objetivado para pacientes con mutación en BRAF.²⁰

El fármaco objeto de esta revisión, ivosidenib (Tisovo®), es una terapia dirigida específicamente para pacientes que presentan una mutación en IDH1 R132. La accionabilidad de dicha mutación cuenta con una categorización ESCAT I-A por la guía ESMO.⁵ La IDH es una enzima que convierte alfa-cetoglutarato (α -KG) en 2-hidroxiglutarato (2-HG), bloqueando la diferenciación celular y estimulando la proliferación. Ivosidenib bloquea dicha enzima. Tiene a su vez aprobación en leucemia mieloide aguda. El parámetro más eficaz para evaluar dicho fármaco al disponer de un biomarcador predictivo y disponer de un estudio Fase III, es la SG.

5. EFICACIA

La eficacia de Ivosidenib fue evaluada en el estudio Fase III (ClarIDHy) multicéntrico, doble ciego y aleatorizado con placebo en el que evaluaron para su inclusión 230 pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación en IDH 1, aleatorizándose finalmente 185 pacientes, 2 a 1, 124 en la rama de ivosidenib y 61 en la rama de placebo. El tratamiento recomendado en el brazo experimental era ivosidenib 500 mg al día, vía oral, hasta progresión o toxicidad.²¹

Se incluyeron pacientes localmente avanzados o metastásicos, con un ECOG PS 0-1, una expectativa de vida ≥ 3 meses y que tuviesen una progresión documentada tras 1 o 2 estrategias terapéuticas previas, que incluyesen un esquema de quimioterapia estándar basado en gemcitabina o fluorouracilo. Se empleó como criterio de estratificación el número de líneas recibidas previamente. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité independiente mediante los criterios RECIST 1.1. Los objetivos secundarios fueron la SG, duración de respuesta (DR), tiempo hasta respuesta, SLP determinada por el investigador, y calidad de vida (QoL).

Destacar que en este estudio estaba permitido el cruce al otro brazo de tratamiento o “crossover” y que en el análisis estadístico se preespecifica el método estadístico “rank-preserving structural failure time” (RPSFT), cuyo objetivo es reconstruir la curva de SG para pacientes que reciben placebo como si el crossover no aconteciese. Este método “RPSFT” asume la eficacia del tratamiento para todos los pacientes con independencia del momento en el que reciben dicho tratamiento.²²

Los pacientes fueron evaluados mediante exámenes radiológicos cada 6 semanas hasta la semana 48 y tras ello cada 8 semanas.

La población de pacientes en ambas ramas de tratamiento estaban bien balanceadas, la mutación IDH hallada con mayor frecuencia fue la R132 C, en el 70% de los casos (n:129). El 92% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica (n:171); un 46% habían recibido dos líneas de tratamiento previas (n:86), siendo la mayoría de ellas [94% (n:173)] con un derivado del platino. En el momento del corte de datos un 57% de los pacientes de la rama placebo (n:35) habían realizado un crossover para recibir ivosidenib.

La mediana de seguimiento para el objetivo principal fue de 6,9 meses, siendo la SLPm evaluada por un comité independiente de 2,7 meses para aquellos pacientes en la rama de ivosidenib (intervalo de confianza IC 95% 1,6-4,2) y de 1,4 meses para aquellos en la rama de placebo (IC 95% 1,4-1,6), (HR 0,37 ;IC 95% 0,25-0,54, $p < 0,0001$).

La tasa SLP a los 6 meses fue del 32% (IC 95% 23-42) y del 22% a los 12 meses (IC 95% 13-32) para ivosidenib. Ningún paciente estuvo libre de progresión a 6 meses en el

brazo de placebo. La SLP evaluada por investigador fue similar [2,7 meses (IC 95% 1,6-3,6) para ivosidenib y de 1,4 meses (IC 95% 1,4-2,5)] para placebo (HR 0,47 IC 95% 0,33-0,68; $p < 0,0001$), con una concordancia entre ambas evaluaciones del 77%. No hubo diferencias entre los diferentes subgrupos de pacientes para la SLP.

La SGm en la población por intención de tratar (ITT) fue de 10,8 meses (IC 95% 7,7-17,6 meses) para ivosidenib frente a 9,7 meses (IC 95% 4,8-12,1 meses) para la rama de placebo (HR 0,69 IC 95% 0,44-1,10, $p = 0,060$) no alcanzando por ende el beneficio estadísticamente significativo en dicho objetivo. La tasa de SG a 6 meses fue del 67% para ivosidenib (IC 95% 56-75) y a 12 meses del 48% (IC 95% 36-59) frente al 59% (IC 95% 44-71) y 38% (IC 95% 22-54) para el grupo de placebo. Sin embargo en el análisis RPSFT, la SGm para el grupo placebo fue de 6 meses (IC95% 3,6-6,3), HR 0,46 (IC 95% 0,28-0,75, $p = 0,0008$) alcanzando una diferencia estadísticamente significativa en SGM favorable a ivosidenib en este análisis preespecificado.

La TR fue del 2% para ivosidenib (n:3/124) y 0% para la rama placebo. Dentro de las escalas de QoL destacar que en el ciclo 2º, en su día 1º, únicamente disponemos de evaluaciones en el 55% (n:62) de pacientes en el brazo de ivosidenib y del 38% (n:20) en la rama de placebo, lo que dificulta la extracción de conclusiones. Los pacientes en la rama placebo tuvieron un deterioro significativo de la calidad de vida frente a la rama de ivosidenib en las escalas EORTC Q 30 de estado físico y emocional.

6. SEGURIDAD

La mediana de exposición al ivosidenib fue de 2,8 meses (rango 1,4-6) y de 1,6 meses para placebo (rango 1,1-2,7). El 15.4% de los pacientes recibieron ivosidenib durante 12 meses o más. El motivo principal de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos grupos. El efecto secundario más frecuente grado 3 en ambos grupos fue la ascitis (7% en cada brazo). Se comunicaron efectos secundarios graves en 36 pacientes tratados con ivosidenib (30%) y se relacionaron con el tratamiento en 3 de ellos (hiperbilirrubinemia grado 4, ictericia grado 3, prolongación de QT grado 2 y derrame pleural grado 3, dos acontecieron en el mismo paciente). Hubo efectos secundarios graves en 13/61 pacientes tratados con placebo (22%), ninguno relacionado con el tratamiento.

Los efectos secundarios que requirieron una reducción de dosis se aplicaron en 4 /121 (3%) de los pacientes tratados con ivosidenib y ninguno en el brazo placebo.

Los efectos adversos que condujeron a una discontinuación de tratamiento afectaron a 7/121 pacientes (6%) tratados con ivosidenib frente a 5/61(8%) de los pacientes tratados con placebo.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Ivosidenib ha sido categorizado por la ESMO- MCBS v1.1 con una categoría 3, con fecha 12.5.23, con la forma 2b, y empleando como objetivo la SLP, al incrementarse respecto del control 1,3 meses (HR 0,37 IC 0,25-0,54), lo que supone dos puntos y al presentar un “plateau” en la cola de la curva del 10%, lo que supone un punto adicional, destacando en comentarios que el estudio incorporó un crossover que socavó la veracidad de la evaluación del beneficio en supervivencia, motivo por el que no se empleó este objetivo en el cálculo de la MCBS.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Ivosidenib representa en base al estudio Fase III (ClarIDHy) una opción de tratamiento para pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o irreseccable y con la presencia de una mutación de IDH R132 que hayan recibido una o dos líneas de quimioterapia estándar previa.

Estamos ante un estudio positivo en su objetivo principal, SLPm y que con un análisis estadístico preespecificado RPSFT también impacta en SG, con estabilizaciones prolongadas de la enfermedad destacando una tasa SG al año del 48%.

Contextualizando ese porcentaje de pacientes vivos al año hay que indicar que el porcentaje de pacientes vivos para la rama de FOLFOX a los 12 meses del estudio ABC-06 es del 11,4% y del 35,5% a los 6 meses, cifras muy por debajo de lo comunicado en el presente estudio. Por lo tanto este estudio presenta como fortalezas la presencia de biomarcador, ser positivo en su objetivo principal y comparado con estudios históricos un mayor porcentaje de pacientes vivos a los 6 y 12 meses.

Como debilidades destacar que su brazo comparador es placebo y no quimioterapia con esquema ABC-06 derivado de los tiempos en los que se realiza este estudio (años 2017-2019). La población representa población real en nuestro medio con lo que presenta validez externa.

Este fármaco debe incorporarse a la cartera del sistema nacional de salud (SNS), dado su impacto en SLP, en SG superior a lo obtenido con el estándar previo (quimioterapia) y la presencia de un biomarcador predictivo de eficacia (IDH R132).

Recomendación:

Consideramos que derivado del estudio Fase III, ClarIDHY, bien diseñado y positivo en sus objetivo principal, SLP, el impacto en la tasa de SG al año (48%) y la presencia de un biomarcador predictivo de eficacia, ivosidenib debe de ser el tratamiento de elección en pacientes con mutación en IDH 1 R132 con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos una línea de tratamiento y con ECOG PS 0-1.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557-588.
2. [https://seom.org/images/Las cifras del Cancer en Espana 2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. Florio AA, Ferlay J, Znaor A et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer*. 2020 Jun 1;126(11):2666-2678.
4. Lacasta A., Macarulla T., Castillo Trujillo A.O, et al. Biliary tract cancer (BTC) characterization on a cohort of patients (pt) from the Spanish RETUD Registry. *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S215-S232. 10.1016/annonc/annonc1317
5. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372281.
6. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.
7. Oh D-Y, He AR, Qin S et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid* 2022;1(8).
8. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865.
9. 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 May;22(5):690-701.
10. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):929-938.
11. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2021;6:803–15.
12. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:671–84.
13. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for *FGFR2*-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):228-239.
14. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):531-540.
15. Drilon A, Siena S, Ou SI et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017 Apr;7(4):400-409.
16. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1290-1300.
17. Harding J.J, Cleary J.M.,Quinn D.I. et al. Targeting HER2 (ERBB2) mutation-positive advanced biliary tract cancers with neratinib: results from the phase II SUMMIT 'basket' trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39: 320

18. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). *J. Clin. Oncol.* 40, 4006–4006 (2022).
19. Harding JJ, Fan J, Oh DY et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023 Jul;24(7):772-782.
20. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023 May;29(5):1103-1112.
21. 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 Jun;21(6):796-807.
22. Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Jan 11;11:4

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultant or Advisory Role: AstraZeneca, Servier, Amgen, Lilly, Pierre Fabre.
Speaking: Servier, Amgen, Lilly, AstraZeneca, BMS, MSD, Roche, Asofarma, Merck, Pierre Fabre.
Travel Grants: Roche, Pierre Fabre.