REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Ivosidenib (Tibsovo) vid avancerad gallgångscancer med IDH1-mutation hos patienter med progress på tidigare terapi

Tidig bedömningsrapport 2022-11-29

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Ivosidenib (Tibsovo)
Nyhetsbeskrivning	Ivosidenib är den första substansen med den aktuella verkningsmekanismen inom cancervården.
Klassificering	ATC-kod: L01XX62
Företag	Servier Pharmaceuticals LLC
Indikation, förväntad	Andra linjens behandling av lokalt avancerat eller metastaserad gallgångscancer med specifik mutation av isocitrat dehydrogenas 1 (IDH-1) [1].
Verkningsmekanism	Ivosidenib är en hämmare av muterat IDH-1-enzym. Denna mutation leder till att IDH1 producerar D-2-hydroxyglutarat, som i sin tur blockerar celldifferentieringen [2].
Dosering, förväntad	500 mg x 1. Behandlingen fortsätter till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
Administreringssätt	Tablett som tas per os.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-03 Tidpunkt för förväntat godkännande: Tidigast december 2022 Särläkemedelsstatus EU: ☒ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA
Berörd vårdverksamhet	Onkologisk specialistvård. Även kirurger och gastroenterologer (ffa hepatologer) kan komma att beröras.
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Ivosidenib: En källa från USA anger ett pris för 60 tabletter à 250 mg på 31 687 USD [3] vilket motsvarar cirka 358 063 SEK med aktuell växelkurs (1 USD = 11,31SEK). Årskostnaden beräknas uppgå till cirka 4,4 miljoner SEK.
Behov av specifik diagnostika	Ja ☒ Nej ☐ Behandlingen förutsätter genetisk analys av tumören för att kunna påvisa IDH-1-mutation. Genetisk analys utförs inte rutinmässigt vid gallgångscancer i dagsläget.
Annan påverkan	Revidering av behandlingsriktlinjer kan bli aktuell.

	På grund av en ökad risk för QT-förlängning krävs upprepade EKG-undersökningar (innan behandling inleds, veckovis under de första 3 veckorna och därefter månadsvis) enligt anvisningarna från FDA [4].
Sjukdomen	
Förekomst	Den åldersstandardiserade årliga incidensen av gallvägscancer (perihilär, intrahepatisk och gallblåsecancer) var 5,2/100 000 för åren 2018-2020 i Sverige [5]. Cirka 13 procent av patienterna med gallgångscancer anses ha en mutation av IDH1 [6], men enligt en systematisk översikt kan andelen med mIDH1 ligga mellan 9-18 procent beroende av vilken världsdel som studeras [7]. År 2020 registrerades i det svenska kvalitetsregistret Sweliv [8] (täckningsgrad på 96 %) 230 patienter med intrahepatisk eller perihilär gallgångscancer, varav 27 procent erhöll kurativt syftande behandling [5]. Enligt Sweliv erhöll 88 patienter med gallgångscancer medicinsk palliativ behandling under 2020 [8]. Utifrån ovanstående uppgifter och under antagande att endast patienter som erhållit medicinsk palliativ behandling är aktuella för behandling borde maximalt 16 patienter om året kunna bli kandidater för behandling med ivosidenib.
Sjukdomens svårighetsgrad	När gallgångscancer blir symptomgivande är de oftast inte botbara [9]. **Intrahepatisk gallgångscancer** Medianöverlevnaden då symtomlindrande behandling planeras är kort. I gruppen som planeras för cellgiftsbehandling understiger den ett år i Sverige, men tumörens dubbleringstid och cellgiftskänslighet uppvisar variationer [9]. **Perihilär gallgångscancer** Vid radikal kirurgi är 5-årsöverlevnaden cirka 50 procent. Hos patienter som genomgått icke radikal kirurgi registreras femårsöverlevnad för cirka 20 procent [9].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ **Nationellt vårdprogram gallblåse- och gallvägscancer. 2019-09-10** **Version: 1.1.** https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/nationellt-vardprogram-gallblase-gallvagscancer.pdf • Botande behandling är i första hand kirurgi. • När gallgångscancer inte bedöms resektabel kan cytostatikabehandling ges i palliativt syfte. Patientens allmäntillstånd avgör om behandling är lämplig. Aktuella

	cytostatika med aktivitet mot gallgångscancer är gemcitabin, capecitabin, oxaliplatin, cisplatin och fluoropyrimidiner. • Kirurgisk avlastning av gallvägarna vid gallvägsstenos eller ikterus. • Riktad terapi mot IDH-1 muterat kolangiokarcinom saknas.

Vetenskaplig dokumentation

	ClarIDHy (NCT02989857) [6, 10, 11]
Typ av studie	Fas III, kontrollerad, dubbelblind, randomiserad multicenterstudie
Status	Avslutad
Antal patienter	187 st; Ivosidenib (IVO) n =126 (35% män); Placebo n= 61 (39% män)
Patientpopulation Inklusion, urval	• ≥18 år • Icke-resektabel/ metastaserat kolangiokarcinom • IDH 1-genmutation i tumören • ECOG <2 • Förväntad överlevnad ≥3 månader • Sjukdomsprogression efter minst 1 men högst 2 systemiska behandlingsregimen för avancerad sjukdom • Genomgått minst 1 regim innehållande gemcitabin eller 5-FU • Adekvat njur-, lever och benmärgsfunktion
Exklusion, urval	• Tidigare behandling med IDH-hämmare • Systemisk cancerbehandling <2 veckor före studiedag 1. • Hjärnmetastaser som är behandlingskrävande med steroider • Strålning av lever, kemoembolisering eller radiofrekvensablation <4 veckor före dag 1. • Komorbiditeter senaste 6 månaderna såsom hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, aktiv hepatit B/C, AIDS/HIV antikroppar.
Interventions-behandling	Peroralt IVO 500 mg dagligen givet i 28-dagarscykler ± 2 dagar, till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller död
Jämförelsearm	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Signifikant skillnad avseende det primära utfallsmåttet PFS, men inte avseende det sekundära utfallsmåttet total överlevnad (OS): **Progressionsfri överlevnad (PFS)** [6, 11]. Median uppföljningstid 6,9 månader (n=185) IVO: median PFS = 2,7 månader (95% KI: 1,6 - 4,2) Placebo: median PFS = 1,4 månader (95% KI: 1,4 - 1,6) **Hazardkvot (HR):** 0,37 (95% KI: 0,25 - 0,54)

Sekundär utfallsvariabel (urval)	**Medianen för total överlevnad** (OS) [10] IVO: 10,3 mån (95% KI: 7,8 - 12,4 mån) Placebo: 7,5 mån (95% KI: 4,8 - 11,1 mån) HR: 0,79 [95% KI: 0,56 – 1,12]; 1-sidig test P = 0,09) Vid radiologisk tumörprogress tilläts alla patienter börja behandling med ivosidenib. 43 patienter som initialt fick placebo erhöll ivosidenib. För att justera för detta beräknades den RPSFT-justerade totala överlevanden (se nedan): **Medianen för RPSFT-justerad total överlevnad** [10] Placebo: 5,1 månader (95% KI: 3,8–7,6 mån) HR: 0,49 [95% KI: 0,34-0,70]; 1-sided P < 0,001) **12-månaders överlevnad** IVO: 43 % (95% KI: 34 – 51 %) Placebo: 36 % (95% KI: 24 – 48 %)
	Allvarliga biverkningar (SAE) [11] IVO: 35 % Placebo 24 % **Behandlingsrelaterade biverkningar med dödlig utgång** [10] IVO 5% **Behandlingsrelaterade biverkningar ≥ grad 3** [10] Ascites IVO 9 % Placebo 7 % Anemi IVO 7 % Placebo 0 % Bilirubinökning IVO 6 % Placebo 2 % **Studieavbrott på grund av biverkningar** [10] IVO 7% Placebo 8% **QT-förlängning** [10] IVO 9% Placebo 2%

OS: overall survival; PFS: Progress free survival definieras som tid från randomisering till sjukdomsprogress eller död oavsett orsak; RPSFT: Rank-preserving structural failure time, en metod som syftar till att justera för att patienter med sjukdomsprogress i placebogruppen kunde erhålla IVO.

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	För utfallet progressfri överlevnad analyserades 185 patienter. Två patienter inkluderades efter data cut-off [11]. Ivosidenib förlänger den progressionsfria överlevnaden med 1,3 månader [6], men avseende total överlevnad (sekundärt utfallsmått) noteras ingen signifikant skillnad vid slutlig analys [10]. Utfallsmåttet total överlevnad kan ha påverkats av att 43 patienter med radiologisk tumörprogress som initialt fick placebo kunde påbörja behandling med ivosidenib. Efter en så kallad RPSFT-justering som skulle kompensera för detta förelåg en statistiskt signifikant skillnad avseende total överlevnad med 5 månader. Huruvida denna justering ger en rättvisande bild är svårbedömt. Randomisering skedde efter stratifiering baserat på antal tidigare behandlingsförsök (ett eller två). Behandlingseffekten var likvärdig i båda grupperna. IDH1 R132C var den vanligaste förekommande mutationen (70%) i studiepopulationen. Behandlingseffekten var likvärdig för olika mutationer.
Pipeline	
Andra läkemedel med aktuell indikation	**Följande preparat befinner sig i pipeline med pågående studier på icke-resektabelt kolangiokarcinom med IDH-1 mutation [2, 12]:** Fas I/II: olutasidenib (FT-2102), IDH-hämmare vid IDH-muterade kolangiokarcinom eller andra solida tumörer (NCT03684811) Fas II: olaparib, en PARP1- och PARP2-hämmare, i kombination med ceralasertib, en ATR-kinas hämmare. IDH1/2-muterat kolangiokarcinom eller andra solida tumörer (NCT03878095) Fas II: olaparib i kombination med durvalumab (PD-L1 hämmare). IDH1/2-muterat kolangiokarcinom eller andra solida tumörer (NCT03991832) Fas II: Dasatinib, en BCR-ABL, src-hämmare. IDH1-/IDH2-muterat intrahepatiskt kolangiocarcinom (NCT02428855)
Andra indikationer för läkemedlet	Maligniteter med IDH-1 mutation: Fas III: Adenokarcinom, melodysplastiskt syndrom, AML Fas II: Langerhans cell histiocytos, kondrosarkom, myelodysplastiskt syndrom, gliom, lymfom, CNS-maligniteter, pancytopeni, adenokarcinom, neuroblastom, solida tumörer, trombocytopeni.
Övrigt	
Ivosidenib är godkänt i USA på indikation lokalt avancerat eller metastaserat kolangiocarcinom med IDH1 mutation [4].	

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Paulina Flis
ST-Läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Referenser

1. Onclive.com. *"European Approval Sought for Ivosidenib in IDH1-Mutated AML and Cholangiocarcinoma" 2022-03-10*. [cited 2022-05-27]; Available from: https://www.onclive.com/view/european-approval-sought-for-ivosidenib-in-idh1-mutated-aml-and-cholangiocarcinoma.
2. Woods, E., et al., *Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer.* Cancers (Basel), 2022. **14**(9). DOI: 10.3390/cancers14092137
3. *Tibsovo Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. [cited 2022-06-01]; Available from: https://www.drugs.com/price-guide/tibsovo.*
4. FDA. *Label Tibsovo (Ivosidenib) Revised: 5/2022 . Reference ID: 4989264*. 2022 [cited 2022-09-13]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211192s009lbl.pdf.
5. Regionala cancercentrum i samverkan. *Cancer i lever och gallvägar, SweLiv Årsrapport nationellt kvalitetsregister, Diagnosår: 2009-2020*. 2021 [cited 2022-09-13]; Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/sweliv_arsrapport2020.pdf.
6. Abou-Alfa, G.K., 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): p. 796-807.
7. Boscoe, A.N., C. Rolland, and R.K. Kelley, *Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review.* J Gastrointest Oncol, 2019. **10**(4): p. 751-765.
8. SweLiv. *Svenska registret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv); Data är hämtat ur SweLiv 2022-06-01.* [cited 2022-09-13]; Available from: https://statistik.incanet.se/SweLiv/.
9. Regionala cancercentrum i samverkan. *Nationellt vårdprogram gallblåse- och gallvägscancer. 2019-09-10 Version: 1.1*. [cited 2022-09-13]; Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/nationellt-vardprogram-gallblase-gallvagscancer.pdf.
10. Zhu, A.X., 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): p. 1669-1677.

11. Clinicaltrials.gov. *NCT02989857 Study of AG-120 in Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutations (ClarIDHy) (ClarIDHy) April 13*. 2022 [cited 2022-09-15]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02989857?term=NCT02989857&draw=2&rank=1.

12. *Clinical trials.gov. Sökning IDH AND cholangiocarcinoma. Citerad 2022-06-09. Nås via: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cholangiocarcinoma+Non-resectable&term=&cntry=&state=&city=&dist=.*

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.