

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-227/V1/29012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivosidenib (Tibsovo®) en el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 29 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Ivosidenib (Tibsovo®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño del estudio.....	3
Resultados.....	4
Seguridad.....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	17

Introducción

Los colangiocarcinomas (CCA) son un conjunto de tumores heterogéneos que aparecen en los conductos biliares. En función de su localización anatómica, se clasifican en tres grupos: intrahepáticos (iCCA) (5-20%), perihiliares (pCCA) (50-60%) o distales (sCCA) (20-30%). Tanto los pCCA como los sCCA se pueden clasificar colectivamente como colangiocarcinomas extrahepáticos (eCCA)^{1, 2, 3}. Los CCA suelen ser asintomáticos en estadios iniciales. El síntoma más frecuente de los pCCA y sCCA es la ictericia, debida a la obstrucción de las vías biliares. En los iCCA, la ictericia es menos frecuente y se asocia principalmente con enfermedad avanzada. Otros síntomas de la enfermedad avanzada incluyen astenia, dolor abdominal, malestar general, náuseas, anorexia y pérdida de peso¹.



Se trata de tumores poco frecuentes que representan del 10 al 15% de los cánceres hepáticos⁴. En la UE afectan aproximadamente a 1,5 de cada 10.000 personas⁵ y en España suponen de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes/año³. Su incidencia y mortalidad se han incrementado en las últimas décadas¹.

El colangiocarcinoma es un tumor con pronóstico desfavorable a corto plazo debido a un doble motivo: se localiza en zonas de difícil resección quirúrgica (única opción curativa disponible) y su carácter clínicamente silencioso hace que se diagnostique en fases tardías de la enfermedad. La supervivencia global a 5 años es del 5 al 15%^{3, 6}.

En estadios no metastásicos, tumores resecables y pacientes operables (20% del total), la cirugía es el tratamiento de elección y el único curativo, aunque la recidiva es habitual (65%)³. El tratamiento farmacológico del colangiocarcinoma depende en gran medida de marcadores moleculares tumorales, por lo que existen recomendaciones para llevar a cabo análisis moleculares en pacientes con enfermedad avanzada candidatos a recibir terapia sistémica. Dado el importante número de biomarcadores de interés en esta patología, la ESMO recomienda utilizar tecnología NGS (*Next Generation Sequencing*)⁷. Cuando la cirugía no es una opción, el estándar de tratamiento en primera línea es la combinación quimioterapéutica de gemcitabina y cisplatino. Recientemente se ha autorizado la combinación de durvalumab con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico. En pacientes con función renal alterada, el cisplatino puede ser sustituido por oxaliplatino y en pacientes con estado funcional (PS) 2 se puede utilizar gemcitabina en monoterapia⁴. Las opciones en segunda línea son escasas y con pobres resultados. El esquema FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) es el más empleado⁴. Existen otros fármacos indicados para el tratamiento de tumores sólidos con distintos marcadores que pueden ser utilizados, como larotrectinib y entrectinib, indicados para el tratamiento de tumores sólidos que presentan fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK), con enfermedad localmente avanzada o metastásica y sin opciones terapéuticas satisfactorias; o como pembrolizumab, indicado en monoterapia para el tratamiento de tumores con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR), incluyendo cáncer biliar irresecable o metastásico que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo^{4, 8, 9, 10}. Adicionalmente, aunque no cuentan con indicación autorizada, la ESMO recomienda el uso de dabrafenib-trametinib en pacientes con mutaciones BRAF^{V600E} que han progresado tras ≥ 1 línea previa de terapia sistémica; el uso de inhibidores de PARP en pacientes con mutaciones BRCA1/2 o PALB2 que responden a terapia basada en platino; y terapias dirigidas frente a HER-2 en pacientes con alteraciones genéticas en el mismo que son intolerantes o han progresado tras otros tratamientos⁴.

Más recientemente, el progreso en la comprensión molecular de la enfermedad y la identificación de marcadores y dianas farmacológicas, han permitido el desarrollo de terapias dirigidas con indicación específica en esta patología. En la UE están autorizados:

- Pemigatinib, para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico¹¹.
- Futibatinib, para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación de FGFR2 que hayan progresado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico¹².
- Ivosidenib, para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico¹³.

Las terapias dirigidas se utilizan en subgrupos definidos y limitados de pacientes. Las mutaciones IDH1 ocurren aproximadamente en el 18% de los pacientes con colangiocarcinoma, mientras que las alteraciones FGFR2 se dan aproximadamente en el 10-16% de los colangiocarcinomas y rara vez se dan junto con mutaciones de IDH1 (conurrencia en aproximadamente el 2% al 5%)^{14, 15}.

Ivosidenib (Tibsovo®)

Ivosidenib (Tibsovo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico. Cuenta con otra indicación en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, que no es objeto de este informe.

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, cada uno de los cuales contiene 250 mg de ivosidenib. La dosis recomendada para el tratamiento del colangiocarcinoma es de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos) por vía oral una vez al día. El tratamiento se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o hasta que el paciente deje de tolerar el tratamiento.

Farmacología

Ivosidenib es un inhibidor de la enzima IDH1 mutada. La IDH1 mutada convierte el alfa-cetoglutarato (α -KG) en 2-hidroxiglutarato (2-HG), que bloquea la diferenciación celular y favorece la carcinogénesis en neoplasias malignas tanto hematológicas como no hematológicas. El mecanismo de acción de ivosidenib, más allá de su capacidad para reducir el 2-HG y restaurar la diferenciación celular, no se conoce por completo en todas las indicaciones.

Eficacia

La eficacia de ivosidenib se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (estudio AG120-C-005 o ClarIDHy, NCT02989857, EudraCT number: 2015-005117-72).

Diseño del estudio

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico no elegibles para resección curativa, trasplante o terapias ablativas, con mutación documentada del gen IDH1 (se evaluaron las variantes R132C/L/G/H/S mediante tecnología NGS), estado funcional ECOG de 0 o 1 y una expectativa de supervivencia ≥ 3 meses. Los sujetos que habían recibido terapia local previa (incluidas, entre otras, embolización, quimioembolización, ablación por radiofrecuencia o radioterapia) eran elegibles siempre que la enfermedad medible estuviera fuera del campo de tratamiento, o dentro del campo y hubiera mostrado un crecimiento en tamaño $\geq 20\%$ desde la evaluación post-tratamiento. Los pacientes incluidos debían haber presentado progresión documentada tras 1 o 2 regímenes de tratamiento previos, incluyendo como mínimo un régimen con gemcitabina o 5-FU. La quimioterapia adyuvante se consideró una línea de tratamiento si se produjo progresión de la enfermedad durante el tratamiento o durante los 6 meses posteriores al mismo.

Se excluyeron, entre otros, aquellos pacientes tratados previamente con un inhibidor de la IDH, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas que requiriesen tratamiento con esteroides, los pacientes que estuviesen en tratamiento con inductores de CYP3A4 o sustratos de CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha, pacientes con intervalo QT ≥ 450 ms u otros factores que incrementasen el riesgo de prolongación del segmento QT o eventos de arritmia, así como pacientes que estuviesen recibiendo medicamentos que prolongan el intervalo QT¹⁵.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir ivosidenib 500 mg por vía oral una vez al día o placebo hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del número de tratamientos previos (1 o 2). Los pacientes asignados a placebo, tuvieron la posibilidad de cambiar al tratamiento con ivosidenib (*crossover*) tras la progresión de la enfermedad confirmada mediante revisión radiológica, según la evaluación del investigador. Los pacientes con progresión radiográfica (según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos: RECIST v1.1) y sin deterioro clínico, empeoramiento de la puntuación ECOG o una progresión que pudiese comprometer la función orgánica, pudieron continuar recibiendo tratamiento con ivosidenib a

criterio médico. Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de apoyo (BSC, por sus siglas en inglés: *best supportive care*) a lo largo de todo el estudio, independientemente del brazo de tratamiento.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), que se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad según los criterios RECIST v1.1, determinada por el centro de radiología independiente (IRC, por sus siglas en inglés), o la muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias clave fueron:

- Supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.
- Tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes con mejor respuesta global (definida como respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]), evaluada tanto por el IRC como por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Otras variables secundarias analizadas en el estudio incluyeron:

- Duración de la respuesta (DR), definida como el tiempo desde la RC o RP hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, evaluada por el investigador y por el IRC según los criterios RECIST v1.1.
- Tiempo hasta la respuesta, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la RC o RP de los respondedores, evaluada por el investigador y el IRC según los criterios RECIST v1.1.
- SLP determinada por el investigador.
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada mediante instrumentos validados (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PGI-C y PGI-S).

Se planificaron dos análisis para la SG: uno intermedio, en el momento del análisis final para la SLP (si el resultado de SLP fuese estadísticamente significativo), y otro final, programado para cuando se produjesen 150 muertes. Se llevaron a cabo análisis de subgrupos de acuerdo con el número de terapias previas recibidas (1 vs. ≥ 2), género (femenino vs. masculino), extensión de la enfermedad en el momento del cribado (localmente avanzada vs. metastásica), localización (intrahepática vs. extrahepática), puntuación ECOG basal (0 vs. ≥ 1) y región (Norteamérica vs. Europa vs. Asia).

Resultados

Se incluyeron un total de 187 pacientes, de los cuales 61 fueron asignados al brazo placebo y 126 al brazo ivosidenib. Dos pacientes del grupo placebo (3,3%) y tres del grupo ivosidenib (2,4%) no llegaron a recibir tratamiento.

Las características basales de la población estuvieron balanceadas entre ambos brazos de tratamiento, excepto por un pequeño desbalance relativo al estado funcional ECOG (el 31,1% de los pacientes del grupo placebo y el 39,5% del grupo ivosidenib presentaban un ECOG de 0 y el 67,2% y 59,7%, respectivamente, un ECOG de 1). La mediana de edad fue de 62 años (rango: 33 a 83). La mayoría de los pacientes eran mujeres (63,2%) y el 56,8% eran de raza blanca. El 53,5% de los pacientes había recibido una línea de tratamiento previa y el 46,5% había recibido 2. La mayoría de los pacientes (94%) habían recibido previamente un tratamiento basado en platino (118 pacientes del grupo ivosidenib y 55 del grupo placebo). La mayoría de los pacientes tenían colangiocarcinoma intrahepático (91,4%) en el momento del diagnóstico y el 92,4% tenía enfermedad metastásica. El 4,9% de los pacientes presentaban cirrosis hepática concomitante y el 11,4% tenían un stent biliar. El 69,7% de los pacientes tenía una mutación R132C, el 15,1% una mutación R132L, el 12,4% una mutación R132G, el 1,6% una mutación R132S y el 1,1% una mutación R132H.

Los resultados del estudio muestran que ivosidenib mejora la SLP en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa, con medianas de SLP de 2,7 vs. 1,4 meses, respectivamente y un HR=0,37 (IC95%: 0,25-0,54; $p < 0,0001$) (figura 1 del anexo). Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos pre-especificados

(figura 2 del anexo)¹⁵. La duración media del tratamiento fue de 2,8 meses (rango: 0,1-34,4 meses) para el grupo ivosidenib (n=123) y de 1,6 meses (rango: 0-6,9 meses) para el grupo placebo (n=59). La mediana de la duración del tratamiento con ivosidenib de los 43 pacientes del grupo placebo que hicieron *crossover* fue de 2,7 meses (rango: 0,3-29,8 meses) y la mediana de SLP tras el *crossover* fue de 1,6 meses (IC95%: 1,4-3,8). En la población analizada por intención de tratar (ITT), no hubo pacientes que alcanzasen una respuesta completa en ninguno de los grupos de tratamiento y solo 3 del grupo ivosidenib (2,4%) alcanzaron respuesta parcial. El 50,8% de los pacientes del grupo ivosidenib presentaron enfermedad estable frente al 27,9% de los pacientes del grupo placebo. La TRO fue del 2,4% en el brazo ivosidenib frente al 0% en el brazo placebo (OR no evaluable [NE]; IC95%: 0,29-NE; p=0,299). De acuerdo con la evaluación del investigador, ningún paciente del grupo control alcanzó una respuesta completa después del *crossover*. La tabla 1 del anexo recoge los resultados de la variable principal y las variables secundarias clave.

Con respecto a la SG, los pacientes tratados con ivosidenib no mostraron una mejora estadísticamente significativa con respecto a placebo. En el análisis final, la mediana de SG fue de 10,3 meses en el brazo ivosidenib frente a 7,5 meses en el brazo placebo (HR=0,79; IC95%: 0,56-1,12; p=0,093) (figura 3 del anexo). Según lo permitido por el protocolo, una gran proporción (70,5%) de los pacientes del brazo placebo pasaron a recibir ivosidenib tras la progresión radiográfica de la enfermedad. Para corregir el efecto del *crossover*, que puede afectar en mayor medida a los resultados de SG del tratamiento, se llevó a cabo un análisis exploratorio preespecificado de la SG ajustada con el modelo RPSFT (*rank preserving structural failure time*). El método RPSFT utiliza un marco de resultados potenciales para estimar los tiempos de SG que se habrían observado si el *crossover* no hubiera ocurrido¹⁶. Los resultados de este análisis sugieren una mejora significativa de la SG con medianas de 10,3 meses en el tratamiento con ivosidenib en comparación con 5,1 meses en el grupo placebo ajustado por el *crossover* (HR=0,49; IC95%: 0,34-0,70; p<0,0001)¹⁵.

Los resultados de calidad de vida son exploratorios. En el momento basal, 113/124 pacientes del grupo ivosidenib (91%) y 52/61 (85%) del grupo placebo respondieron el cuestionario EORTC QLQ-C30 y 107 (86%) y 51 (84%), respectivamente, respondieron el cuestionario QLQ-BIL21. En el día 1 del ciclo 2 (siendo cada ciclo de 28 días), se disponían de datos de la escala EORTC QLQ-C30 de 62/113 pacientes del grupo ivosidenib (55%) y 20/52 (38%) del grupo placebo; y de datos de la escala QLQ-BIL21 de 60/107 (56%) y 19/51 (37%) pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un empeoramiento clínicamente relevante en las subescalas EORTC QLQ-C30 de funcionamiento físico y emocional, mientras que los pacientes tratados con ivosidenib no mostraron un empeoramiento clínicamente relevante. La diferencia entre los brazos de tratamiento en la media de mínimos cuadrados fue de 11,0 (IC95%: 4,23-17,73; p=0,002) para la subescala de funcionamiento físico y de 13,8 (IC95%: 6,12-21,40; p<0,001) para la subescala de funcionamiento emocional. En la subescala del dolor EORTC QLQ-C30 ocurrió algo similar, con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -10,4 (IC95%: -20,18 a -0,52; p=0,039). Para la subescala de ansiedad EORTC QLQ-BIL21, el cambio en la media de mínimos cuadrados fue de -1,9 (error estándar [EE]=2,23) para los pacientes tratados con ivosidenib y de 9,8 (EE=3,84) para los pacientes tratados con placebo (p=0,009).

Seguridad

El perfil de seguridad de ivosidenib en monoterapia para el tratamiento del colangiocarcinoma se basa en el estudio pivotal AG120-C-005, ya descrito en el apartado anterior, que incluyó 225 pacientes con colangiocarcinoma no operable o metastásico, con mutación IDH1 y previamente tratados, de los cuales 123 fueron tratados con ivosidenib y 59 fueron asignados al grupo placebo. Tras la progresión de la enfermedad, 43 pacientes del grupo placebo pasaron a recibir ivosidenib.

Se dispone también de datos de seguridad de 62 pacientes con colangiocarcinoma del estudio multicéntrico abierto de fase I AG120-C-002 (que también incluyó pacientes con otros tumores sólidos) y que recibieron ivosidenib con la misma pauta posológica que en el estudio pivotal. Adicionalmente, se dispone de datos de seguridad de 14 pacientes con glioma del estudio de fase I AG120-881-C-001.

En el estudio pivotal, la mediana de exposición en el brazo ivosidenib fue de 2,8 meses, con solo el 15,4% de los pacientes expuestos durante 12 o más meses. La mediana de exposición en el brazo placebo fue algo menor (1,6 meses). La población agrupada de pacientes con colangiocarcinoma (N=228; que incluye los pacientes con colangiocarcinoma tratados con ivosidenib de los estudios AG120-C-005 y AG120-C-002), proporciona datos con una exposición algo superior a ivosidenib: mediana de 3,6 meses y un 17,1% de los pacientes expuestos durante ≥ 12 meses. El motivo principal de interrupción del tratamiento en el estudio pivotal fue la progresión de la enfermedad (79,7% y 86,4% de los pacientes de los brazos ivosidenib y placebo, respectivamente), lo que explica la corta exposición a ivosidenib.

A pesar de la diferencia en la duración del tratamiento entre los brazos ivosidenib y placebo, la incidencia de EA en el estudio pivotal fue similar en ambos brazos (97,6% vs. 96,0%, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de EA de grado ≥ 3 fue superior en el brazo ivosidenib (51,2 vs. 37,3%), al igual que la incidencia de EA graves (35,0% vs. 23,7%).

La proporción de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a EA fue del 7,3% en el brazo ivosidenib y 8,5% en el brazo placebo. Los EA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento fueron daño renal agudo, ascitis, obstrucción intestinal, pseudo-obstrucción intestinal, edema generalizado, cirrosis hepática, hiperbilirrubinemia, infección abdominal, sepsis y encefalopatía hepática. Los relacionados con el tratamiento fueron edema generalizado e hiperbilirrubinemia.

La proporción de pacientes con EA que llevaron a la interrupción temporal del tratamiento fue superior en el brazo ivosidenib que en el brazo placebo (30,1% vs. 18,6%). Los más frecuentes ($>2\%$), en el brazo ivosidenib, fueron: incremento de los niveles de aspartato aminotransferasa, colangitis, incremento de los niveles de alanina aminotransferasa, ascitis, hiperbilirrubinemia y sepsis. Los relacionados con el tratamiento fueron fatiga (en 4 pacientes), náusea, estomatitis, edema periférico, ictericia colestásica, reducción del recuento de neutrófilos, mareos, efusión pleural, y prurito (en 1 paciente cada uno). Los EA que llevaron a una reducción de la dosis de ivosidenib incluyeron prolongación del intervalo QT (3,3%) y neuropatía periférica (0,8%).

En la población agrupada de pacientes con colangiocarcinoma (N=228) tratados con 500 mg al día de ivosidenib se observó una tendencia similar: el 97,8% de los pacientes experimentaron algún EA, la mitad (50,0%) con EA de grado ≥ 3 . Aproximadamente un tercio (31,1%) experimentaron EA graves, incluyendo un 1,3% con EA graves relacionados con el tratamiento (de acuerdo con la evaluación del investigador). El 3,1% de los pacientes experimentaron EA que llevaron a la reducción de la dosis y el 4,8% a la interrupción del tratamiento.

Un total de 10 pacientes (8 del estudio AG120-C-005 y 2 de AG120-C-002) sufrieron un EA que conllevó la muerte durante el tratamiento con ivosidenib: 4 por infecciones/infestaciones, 2 por trastornos hepato-biliares, 2 por trastornos gastrointestinales, 1 por trastornos vasculares y 1 por lesiones o complicaciones procedimentales. Sin embargo, de acuerdo con la evaluación del investigador, ninguno de estos EA estuvieron relacionados con el tratamiento y no se identificó ningún patrón o tendencia entre estos EA; las muertes se atribuyeron a complicaciones de la enfermedad. En el estudio AG120-C-005, 14 pacientes (12%) del grupo ivosidenib y 10 (17%) del grupo placebo fallecieron en los 30 días posteriores a la última dosis recibida¹⁷.

En el estudio pivotal, los EA que se observaron con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) en el brazo ivosidenib fueron (ivosidenib vs. placebo): náuseas (42,3% vs. 28,8%), fatiga (30,9% vs. 16,9%), diarrea (35,0% vs. 16,9%), dolor abdominal (24,4% vs. 15,3%), disminución del apetito (24,4% vs. 18,6%), vómitos (22,8% vs. 18,6%), tos (25,2% vs. 8,5%) y ascitis (22,8% vs. 15,3%). Algunos EA en los que se observó una diferencia $\geq 5\%$ en la incidencia en el grupo ivosidenib, comparada con el brazo placebo, fueron: EA gastrointestinales (ascitis, náuseas, diarrea y dolor abdominal), anemia, fatiga, tos, hipertensión, disminución del apetito, cefalea, prolongación del intervalo QT, hiperbilirrubinemia, neuropatía periférica, erupción, hiperglucemia y anomalías de laboratorio (incremento de los niveles de aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa y descenso en el recuento de leucocitos).

La proporción de pacientes con EA que se consideraron relacionados con el tratamiento fue del 65,9% en el brazo ivosidenib frente al 39,0% en el brazo placebo. Entre los pacientes del brazo ivosidenib, los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento ($\geq 5\%$ de los pacientes) fueron: náuseas (22,8%), fatiga (17,1%), diarrea (9,8%), vómitos (9,8%), disminución del apetito (9,8%), prolongación del intervalo QT (6,5%) y cefalea (8,1%). Los EA con diferencias $\geq 5\%$ entre los grupos de tratamiento fueron náuseas, fatiga, diarrea y cefalea. Se produjeron EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 6,5% de los pacientes del brazo ivosidenib frente al 0% del grupo placebo. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes, con una incidencia $\geq 2\%$ en el grupo ivosidenib con respecto a placebo, fueron: anemia, ascitis, vómitos, hiperbilirrubinemia, caídas, ictericia colestásica, colangitis y anomalías de laboratorio (incremento de los niveles de aspartato aminotransferasa, descenso en el recuento de plaquetas e incremento en los niveles de bilirrubina en sangre).

Los EA graves que se consideraron relacionados con el tratamiento en el estudio pivotal ocurrieron en el 2,4% de los pacientes del grupo ivosidenib e incluyeron: hiperbilirrubinemia, ictericia colestásica, prolongación del intervalo QT y efusión pleural (ninguno de ellos se reportó en más de un paciente [$<1\%$]). En la población agrupada con colangiocarcinoma, se produjeron EA graves relacionados con el tratamiento en el 1,3% de los pacientes tratados con ivosidenib, siendo los mismos que los observados en el ensayo pivotal y también con una incidencia $<1\%$ para cada uno de ellos. Se registraron 4 EA graves de hemorragia gastrointestinal.

Para la indicación de colangiocarcinoma, el único EA de especial interés fue la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. En el estudio pivotal AG120-C-005, se observó en el 9,8% de los pacientes del grupo ivosidenib frente al 3,4% de los pacientes del grupo placebo. En el estudio AG120-C-002, un paciente con colangiocarcinoma presentó un evento de prolongación del intervalo QT de grado ≥ 3 . Ningún paciente de la población agrupada con colangiocarcinoma presentó eventos de prolongación del intervalo QT que llevasen a la interrupción del tratamiento o la muerte del paciente.

No se han observado casos de síndrome de Guillain-Barré en los ensayos clínicos de ivosidenib con tumores sólidos, incluyendo colangiocarcinoma. Sin embargo, se han identificado dos casos en ensayos clínicos en los que se administró ivosidenib con la misma pauta posológica a pacientes con neoplasias hematológicas. Tampoco se han observado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva o síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes con tumores sólidos, incluyendo colangiocarcinoma.

En general, no se han encontrado diferencias significativas en función de la edad, el género o la raza, aunque el tamaño de algunos de los subgrupos fue muy reducido¹⁵.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio se considera metodológicamente aceptable y los criterios de inclusión y exclusión son adecuados. Se desconoce cuántos pacientes habían recibido previamente el régimen de tratamiento considerado estándar en primera línea (gemcitabina + cisplatino), sin embargo, la mayoría de los pacientes habían recibido previamente una terapia basada en platino y el comité de medicamentos de uso humano (CHMP), tras su evaluación, consideró que la población del estudio es representativa de la población diana. Los instrumentos utilizados para analizar la calidad de vida de los pacientes (EORTC-QLQ-C30 y EORTC-QLQ-BIL21) están validados y se consideran apropiados. El tamaño de la muestra es aceptable para una patología tan poco frecuente y los métodos de cegamiento son adecuados para un ensayo que permite el *crossover*. Teniendo en cuenta la ausencia de opciones de tratamiento eficaces, el mal pronóstico de la enfermedad y las incertidumbres sobre la toxicidad de ivosidenib por tratarse del primer medicamento de su clase, hubiese sido preferible el uso de la SG, en lugar de la SLP, como variable principal; sin embargo, se tomaron medidas para aumentar la fiabilidad de los resultados de SLP, como la evaluación basada en un IRC para reducir sesgos y el periodo, relativamente reducido, entre las evaluaciones de progresión (cada 15 días durante los tres primeros ciclos) para incrementar la precisión¹⁵. Durante la elaboración del protocolo del estudio pivotal, el tratamiento con FOLFOX aún no estaba recomendado en las guías europeas, por lo que se seleccionó el uso del placebo

en el grupo control. Sin embargo, esto no está en línea con la asesoría científica proporcionada por el CHMP, que recomendó la comparación con tratamiento activo (a criterio del investigador) para reducir el *crossover* y permitir datos de SG robustos.

Con respecto a la seguridad, existen datos muy limitados de exposición a largo plazo a ivosidenib y las diferencias en la duración entre los grupos ivosidenib y placebo se consideran una limitación para la evaluación de la seguridad comparada. No obstante, los datos ajustados por exposición mostraron frecuencias de EA similares entre los brazos ivosidenib y placebo.

Valoración del beneficio clínico

En general, los resultados del estudio AG120-C-005 han demostrado la eficacia de ivosidenib en monoterapia frente a placebo en el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 previamente tratados con al menos una línea previa de terapia sistémica, en términos de SLP. Utilizando el formulario 2b de la escala ESMO de valoración del beneficio clínico (ESMO-MCBS) se obtiene una puntuación de 3 (correspondiendo las puntuaciones 4 o 5 a un beneficio clínico sustancial), por lo que el beneficio clínico obtenido con el uso de ivosidenib se puede considerar de una magnitud moderada¹⁸.

Discusión

El colangiocarcinoma es una enfermedad grave y potencialmente mortal que, en estadio localmente avanzado o metastásico, es aún incurable y la principal opción de tratamiento es la quimioterapia paliativa, con tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 10% o incluso menores en pacientes con metástasis a distancia⁵. Las opciones de tratamiento para pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico que han recibido al menos una línea previa de tratamiento, son limitadas. El tratamiento más utilizado hasta la fecha es el esquema FOLFOX, sin embargo, existen ciertas dudas en utilizar este régimen en pacientes que progresan tras el tratamiento de primera línea, que ya contiene un derivado de platino (gemcitabina + cisplatino)¹⁵. Recientemente se han desarrollado nuevos agentes dirigidos, de los cuales, cuentan con autorización en la UE: ivosidenib, pemigatinib y futibatinib. Adicionalmente, pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento en monoterapia de distintos tumores con marcadores MSI-H o dMMR, incluyendo cáncer biliar y larotrectinib y entrectinib están indicados en el tratamiento de tumores sólidos con fusión NTRK y sin opciones terapéuticas satisfactorias.

Ivosidenib ha demostrado beneficios con respecto a placebo en pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico previamente tratados, en términos de SLP, con una mediana de 2,7 meses frente a 1,4 meses en el brazo placebo (HR=0,37; IC95%: 0,25-0,54; p<0,0001). Este beneficio resulta principalmente de una mayor duración de la enfermedad estable en los pacientes tratados con ivosidenib, ya que ningún paciente del estudio obtuvo respuesta completa y sólo 3 pacientes del grupo ivosidenib (ninguno del grupo placebo) obtuvieron una respuesta parcial. Esto refleja el mecanismo de acción de ivosidenib, que no depende de un efecto citotóxico directo, sino que es específico de modificaciones epigenéticas que promueven la diferenciación celular¹⁷. En la figura 1 del anexo se puede observar que las curvas de Kaplan Meier de ambos tratamientos no se separan hasta los dos meses, lo que podría sugerir un beneficio limitado para aquellos pacientes con progreso rápido de la enfermedad; sin embargo, no hay evidencia suficiente para identificar una subpoblación para la cual se deba considerar un tratamiento alternativo¹⁵. Aunque los datos disponibles apuntan también a un posible beneficio en SG para los pacientes tratados con ivosidenib con respecto a los del grupo placebo (con medianas de 10,3 vs.7,5 meses, respectivamente), éste no ha podido ser demostrado directamente, posiblemente debido a la alta tasa de *crossover*. En un análisis exploratorio pre-especificado que utilizó el modelo RPSFT para ajustar por el *crossover*, se observó un beneficio estadísticamente significativo sobre la SG, con una mediana de 10,3 meses en el grupo tratado con ivosidenib vs. 5,1 meses en el grupo placebo ajustado (HR=0,49; IC95%: 0,34-0,70;

$P < 0,0001$), sin embargo, estos modelos no están exentos de riesgo de sesgo y solo deben ser tomados como análisis de sensibilidad o de apoyo¹⁹.

El perfil de seguridad de ivosidenib en monoterapia en pacientes con colangiocarcinoma se caracteriza principalmente por trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y ascitis), fatiga, disminución del apetito, tos y anemia, con una tasa de interrupciones debidas a EA aceptable (4,8-7,3%). Los datos de seguridad a largo plazo son muy limitados, con una mediana de exposición a ivosidenib de solo 3,6 meses en la población agrupada de pacientes con colangiocarcinoma y con solo el 17,1% de los pacientes expuestos durante ≥ 12 meses. La corta exposición parece aceptable teniendo en cuenta el mal pronóstico de la enfermedad, sin embargo, se trata del primer medicamento de su clase y la información de seguridad es aún limitada. La prolongación del intervalo QT es un riesgo importante identificado, por lo que el uso de ivosidenib está contraindicado en los pacientes con mayor riesgo (tabla 2 del anexo) y el resumen de las características del producto recoge medidas adicionales de precaución al respecto para el resto de pacientes¹³.

Tanto pemigatinib como futibatinib cuentan con una autorización condicional para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación de FGFR2 que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico. La evidencia de su uso en esta patología procede fundamentalmente de los estudios FIGHT-202 (pemigatinib) y TAS-120-101 (futibatinib). Ambos son estudios multicéntricos, abiertos y de un solo brazo, que utilizaron la TRO como variable principal. Pemigatinib obtuvo una TRO del 37,0% (IC95%: 27,94-46,86), con 3/108 pacientes con RC (2,8%) y 37/108 con RP (34,3%). La mediana de DR fue de 9,13 meses (IC95%: 6,01-14,49) y la mediana de SG de 17,5 meses (IC95%: 14,4-22,9)²⁰. En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 3, pemigatinib obtiene una puntuación de 3²¹. Por su parte, futibatinib obtuvo una TRO fue del 41,7% (IC95%: 32,1-51,9), con 1/103 pacientes con RC (1,0%) y 42/103 con RP (40,8%). La mediana de DR fue de 9,7 meses (IC95%: 7,6-17,0) y la mediana de SG fue de 21,7 meses (IC95%: 14,5-NE)²². En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 3, futibatinib obtiene una puntuación de 3²³.

La evidencia del uso de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma con marcadores MSI-H o dMMR procede del estudio de fase 2 KEYNOTE-158, multicéntrico, no aleatorizado y abierto, que incluyó a 22 pacientes con colangiocarcinoma. La TRO entre estos pacientes fue del 40,9% (IC95%: 20,7-63,6), con un 14% de pacientes con respuesta completa y un 27% con respuesta parcial^{10,24}. Utilizando el formulario 3, la puntuación ESMO-MCBS de pembrolizumab para el cáncer del tracto biliar es de 3²⁵. Por otra parte, tanto larotrectinib como entrectinib han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores sólidos con fusión NTRK con enfermedad localmente avanzada o metastásica en estudios "basket", aunque la población específica con colangiocarcinoma fue reducida (4 pacientes en los estudios con larotrectinib y 1 en los estudios con entrectinib)^{26,27}.

Todos estos tratamientos están dirigidos frente a marcadores tumorales específicos diferentes de IDH1 R132, por lo que se puede considerar que están destinados a poblaciones diana diferentes. Se sabe que las mutaciones en IDH1 y FGFR2 solo coinciden en aproximadamente un 2-5% de los pacientes, aunque se desconoce el grado de solapamiento de las mutaciones en IDH1 con el resto de marcadores mencionados⁵. En todo caso, dado que salvo ivosidenib, ninguno de estos tratamientos dirigidos cuenta con ensayos clínicos aleatorizados y controlados, no es posible establecer comparaciones con ivosidenib en términos terapéuticos para aquellos pacientes que pudieran ser candidatos a recibir más de un tratamiento dirigido.

El uso de FOLFOX en pacientes con colangiocarcinoma está avalado por el ensayo ABC-06, de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado, llevado a cabo en Reino Unido. Este estudio incluyó 162 pacientes con carcinoma del tracto biliar localmente avanzado o metastásico (incluyendo un 44% con iCCA, un 28% con eCCA, un 21% con carcinoma de la vesícula biliar y un 7% con carcinoma de la ampolla de Vater) que habían progresado tras el tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Estos fueron aleatorizados para recibir FOLFOX junto con control activo de síntomas (n=81) o únicamente control activo de síntomas (n=81). La variable principal fue la SG. Los resultados del ensayo mostraron una mejora

modesta de la SG con el esquema FOLFOX, con una mediana de 6,2 meses (IC95%: 5,4-7,6) frente a 5,3 meses (IC95%: 4,1-5,8) en el grupo control (HR=0,69; IC95%: 0,50-0,97; p=0,031). La TRO fue de un 5% en el grupo FOLFOX, con un paciente que obtuvo respuesta completa (1%) y 3 que obtuvieron respuesta parcial (4%); 23 pacientes alcanzaron enfermedad estable (28%). En cuanto a la seguridad, presentaron EA de grado ≥ 3 el 38% de los pacientes, siendo los más frecuentes: neutropenia (12%), fatiga (11%) e infecciones (10%)²⁸. En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 2a, FOLFOX obtiene una puntuación de 1²⁹.

Ivosidenib es el primer tratamiento dirigido frente a la enzima IDH1 mutada (IDH1 R132). El ensayo pivotal incluyó un 53,5% de pacientes que habían recibido un tratamiento previo y un 46,5% que habían recibido 2 tratamientos previos, siendo el beneficio obtenido con el uso de ivosidenib muy similar entre ambos grupos de pacientes (figura 2 del anexo). El único tratamiento recomendado por la última actualización de la guía ESMO para pacientes con colangiocarcinoma que han recibido al menos un tratamiento previo y que no es dependiente de ningún marcador, es el esquema FOLFOX⁴. No existen comparaciones directas o indirectas entre ivosidenib y el esquema FOLFOX en la fecha de redacción de este informe; por otra parte, con los datos actuales, cualquier comparación indirecta va a estar limitada por las diferencias entre los ensayos disponibles, en especial las diferencias poblacionales (como la inclusión en el ensayo ABC-06 de pacientes con cáncer de vesícula biliar y ampolla de Vater o la mayor proporción de pacientes con iCCA en el ensayo pivotal de ivosidenib).

Por lo tanto, en ausencia de comparaciones directas y con las diferencias evidenciadas entre los ensayos disponibles, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre ivosidenib y el resto de opciones disponibles en la actualidad. No obstante, cabe destacar la diferente calidad de la evidencia disponible para las distintas opciones de tratamiento: en el momento de la elaboración de este informe, las únicas opciones de tratamiento apoyadas por un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado son FOLFOX e ivosidenib, y sólo en el ensayo pivotal de ivosidenib se utilizó un diseño con doble ciego. Otras cuestiones a considerar incluyen el modo de administración, por vía oral para ivosidenib, mientras que la quimioterapia requiere perfusión intravenosa; y las contraindicaciones (recogidas en la tabla 2 del anexo).

Conclusión

El tratamiento con ivosidenib en monoterapia de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que han recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico ha demostrado ser eficaz, en comparación con placebo, en términos de supervivencia libre de progresión, con medianas de 2,7 meses para los pacientes tratados con ivosidenib frente a 1,4 meses para los pacientes del grupo placebo (HR=0,37; IC95%: 0,25-0,54; p<0,0001) y sin que haya quedado establecido su posible beneficio sobre la supervivencia global. Los datos de seguridad son aún limitados, especialmente en lo que respecta a la seguridad a largo plazo. Los eventos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales, fatiga, disminución del apetito, tos y anemia. El evento adverso más preocupante es la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, por lo que el resumen de características del producto recoge precauciones a tener en cuenta antes y durante el tratamiento con ivosidenib para gestionar este riesgo. En general, el beneficio clínico obtenido con el tratamiento con ivosidenib se puede considerar de una magnitud moderada.

El tratamiento estándar de segunda línea para pacientes con colangiocarcinoma es la quimioterapia con el esquema FOLFOX (5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino). Existen también tratamientos dirigidos, pero están destinados a pacientes con alteraciones moleculares diferentes a IDH1 R132, por lo que sus poblaciones diana pueden considerarse diferentes a la población diana de ivosidenib.

De acuerdo con los resultados expuestos, ivosidenib puede considerarse una opción de tratamiento para aquellos pacientes adultos en los que su uso no esté contraindicado, con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 y que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico. Debido a la ausencia de comparaciones directas, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de opciones disponibles.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Anexo

Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el IRC.

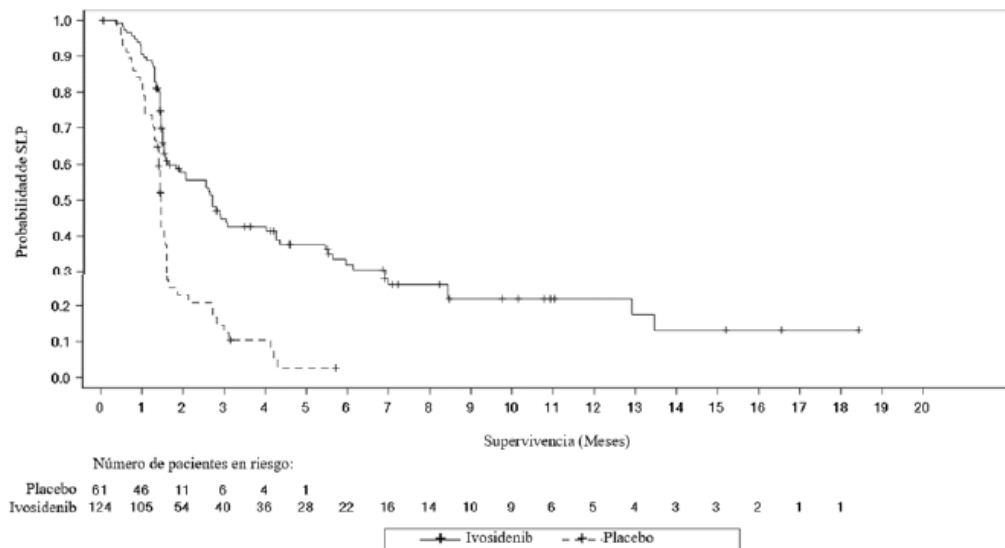
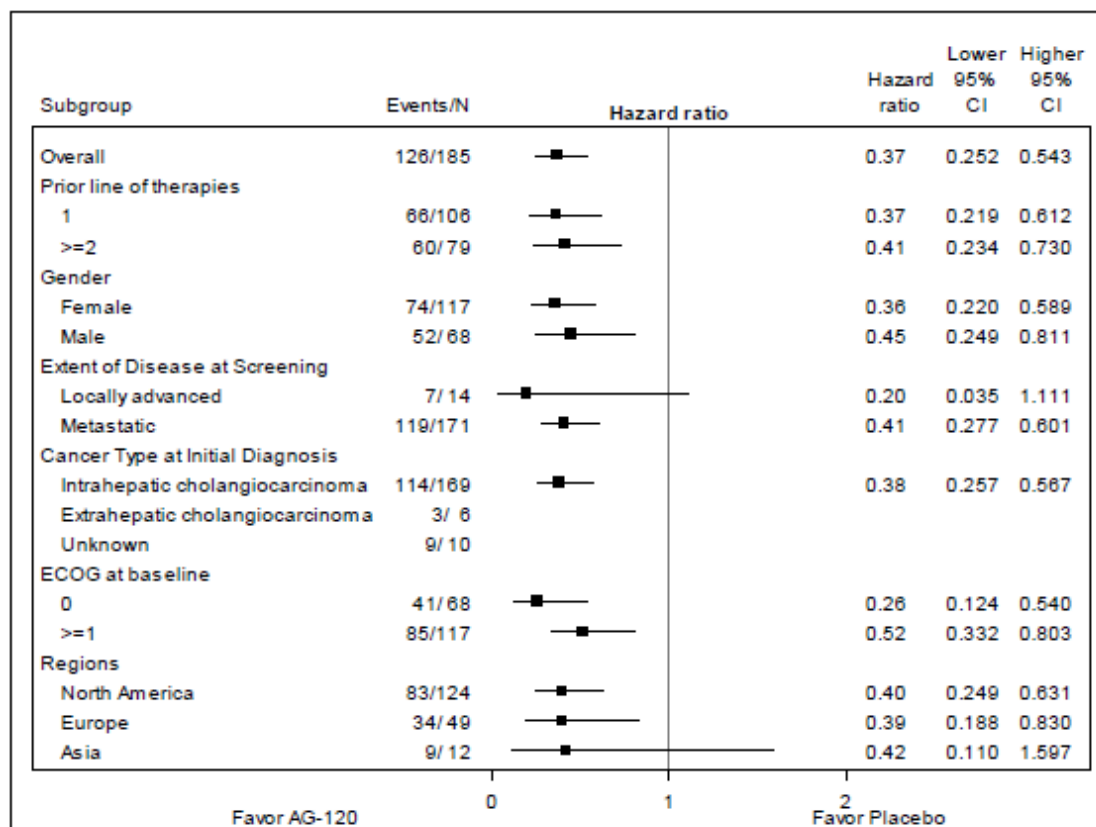


Figura 2. Forest-plot del análisis de SLP evaluada por el CRI en subgrupos de interés.



Source: [Figure 14.2.4.](#)

Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

ITT: All subjects who are randomized, with the treatment group designated according to the randomization.

Scans after local PD per Investigator assessment are excluded from this analysis.

Hazard ratio for 'Overall' is calculated from the stratified Cox regression model with placebo as the denominator.

Hazard ratio for each subgroup is calculated from the unstratified Cox regression model. Two-sided 95% CI is displayed.

Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier del análisis final de supervivencia global (SG).

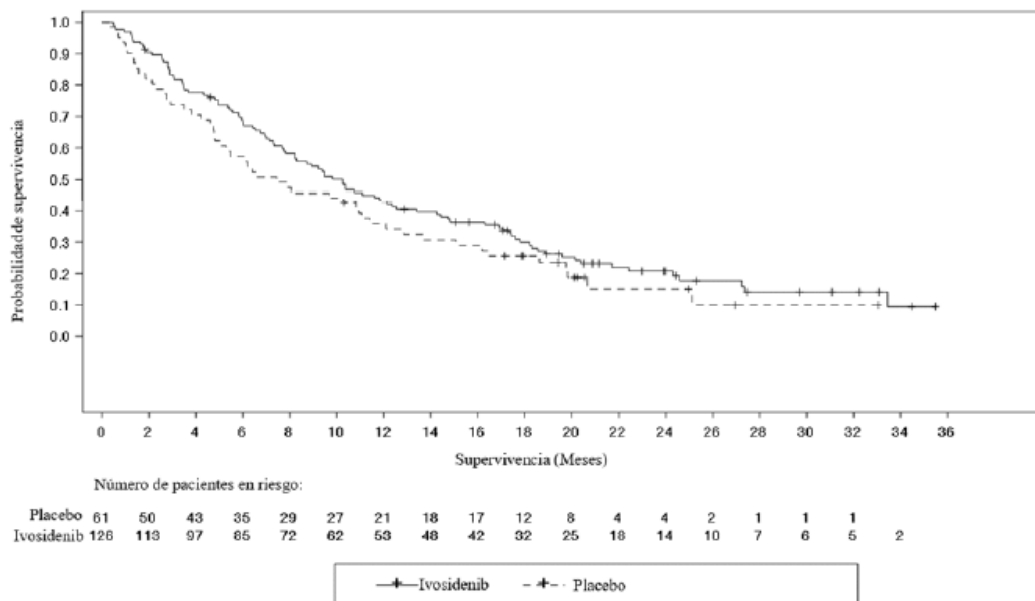


Tabla 1. Resultados de la variable principal (SLP) y las variables secundarias clave del estudio AG120-C-005 analizados por intención de tratar, junto con los resultados del análisis ajustado de SG y la tasa de estabilización de la enfermedad (TEE).

	Ivosidenib (N=124)	Placebo (N=61)	HR (IC 95%)	p
SLP según IRC:				
Eventos, n(%)	76 (61,3%)	50 (82,0%)		
Progresión de la enfermedad	64 (51,6%)	44 (72,1%)	0,37 (0,25-0,54)	<0,0001
Muerte	12 (9,7%)	6 (9,8%)		
Mediana de SLP, meses (IC95%)	2,7 (1,6-4,2)	1,4 (1,4-1,6)		
SG*:	(N=126)			
Muertes, n (%)	100 (79,4%)	50 (82,0%)	0,79 (0,56-1,12)	0,093
Mediana de SG, meses (IC95%)	10,3 (7,8-12,4)	7,5 (4,8-11,1)		
SG ajustada mediante RPSFT:			0,49 (0,34-0,70)	<0,0001
Mediana de SG, meses (IC95%)	10,3 (7,8-12,4)	5,1 (3,8-7,6)		
Tasa de respuesta	Ivosidenib	Placebo	OR (IC 95%)	p
TRO, n (%)	3 (2,4%)	0 (0%)	NE (0,29-NE)	0,299
RC, n (%)	0 (0%)	0 (0%)		
RP, n (%)	3 (2,4%)	0 (0%)		
TEE, n (%)	63 (50,8%)	17 (27,9%)	–	–

SLP: supervivencia libre de progresión. IRC: centro de revisión independiente. SG: supervivencia global. TRO: tasa de respuesta objetiva. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. TEE: tasa de estabilización de la enfermedad. NE: no evaluable. * Análisis final de SG, 16 meses después del análisis final de SLP (corte de datos: 30 de mayo de 2020).

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Ivosidenib	FOLFOX
Presentación	Comprimidos de ivosidenib 250 mg recubiertos con película.	Distintas presentaciones de oxaliplatino, folinato y 5-fluorouracilo.
Posología	500 mg de ivosidenib vo una vez al día.	Administración intravenosa cada 2 semanas durante 12 ciclos: -Oxaliplatino 85 mg/m ² -Ácido folínico 300 mg (o L-folínico 175 mg). -Fluorouracilo 400 mg/m ² bolus completado el día 1 y 2400 mg/m ² perfusión intravenosa continua empezando en el día 1 y finalizando el 2.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.	-
Efectos adversos	EA más frecuentes: vómitos (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (21%) e insomnio (19%). EA graves más frecuentes: síndrome de diferenciación (8%) y trombocitopenia (3%).	Los EA de grado 3-5 más frecuentes relacionados con la quimioterapia fueron neutropenia, fatiga o letargia e infección



<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Contraindicaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad. - Administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4 o dabigatrán. -Síndrome del QT largo congénito. -Intervalo QT/QTc > 500 ms, independientemente del método de corrección. - Antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular polimórfica. 	<ul style="list-style-type: none"> -Hipersensibilidad. <p>Oxaliplatino:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mujeres en periodo de lactancia. -Mielosupresión. -Neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo. -Insuficiencia renal grave. <p>Fluorouracilo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones graves. - Pacientes gravemente debilitados. - Depresión de médula ósea tras radioterapia o el tratamiento con otros antineoplásicos. - Tratamiento de neoplasias no malignas. - Insuficiencia hepática grave. - Administración en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. -Pacientes homocigotos para DPD. -Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. - Deficiencia completa conocida de DPD. <p>Ácido fólico:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B₁₂.
--	--	---



Referencias

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(9):557-588.
2. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1):65.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión. 2013. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Pemigatinib_colangiocarcinoma_av.pdf. Acceso: septiembre de 2023.
4. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140.
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation. EMADOC-360526170-1417853. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
6. Teresa Macarulla. Cáncer de vía biliar. SEOM. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/via-biliar>.
7. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
8. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf.
9. Ficha técnica de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf.
10. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
11. Ficha técnica de Pemazyre® (pemigatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_es.pdf.
12. Ficha técnica de Lytgobi® (futibatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_es.pdf.
13. Ficha técnica de Tibsovo® (ivosidenib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_es.pdf.
14. T. Macarulla, M Barrero, J Adeva et.al. on behalf of The Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD); Epidemiological Biliary Tract Cancer Characterization: a patient cohort from the spanish RETUD Registry. Poster 480 presented at ASCO GI 2022
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Tibsovo® (ivosidenib). EMA/173654/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Sullivan TR, Latimer NR, Gray J, Sorich MJ, Salter AB, Karnon J. Adjusting for Treatment Switching in Oncology Trials: A Systematic Review and Recommendations for Reporting. *Value Health*. 2020 Mar;23(3):388-396.
17. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, 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.
18. ESMO-MCBS Scorecards. Ivosidenib. ClarIDHy. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-297-1>.

19. Human Medicines Research and Development Support Division. Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. EMA/845963/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Pemazyre® (pemigatinib). EMA/CHMP/105411/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. ESMO-MCBS Scorecards. Pemigatinib. FIGHT-202. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Lytgobi® (futibatinib). EMA/218116/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. ESMO-MCBS Scorecards. Futibatinib. FEONIX-CCA2. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-377-1>.
24. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
25. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-158. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-335-1>.
26. Ficha técnica de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf.
27. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf.
28. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, 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.
29. ESMO-MCBS Scorecards. FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin). ABC-06. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-315-1>.