

RESULTATEN CLARIDHY-STUDIE BEOORDEELD

Ivosidenib als tweede- of derdelijnsbehandeling bij het gevorderd IDH1-gemuteerd cholangiocarcinoom

Inleiding

Carcinomen uitgaande van de galblaas, galwegen en de papil van Vater (verder te noemen cholangiocarcinomen) zijn met een incidentie van 992 nieuwe gevallen in 2021 in Nederland relatief zeldzaam.¹ De behandelmogelijkheden zijn de afgelopen jaren niet wezenlijk veranderd; chirurgische resectie is de enige behandeling die een kans op curatie geeft. De 5-jaarsoverleving na in opzet curatieve resectie varieert tussen de 25 en 50 procent. Galwegcarcinomen presenteren zich vaak met een obstructie-icterus en bevinden zich dan meestal in een lokaal irresectabel of gemetastaseerd stadium. Eerstelijns palliatieve behandeling met gemcitabine en cisplatine wordt geadviseerd indien de conditie van de patiënt dit toelaat.² Als tweedelijnsbehandeling is mFOLFOX66 een optie met een beperkte winst in OS.³ Van de intrahepatische cholangiocarcinomen heeft 13 procent een R132-mutatie in het IDH1-gen dat codeert voor het enzym isocitraatdehydrogenase (IDH). Deze R132-mutatie leidt tot vorming van 2-hydroxyglutaraat (2HG), een molecuul met carcinogene eigenschappen. Ivosidenib grijpt specifiek aan op de gemuteerde vorm van IDH, wat zorgt voor afname van 2HG en remming van de tumorgroei. Een fase I-studie met ivosidenib liet gunstige resultaten zien bij patiënten met gevorderd IDH1-gemuteerd cholangiocarcinoom.⁴

De EMA heeft ivosidenib geregistreerd als behandeling van het lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met een IDH1 R132-mutatie na minimaal 1 eerdere systemische behandeling.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de ClarIDHy-studie wordt de meerwaarde van ivosidenib als tweede- of derdelijnsbehandeling bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd, IDH1 R132-gemuteerd cholangiocarcinoom onderzocht.^{5,6}

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland kan als tweedelijnsbehandeling van het cholangiocarcinoom gekozen worden voor mFOLFOX6. Vanwege de zeer beperkte meerwaarde van deze behandeling wordt meestal gekozen voor best supportive care. In de ClarIDHy-studie waren 1 of 2 eerdere behandellijnen toegestaan. Daarmee is de placebogroep van de ClarIDHy-studie vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De ClarIDHy-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie, uitgevoerd in 49 centra in 6 landen (Frankrijk, Italië, Zuid-Korea, Spanje, Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten). Inclusiecriteria waren: een leeftijd van 18 jaar of ouder; histologisch bewezen irresectabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de galwegen met een IDH1-mutatie; een levensverwachting van meer dan 3 maanden; en een ECOG-performancestatus van 0 of 1. Patiënten moesten minimaal 1 en maximaal 2 eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder gemcitabine of fluorouracilbevattende chemotherapie.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd, waarbij gestratificeerd werd voor het aantal eerdere behandellijnen (1 of 2). De behandeling bestond uit ivosidenib eenmaal daags 500 mg continu per os of placebo, en werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. Radiologische evaluatie (middels CT- of MRI-scan) vond plaats elke 6 weken tot aan week 48 en elke 8 weken daarna. Cross-over van placebo naar ivosidenib was toegestaan bij lokaal vastgestelde radiologische ziekteprogressie. Data over vervolghandelingen na progressie op ivosidenib zijn niet verzameld.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije over- →

Palliatief (overleving controlegroep \leq 12 maanden), effectiviteit <ul style="list-style-type: none"> • primair eindpunt • secundair eindpunt • mediane follow-upduur • winst OS > 12 weken en HR < 0,70 	PFS OS niet vermeld voor OS 10,3 vs 7,5 maanden HR: 0,79 (95%-BI: 0,56-1,12); $p = 0,09$		-
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen <ul style="list-style-type: none"> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen 	<i>ivosidenibgroep</i> 0% 50% ? ? 7%	<i>placebogroep</i> 0% 37% ? ? 10%	+ + +
Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> • kwaliteit-van-levenanalyse 	behoud van fysiek functioneren, minder pijn ivosidenib versus placebo		+
Impact van behandeling <ul style="list-style-type: none"> • behandellast 	acceptabele behandellast		+
Bewijskracht	fase III-studie		
Medicijnkosten <ul style="list-style-type: none"> • kosten per 28 dagen • mediane behandelduur • totale behandelkosten 	? 2,8 maanden ?		

Resultaten van de ClarIDHy-studie afgezet tegen de PASKWIL2023 criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de placebogroep \leq 12 maanden.

leving (PFS) middels centrale beoordeling vastgesteld. Totale overleving (OS) was een secundair eindpunt. Kwaliteit van leven werd onderzocht middels vragenlijsten (onder andere de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire [QLQ] 30* en *EORTC QLQ-BIL21*). Drie specifieke onderdelen van deze vragenlijsten waren vooraf in het statistisch plan meegenomen, namelijk fysiek functioneren, pijn en eetlust.

In het ontwerp van de studie waren 186 patiënten en 131 events nodig om met 96 procent power en een eenzijdige alfa van 0,025 een *hazard ratio* (HR) van 0,5 voor ziekteprogressie of overlijden vast te kunnen stellen. Voor het secundaire eindpunt OS (dat getest zou worden nadat statistische significantie voor PFS bereikt was) waren 150 sterfgevallen nodig om met 64 procent power en een eenzijdige alfa van 0,025 een HR van 0,67 voor OS vast te stellen (bij een geschatte mediane OS van 8 maanden in de placebogroep en 12 maanden in de ivosidenibgroep). Voor de primaire analyse van OS werd de *intention-to-treat*-populatie gebruikt zonder correctie voor een eventueel effect van cross-over van placebo naar ivosidenib. Vervolgens werd analyse van OS middels *rank preserving structural failure time*-analyse (RPSFT) verricht om te corrigeren voor cross-over. Bij een RPSFT-analyse wordt door middel van een schatting van de OS van patiënten in de placebogroep die het experimentele middel niet ontvangen hebben, de OS gecorrigeerd voor cross-over van placebo naar het onderzochte middel. Uitgangspunten hierbij zijn dat het effect van de behandeling hetzelfde is onafhankelijk van wanneer de behandeling gestart wordt, dat patiënten in beide studiegroepen gelijke kans hebben om het experimentele middel te verkrijgen en dat er reeds een bewezen overlevingsvoordeel is voor het experimentele middel voor de onderzochte indicatie.⁷

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen februari 2017 en maart 2019 werden 187 patiënten geïncludeerd, 126 patiënten in de ivosidenibgroep en 61 patiënten in de placebogroep. De uitgangskarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was rond de 62 jaar; ongeveer 37 procent was man; 38 procent had een ECOG-performancescore van 0; in 93 procent betrof het gemetastaseerde ziekte; en 47 procent van de patiënten had 2 eerdere behandelingslijnen gehad. De meest voorkomende IDH1-mutatie betrof de

R132C variant (70 procent van de patiënten). In de placebogroep werden 43 patiënten (70 procent) behandeld met ivosidenib na ziekteprogressie of deblinderen van de studie. Het primaire eindpunt PFS werd gerapporteerd na een mediane follow-upduur van 6,9 maanden.⁵ Ten tijde van deze analyse hadden 126 PFS-events plaatsgevonden, 76 in de ivosidenibgroep en 50 in de placebogroep. De mediane PFS was significant langer in de ivosidenibgroep: 2,7 maanden (95%-BI: 1,6-4,2) vergeleken met 1,4 maanden in de placebogroep (95%-BI: 1,4-1,6) met een HR van 0,37 (95%-BI: 0,25-0,54).

De OS werd ruim een jaar later gepubliceerd, waarbij de mediane follow-upduur ten tijde van deze analyse niet is vermeld.⁶ Na 150 OS-events (100 in de ivosidenib groep en 50 in de placebogroep), bedroeg de mediane OS 10,3 maanden (95%-BI: 7,8-12,4) voor de ivosidenibgroep en 7,5 maanden (95%-BI: 4,8-11,1) voor de placebogroep (HR: 0,79 [95%-BI: 0,56-1,12]; $p = 0,09$).

Subgroepanalyses waren niet vooraf vastgesteld en werden beïnvloed door het cross-over effect en kleine aantallen patiënten in de subgroepen. De mediane behandelduur was 2,8 maanden in de ivosidenibgroep en 1,6 maanden in de placebogroep (na cross-over). Bijwerkingen van graad 3 of hoger werden gerapporteerd in 62 (50 procent) van de 123 patiënten in de ivosidenibgroep en 22 (37 procent) van de 59 patiënten in de placebogroep. In de ivosidenibgroep waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger ascites (7 procent), anemie (3 procent), hyperbilirubinemie (6 procent) en hyponatriëmie (5 procent). 3 patiënten (2 procent) hadden een ivosidenibgerelateerde ernstige bijwerking (hyperbilirubinemie, QT-tijd verlenging en pleuravocht). In de ivosidenibgroep stopten 9 patiënten (7 procent) de behandeling vanwege bijwerkingen.

Kwaliteit-van-levenanalyse liet op dag 1 van cyclus 3 een verandering in fysiek functioneren ten opzichte van baseline zien van -0,2 (SE 1,9) voor de ivosidenibgroep en -12,6 (SE 3,9) voor de placebogroep (verschil tussen beide groepen 12,3 [95%-BI: 3,9-20,8]; 2-zijdige $p = 0,04$). Het verschil in QLQ-C3-pijnscore op dag 1 van cyclus 2 was 10,4 ten nadele van de placebogroep (95%-BI: -20,2 tot -0,5; 2-zijdige $p = 0,04$).

5. Discussie

In deze gerandomiseerde fase III-studie met tweede- of derde-lijnsbehandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom resulteerde behandeling met ivosidenib in een mediane OS van 10,3 maanden in de ivosidenibgroep in ver-

gelijking tot 7,5 maanden in de placebogroep (HR: 0,79, $p = 0,09$). Dit verschil is niet statistisch significant en deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de placebogroep 12 maanden of korter is.

Een belangrijke beperking van deze studie was de cross-over van placebo naar ivosidenib. De hiervoor uitgevoerde RPFST-analyse toont een mediane OS van 5,1 maanden in de placebogroep versus 10,3 maanden in de ivosidenibgroep (HR: 0,49). Het is echter zeer discutabel of in deze situatie cross-over en correctie hiervoor middels de RPFST-analyse toepasbaar is. Cross-over is verdedigbaar als een experimentele behandeling bewezen zinvol in latere lijn is, of als de experimentele behandeling al standaard-behandeling in latere lijn is. Dat is voor ivosidenib bij het cholangiocarcinoom niet het geval, er is slechts een fase I-dosis-escalatiestudie bekend. De aanname dat het effect van ivosidenib hetzelfde is wanneer het in de placebogroep gestart wordt na progressie, ten opzichte van starten direct na randomisatie in de ivosidenibgroep, is niet zeker. Ook de aanname dat het enige verschil tussen beide groepen de experimentele behandeling is, staat niet vast. Zo is niet beschreven welke patiënten uit de placebogroep overgingen op behandeling met ivosidenib en zijn vervolghandelingen na progressie in de ivosidenibgroep niet beschreven. Ook zijn niet alle patiënten in de placebogroep voor hun overlijden toegekomen aan cross-over naar ivosidenib. In de ClarIDHy-studie had ongeveer 50 procent van de patiënten 2 eerdere behandellijnen gehad. In Nederland wordt vaak afgezien van tweedelijnsbehandeling met bijvoorbeeld mFOLFOX6, vanwege de zeer beperkte meerwaarde hiervan. Subgroepanalyse van de groep patiënten die slechts 1 eerdere behandellijn had gehad liet geen verschil in OS zien ten opzichte van de subgroep van patiënten die 2 eerdere behandellijnen had gehad. Deze analyse is echter beperkt door de relatief kleine aantallen patiënten en was niet vooraf in het statistisch plan gedefinieerd. Bijwerkingen van ivosidenib waren zoals te verwachten en hanteerbaar. In de ivosidenibgroep staakte 7 procent de behandeling in verband met bijwerkingen. De kwaliteit-van-levenanalyse liet een gunstig effect van ivosidenib zien.

6. Kosten

Er is in Nederland nog geen prijs vastgesteld voor ivosidenib waardoor de totale kosten van de behandeling niet kunnen worden berekend.

7. Conclusie

In de hier besproken ClarIDHy-studie wordt bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd, IDH-R132 gemuteerd cholangiocarcinoom een mediane OS van 10,3 maanden versus 7,5 maanden gezien bij tweede- of derdelijnsbehandeling met ivosidenib versus placebo (HR: 0,79, $p = 0,09$). Dit verschil is niet statistisch significant. Aan de voorwaarden voor correcte toepassing van correctie van de OS voor cross-over middels een RPFST-analyse wordt niet voldaan. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de placebogroep 12 maanden of korter is. ←

Referenties

- ¹ Nederlandse Kankerregistratie (nkr-cijfers.iknl.nl).
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Cisplatin en gemcitabine bij het irresectabel of gemetastaseerd cholangiocarcinoom. *Med Oncol* 2010;5:33-6.
- ³ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). mMFOLFOX6 als tweedelijnsbehandeling voor het lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom of galblaascarcinoom. *Med Oncol* 2021;7:35-8.
- ⁴ Lowery, MA, Burris 3rd HA, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(9):711-20.
- ⁵ 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.
- ⁶ Andrew X. Zhu, Teresa Macarulla, Milind M. Javle 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):1669-77.
- ⁷ Prasad V, Kim MS, Haslam A. Cross-sectional analysis characterizing the use of rank preserving structural failure time in oncology studies: changes to hazard ratio and frequency of inappropriate use. *Trials* 2023;24(1):373.