

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de pacientes com colangiocarcinoma mutante IDH1 R132 tratados com ivosidenibe

Systematic review of randomized clinical trials of patients with IDH1 R132-mutant cholangiocarcinoma treated with ivosidenib.

Ricardo dos Santos Simões¹; Aline Frossard Ribeiro Bortoluzzi²; Janaina Cardoso Nunes Marinho²; Julia Simões Correa Galendi²

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unimed do Brasil, Unimed do Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor Correspondente:
Ricardo dos Santos Simões.
E-mail: ricardo.simoes@hc.fm.usp.br

Como citar:
Simões RS, Bortoluzzi AFR, Marinho JCN, Galendi JSC. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de pacientes com colangiocarcinoma mutante IDH1 R132 tratados com ivosidenibe. J Assist Farmac Farmacoec (JAFF) [Internet]. 2026;11. Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/>

Recebido em: 19/03/2025

Aceito para publicação em: 30/01/2026

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do ivosidenibe como monoterapia no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, portadores da mutação IDH1 R132, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. **Método:** A busca por evidências foi realizada nas bases de dados eletrônicas Medline via PubMed, Embase, Cochrane e Lilacs, para identificar ensaios clínicos randomizados. Os desfechos analisados incluíram sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), qualidade de vida e eventos adversos. Dois investigadores conduziram a busca, seleção dos estudos, extração de dados e avaliação da qualidade e do risco de viés utilizando a ferramenta Cochrane RoB2. A certeza das evidências foi analisada com o suporte da ferramenta GRADE.

Resultados: Foram incluídas duas publicações derivadas do mesmo ensaio clínico randomizado pivotal, identificado como ClarIDHy. A mediana de SLP foi de 2,7 meses nos pacientes tratados com ivosidenibe, comparado a 1,4 meses naqueles que receberam placebo (HR = 0,37; IC95%: 0,25 a 0,54). As taxas de SLP em seis e doze meses foram de 32% e 22%, respectivamente. A análise final de SG indicou um benefício do ivosidenibe em comparação ao placebo. De modo geral, o perfil de segurança do ivosidenibe foi favorável, sendo náusea, diarreia e fadiga os eventos adversos mais comumente relatados em ambos os grupos. **Conclusão:** Em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático portadores da mutação IDH1, o ivosidenibe desponta como alternativa terapêutica viável; entretanto, essa conclusão deve ser interpretada com cautela, uma vez que está fundamentada principalmente nos resultados de dois estudos derivados de único ensaio clínico pivotal, o que limita a robustez da evidência disponível.

Palavras-chave: Colangiocarcinoma; Neoplasia de Ducto Biliar; Colangiocarcinoma Intra-hepático; Colangiocarcinoma Extra-hepático; Ivosidenibe.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of ivosidenib as a monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring the IDH1 R132 mutation, previously treated with at least one line of systemic therapy. **Method:** The evidence search was conducted in electronic databases Medline via PubMed, Embase, Cochrane and Lilacs, with a cutoff date of December 2024, to identify randomized clinical trials. Analyzed outcomes included progression-free survival (PFS), overall survival (OS), quality of life, and adverse events. Two investigators performed the search, study selection, data extraction, and assessed quality and risk of bias using the Cochrane RoB2 tool. The certainty of evidence was analyzed with the support of the GRADE tool. **Results:** Two publications derived from the same pivotal randomized clinical trial, identified as ClarIDHy, were included. The median PFS was 2.7 months in patients treated with ivosidenib, compared to 1.4 months in those who received a placebo (HR = 0.37; 95%CI: 0.25 to 0.54). The six- and 12-month PFS rates were 32% and 22%, respectively. The final OS analysis indicated a benefit of ivosidenib compared to placebo. Overall, the safety profile of ivosidenib was favorable, with nausea, diarrhea, and fatigue being the most commonly reported adverse events in both groups. **Conclusion:** In patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring the IDH1 mutation, ivosidenib emerges as a viable therapeutic option; however, this conclusion should be interpreted with caution, as it is primarily based on two publications derived from a single pivotal clinical trial, which limits the robustness of the available evidence.

Keywords: Cholangiocarcinoma; Bile Duct Neoplasm; Intrahepatic Cholangiocarcinoma; Extrahepatic Cholangiocarcinoma; Ivosidenib.

Introdução

O colangiocarcinoma (CCA) é forma agressiva e rara de câncer epitelial dos ductos biliares. Pode se originar de qualquer local ao longo da árvore biliar.¹ Anatomicamente, pode ser classificado em categorias de acordo com a sua topografia podendo ser intra-hepático, surgindo do trato biliar intra-hepático no parênquima hepático, ou extra-hepático. Em países ocidentais é relatada incidência anual de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes.² No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não informa estatística oficial sobre a incidência do câncer do trato biliar, contudo, para o câncer de fígado, o risco estimado para o triênio 2023 – 2025, é de 4,9 casos para 100.000 habitantes.³

Cada subtipo apresenta características distintas podendo exigir abordagens terapêuticas específicas. O tratamento do CCA depende da localização anatômica do tumor, estágio da doença e condições clínicas do paciente. Dentre as opções terapêuticas destacam-se a ressecção cirúrgica, que oferece a única chance potencial de cura do CCA e as terapias sistêmicas adjuvantes como a radioterapia, quimioterapia e mais recentemente a terapia-alvo. Todavia, em virtude da natureza agressiva e ao diagnóstico frequentemente tardio, muitos pacientes apresentam tumores avançados no momento do diagnóstico, o que limita as opções de tratamento tornando o prognóstico menos favorável.⁴

O advento do sequenciamento genômico e, por conseguinte o conhecimento do perfil molecular dos tumores levou a uma melhor compreensão e identificação de alterações genômicas potencialmente tratáveis em pacientes com CCA, sendo que uma dessas mutações ocorre no gene chamado IDH1 (isocitrato desidrogenase 1), alteração que ocorre principalmente no subtipo intra-hepático de CCA, onde foram detectadas em cerca de 14% dos pacientes.^{5,6}

Objetivo

Avaliar a eficácia e a segurança do ivosidenibe como monoterapia no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, portadores da mutação IDH1 R132, e

que já tenham recebido, no mínimo, uma linha anterior de tratamento sistêmico para a doença.

Metodologia

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com a lista de verificação contida no PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses e se encontra registrada no PROSPERO.⁷

Bases de informação consultadas

As bases eletrônicas consultadas foram Medline via PubMed, Embase, Cochrane e Lilacs. Adicionalmente, procedeu-se à busca manual das referências das revisões relevantes sobre o tema e dos estudos incluídos, bem como à investigação da literatura cinzenta, mediante consulta à base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov e ao motor de busca Google Scholar. As consultas foram finalizadas em 15 de dezembro de 2024. Na Tabela 1, podemos verificar as bases de informação consultadas, descritores utilizados e estratégias de busca elaboradas seguindo os critérios de elegibilidade.

Crítérios de elegibilidade

Não se fez restrição quanto ao idioma ou data da publicação. Como critérios de inclusão, foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) fase III cujo texto na íntegra pode ser recuperado e nos quais era analisado o uso do medicamento ivosidenibe no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os estudos com delineamentos metodológicos incompatíveis com os critérios de inclusão, tais como aqueles sem grupo controle ou que não utilizaram placebo como comparador, além de investigações baseadas em dados preliminares ou cujos resultados não foram passíveis de verificação.

Tabela 1. Bases de informação consultadas, descritores e estratégias de busca**Medline via PubMed**

#1: (Cholangiocarcinoma* OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Carcinoma, Cholangiocellular OR Carcinomas, Cholangiocellular OR Cholangiocellular Carcinomas OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas OR Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Biliary tract cancers OR Perihilar cholangiocarcinoma OR Distal cholangiocarcinoma OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct) n=55.297

#2: (Ivosidenib OR N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide OR AG-120 OR AG120 OR Tibsovo OR Isocitrate Dehydrogenase* OR Pyridines) n=347.946

Estratégia 1: #1 AND #2: n=553

Embase

#1: ('bile duct adenocarcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma of the bile duct' OR 'cholangioadenocarcinoma' OR 'choledochal adenocarcinoma' OR 'bile duct adenocarcinoma' OR 'bile tract carcinoma' OR 'biliary carcinoma' OR 'biliary duct carcinoma' OR 'biliary tract carcinoma' OR 'carcinoma of bile duct' OR 'carcinoma of the biliary tract' OR 'cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocellular carcinoma' OR 'cholangiolar carcinoma' OR 'gall duct carcinoma' OR 'malignant cholangioma' OR 'bile duct carcinoma' OR 'biliary cancer' OR 'biliary carcinogenesis' OR 'biliary malignancies' OR 'biliary malignancy' OR 'biliary system cancer' OR 'cancer of the biliary system' OR 'cancer of the biliary tract' OR 'malignancies of the biliary tract' OR 'malignancy of the biliary tract' OR 'malignant tumor of biliary tract' OR 'biliary tract cancer') n=53.448

#2: (Ivosidenib OR '1 (4 cyano 2 pyridinyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridinyl) glycineamide' OR '1 (4 cyano 2 pyridyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridyl) glycineamide' OR '1 (4 cyanopyridin 2 yl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoropyridin 3 yl) glycineamide' OR 'ag 120' OR 'ag120' OR 'cs 3010' OR 'cs3010' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridyl) n (5 fluoro 3 pyridyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyanopyridin 2 yl) n (5 fluoropyridin 3 yl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxamide' OR 's 95031' OR 's95031' OR 'tibsovo' OR 'tidhesco' OR 'tuoshuwo' OR 'ivosidenib' OR 'IDH inhibitor' OR 'isocitrate dehydrogenase inhibitor') n=2.831

Estratégia 1: #1 AND #2: n=383

Central Cochrane

Cholangiocarcinoma* AND (Ivosidenib OR Isocitrate Dehydrogenase*) n=26

ClinicalTrials.gov

Cholangiocarcinoma AND Ivosidenib n=8

Lilacs

Cholangiocarcinoma AND Ivosidenib n=0

Fonte: Elaborado pelos autores.

Identificação dos estudos

Dois pesquisadores (R.S.S. e J.C.N.M.) elaboraram as estratégias de busca e avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos dos estudos potencialmente elegíveis por meio da ferramenta RAYYAN. Os textos completos de quaisquer artigos potencialmente relevantes foram obtidos e revisados de forma independente pelos mesmos autores, que aplicaram os critérios de elegibilidade que haviam sido decididos a priori. As discrepâncias foram discutidas pelos dois revisores até que um acordo fosse alcançado. As discrepâncias restantes foram resolvidas em uma decisão de consenso com um terceiro revisor (J.S.C.G.).

Tipos de medidas (resposta ao tratamento)

A eficácia do tratamento do paciente com diagnóstico de CCA localmente avançado ou metastático com mIDH1 que receberam pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica é avaliada de acordo com o tipo de resposta:

- Sobrevida livre de progressão (SLP);
- Sobrevida global (SG);
- Taxa de resposta objetiva;
- Duração e tempo de resposta;
- Qualidade de vida;
- Eventos adversos.

Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2). Alto risco, baixo risco e alguma preocupação foram avaliados com base em cinco domínios que tratam do processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, medição do resultado e seleção do resultado relatado.

Classificação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência referente à eficácia das intervenções sobre os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida foi avaliada de acordo com as recomendações

contidas no GRADE - Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.⁸ Foram avaliados os seguintes domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Por se tratar de uma doença grave, foram considerados clinicamente significativos quaisquer ganhos de SG e de SLP. Foram considerados clinicamente significativos ganhos de qualidade de vida mensurados com 10 pontos ou mais na escala.

Análise estatística

A redução do risco absoluto (RRA) e o número necessário para tratar (NNT) foram estimados por meio da ferramenta *online* StatPages (<https://statpages.info>). Para todas as estimativas, calcularam-se os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Resultados

Após submeter as estratégias de busca às bases de informação eletrônica consultadas, um total de 974 citações foram identificadas. A partir da condução do processo de triagem do título e resumo, foram recuperados 17 estudos potencialmente relevantes, sendo que destes apenas dois foram selecionados para revisão do texto completo e inclusão nesta revisão (Fluxograma). O principal fator que determinou a exclusão dos trabalhos foram artigos que não atenderam aos critérios de seleção relacionados à dúvida clínica.

Principais características do estudo incluído

Duas publicações foram incluídas e reportaram os resultados referentes ao estudo pivotal, conhecido como ClarIDHy (NCT02989857), que foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego de fase III, no qual pacientes com diagnóstico de CCA localmente avançado ou metastático com mIDH1, tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica foram randomizados para receber ivosidenibe em monoterapia ou placebo.^{9,10} O estudo tinha como objetivo principal a avaliação da SLP. Neste ensaio, os pacientes elegíveis apresentavam idade ≥ 18 anos, tinham doença mensurável, conforme definido pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST

versão 1.1), progressão da doença documentada após pelo menos um e não mais do que dois regimes de tratamento sistêmico, incluindo pelo menos uma quimioterapia contendo gencitabina ou outro à base de fluorouracil e status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG de 0 ou 1. O tratamento foi administrado até a ocorrência de toxicidade intolerável ou progressão da doença. Pacientes que haviam sido randomizados para o braço placebo e que continuaram a atender aos critérios de elegibilidade ao final do tratamento tiveram a oportunidade de passar para o braço investigacional e receber ivosidenibe (um total de 70% dos pacientes que receberam placebo passou para ivosidenibe após a progressão da doença). As características dos pacientes eram semelhantes em ambos os grupos. A maioria (93%) apresentava doença em estágio IV e n=88 pacientes (47%) falharam em duas linhas anteriores de terapia. A localização primária do tumor foi intra-hepática em 91% dos casos. Entre as variantes IDH1, a grande maioria dos pacientes (70%) apresentava mutação R132C.

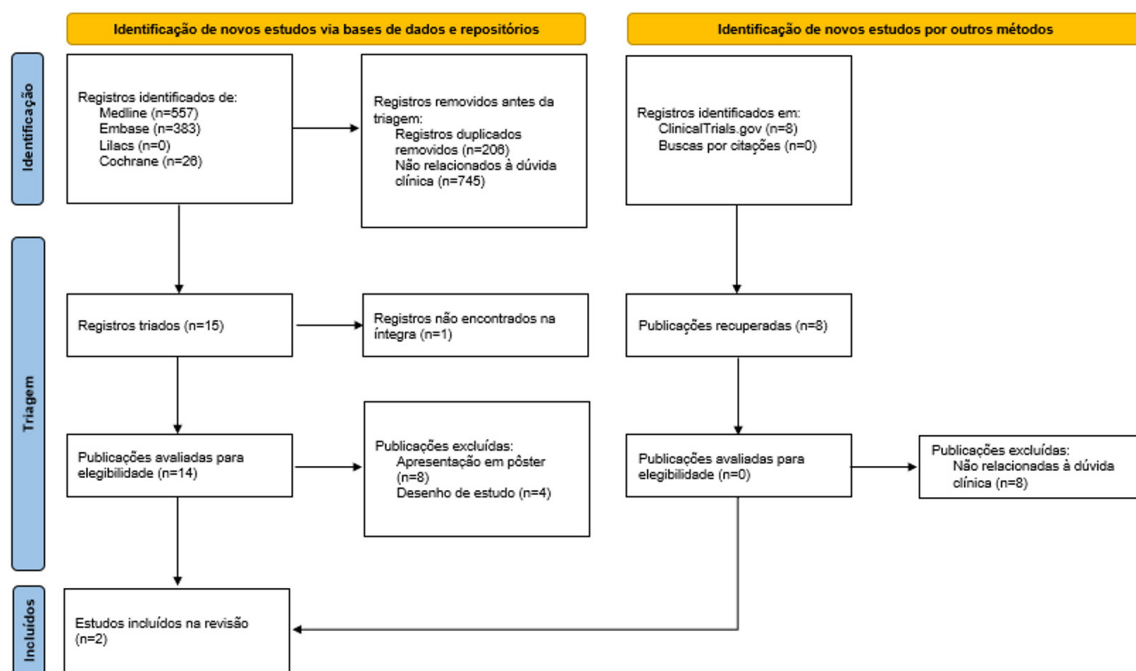
Com um tamanho de amostra planejado de n=186 pacientes randomizados na proporção de 2:1 para tratamento com ivosidenibe e placebo, e com 131 eventos de SLP, o estudo teve 96% de poder para detectar uma razão de risco de 0,5. Em re-

lação ao crossover, o método de tempo de falha estrutural de preservação de classificação, conhecido como RPSFT - *rank-preserving structural failure time*, foi usado para reconstruir a curva de sobrevivência (análise exploratória pré-especificada) para pacientes que receberam placebo como se o crossover nunca tivesse ocorrido. O método RPSFT é baseado em uma suposição de tratamento comum: o efeito do tratamento com ivosidenibe é o mesmo para todos os indivíduos, independentemente de quando o tratamento é recebido.

Sobrevida livre de progressão

No momento da análise, 126 eventos de SLP foram observados. Com um acompanhamento mediano de 6,9 meses, o estudo demonstrou melhora na SLP entre pacientes randomizados para o tratamento com ivosidenibe, sendo verificada uma razão de risco (HR) de 0,37 (IC95%: 0,25 a 0,54; $p < 0,0001$). A SLP mediana estimada foi de 2,7 meses (IC95%: 1,6 a 4,2) no braço do ivosidenibe *versus* 1,4 meses (IC95%: 1,4 a 1,6) no braço do placebo.⁹ Subgrupo de pacientes apresentou controle prolongado da doença, com taxa de SLP de 12 meses observado em 22% dos pacientes tratados com ivosidenibe *versus* 0% no grupo placebo.

Fluxograma. Processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores.

Sobrevida global

A SG mediana foi de 10,8 meses (IC95%: 7,7 a 17,6) no braço ivosidenibe em comparação com 9,7 meses (IC95%: 4,8 a 12,1) no braço placebo (HR=0,69 [IC95%: 0,44 a 1,1]; $p=0,06$).⁹ Com base na ocorrência de 150 eventos, a estimativa para a SG mediana foi maior entre pacientes tratados com ivosidenibe (10,3 meses versus 7,5 meses para pacientes tratados com ivosidenibe e placebo, respectivamente, todavia sem diferença entre os grupos (HR=0,79 com IC95%: 0,56 a 1,12).¹⁰ No entanto, após o ajuste para o efeito do crossover, observou-se que a sobrevida média no grupo placebo foi reduzida para 5,1 meses, revelando diferença na sobrevida global média entre os dois braços de tratamento.¹⁰

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva para o grupo tratado com ivosidenibe foi de 2%, compreendendo a ocorrência de três respostas parciais frente à ausência de resposta entre pacientes do grupo placebo (RRA= -0,33 com IC95%: -0,33 a 0,36). Um total de $n=63$ pacientes tratados com ivosidenibe mantiveram a doença estável em detrimento a $n=17$ pacientes que haviam sido randomizados para o grupo placebo (RRA= -0,2 com IC95%: -0,3 a -0,06 e NNT=4 [IC95%: 3 a 16]).

Qualidade de vida

No início do estudo, 113 pacientes (91%) no grupo ivosidenibe e 52 pacientes (85%) no grupo placebo completaram a avaliação EORTC QLQ-C30, enquanto 107 e 51 pacientes completaram a avaliação QLQ-BIL21, respectivamente. No segundo ciclo, as pontuações de mudança da linha de base do EORTC QLQ-C30 estavam disponíveis para 62 pacientes (55%) de 113 no grupo ivosidenibe e para 20 pacientes (38%) de 52 no grupo placebo. As pontuações de mudança do EORTC QLQ-BIL21 da linha de base estavam disponíveis para 60 pacientes (56%) de 107 no grupo ivosidenibe e para 19 pacientes (37%) de 51 no grupo placebo. A redução na linha de base no segundo ciclo na subescala de

funcionamento físico do EORTC QLQ-C30 foi menor entre os pacientes tratados com ivosidenibe. As mudanças da linha de base nas subescalas de dor e perda de apetite não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Eventos adversos

A avaliação de segurança foi baseada na análise de 182 pacientes que receberam pelo menos uma dose de ivosidenibe ($n=123$) ou placebo ($n=59$). Dados comparativos de segurança em pacientes randomizados para o braço placebo são incluídos apenas da parte placebo do estudo (a análise excluiu dados desses pacientes no momento do cruzamento para ivosidenibe). Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comumente observados foram fadiga/astenia (26% no grupo ivosidenibe versus 15% no grupo placebo), náusea (36% versus 27%), diarreia (33% versus 17%), dor abdominal, tosse, anemia e neuropatia periférica. A incidência de eventos adversos que levaram à morte durante o tratamento foi de 4,9% no braço do ivosidenibe e 0% no braço do placebo, sendo que a maioria das mortes no braço do ivosidenibe foi atribuída à doença progressiva.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés geral foi considerado como baixo risco para os desfechos SLP e SG. Por outro lado, para o desfecho qualidade de vida, foi considerado como alto risco de viés, sobretudo devido aos dados faltantes e desvio da intervenção pretendida (Quadro 1).

Avaliação da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é apresentada na Tabela 2 para os desfechos SLP, SG e qualidade de vida. Foi classificada como alta para os desfechos SLP e SG. Por outro lado, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para o desfecho qualidade de vida, principalmente em razão da perda de seguimento de uma proporção significativa da amostra.

Quadro 1. Avaliação do risco de viés

Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Ivosidenibe	Placebo	Sobrevida livre de progressão							Baixo risco de viés
Ivosidenibe	Placebo	Sobrevida global							Algumas preocupações
Ivosidenibe	Placebo	Qualidade de vida							Alto risco
									D1 Processo de randomização
									D2 Desvio da intervenção pretendida
									D3 Dados faltantes
									D4 Mensuração do desfecho
									D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Ivosidenibe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Ivosidenibe
Sobrevida livre de progressão (seguimento: 6 meses)											
185 (1 ECR)	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	61 participantes	124 participantes	HR 0.37 (0.25 para 0.54) [Progressão livre de doença] 1 por 1.000 ^b	Alto	
										76 mais por 1.000 (de 23 mais a 176 mais)	
Sobrevida Global (seguimento: 6 meses)											
185 (1 ECR)	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	61 participantes	124 participantes	HR 0.46 (0.28 para 0.75) [Sobrevida Global] 5 por 1.000 ^c	Alto	
										84 mais por 1.000 (de 14 mais a 225 mais)	
Qualidade de vida (seguimento: 1 meses; avaliado com: EORTC QLQ-C30; Escala de: 0 para 100)											
82 (1 ECR)	grave ^d	não grave ^a	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,d,e}	20	62	-	20	MD 9.8 pontos mais alto (2.8 mais alto para 16.7 mais alto)

CI: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; MD: diferença média

Fonte: Elaborado pelos autores.

Discussão

O mecanismo de ação do ivosidenibe envolve a inibição reversível da atividade enzimática da proteína resultante da mutação no gene IDH1, que tem atividade neomórfica e, consequentemente, determina a redução da concentração intracelular de 2-hidroxiglutarato, que atua como um oncometabólito cujo acúmulo leva a várias alterações epigenéticas. O efeito clínico e a segurança do ivosidenibe foram avaliados em um estudo de fase I (NCT02073994)

que incluiu 73 pacientes diagnosticados com CCA com mutação IDH1. Neste estudo, o ivosidenibe foi administrado em doses variando de 200 a 1200mg/dia sem toxicidades limitantes da dose, sendo verificado que o tempo médio para progressão da doença para a dose de 500mg/dia foi de 3,8 meses; com taxas de sobrevida livre de progressão de seis e 12 meses de 40,1% e 21,8%, respectivamente.¹¹ Os resultados deste estudo apoiaram o desenvolvimento do ensaio clínico randomizado multicêntrico de fase III, conhecido como ClarIDHy, que constatou que o ivosi-

denibe possibilitou aumento médio da sobrevida livre de progressão em 1,3 meses em comparação ao placebo (2,7 meses versus 1,4 meses para pacientes tratados com ivosidenibe e placebo, respectivamente), além da redução de 63% no risco de progressão da doença em comparação ao braço que recebeu o placebo. As taxas de SLP de 6 e 12 meses foram de 32% e 22%, respectivamente, sendo que nenhum dos pacientes no braço placebo atingiu SLP em seis meses.^{9,10} A sobrevida global entre pacientes tratados com ivosidenibe não atingiu significância estatística em comparação àqueles que receberam placebo (10,3 meses versus 7,5 meses; $p=0,09$). Esta observação foi atribuída principalmente a eventos relacionados ao *crossover* entre pacientes originalmente designados para o grupo placebo. Contudo, após o ajuste para este evento, a SG média no grupo placebo foi reduzida para 5,1 meses, revelando diferença na sobrevida média entre os dois braços de tratamento ($p<0,001$).¹⁰

Neste ponto, é importante discutir o método RPSFT, utilizado para estimar a diferença na sobrevida global entre os grupos no estudo, caso o *crossover* não tivesse ocorrido. Esse método se baseia na suposição principal do “efeito comum do tratamento”, o que implica que os tempos de sobrevida são independentes do grupo de tratamento e requer, pelo menos aproximadamente, que o efeito do tratamento seja igual para todos os pacientes, independentemente do momento em que o tratamento seja administrado. Apesar disso, é relevante considerar que, se o paciente realizar o *crossover* após a progressão da doença, o benefício obtido com o tratamento pode não ser equivalente ao benefício dos pacientes que haviam sido randomizados inicialmente para o grupo experimental. Dessa forma, existe um potencial risco de viés.

Importante destacar ainda, o perfil de segurança favorável observado com o uso do ivosidenibe o que o torna uma opção terapêutica para pacientes que já haviam sido tratados com terapia sistêmica. Foi possível verificar que apenas 7% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau ≥ 3 . De maneira geral, a baixa incidência de eventos adversos e a redução das descontinuações devido à toxicidade, associadas a um declínio significativamente menor na qualidade de vida relacionada à saúde no grupo que recebeu ivosidenibe, contribuem para uma me-

lhor adesão ao tratamento.

Entre as limitações desta revisão, destaca-se o fato de que as evidências identificadas consistem em dois trabalhos derivados de um único ensaio clínico randomizado. À primeira vista, essa concentração de dados pode suscitar preocupações quanto à diversidade das fontes de evidência disponíveis e levantar a hipótese de potencial viés de publicação, uma vez que resultados favoráveis tendem a ser mais frequentemente relatados. No entanto, tal interpretação deve ser cuidadosamente contextualizada. A avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE indicou alta certeza, refletindo o rigor metodológico, o delineamento adequado e a consistência dos resultados do estudo pivotal. Ademais, no cenário de tecnologias inovadoras, é esperado que a base inicial de evidências seja fundamentada em um ensaio pivotal robusto, o que, por si só, não compromete a solidez das conclusões quando os critérios metodológicos são rigorosamente atendidos. Dessa forma, embora a limitação relacionada à origem única das evidências deva ser reconhecida, ela não invalida nem fragiliza substancialmente os achados apresentados nesta revisão. Destaca-se, ainda, que a taxa de resposta objetiva, definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo, numericamente baixa, é o principal ponto crítico, o que impede o ivosidenibe de ser considerado o melhor candidato para redução tumoral (2% versus 0% para o ivosidenibe e placebo respectivamente sem diferença entre os grupos). Além disso, o benefício proporcionado pelo ivosidenibe pode não estar exclusivamente relacionado à resposta no RECIST, uma vez que evidências pré-clínicas e clínicas indicam que alterações histológicas, como a redução da quantidade de citoplasma e a diferenciação celular, também podem influenciar na sobrevida.¹² Outro aspecto a ser destacado refere-se ao desfecho “qualidade de vida”. Em nossa revisão, foi possível observar o elevado risco de viés associado a esse desfecho, principalmente devido aos dados ausentes para análise, o que pode ter gerado viés de atrito. Em nossa análise, não conseguimos determinar se o ganho na SLP ou SG esteve relacionado/associado a uma melhora na qualidade de vida ou se o aumento na SLP resultou em uma melhor qualidade de vida, com ou sem be-

nefício de sobrevida global. Esses são pontos fundamentais no tratamento do paciente com câncer, especialmente em casos com prognóstico reservado, particularmente quando se observam ganhos modestos ou mínimos na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global.

Outra limitação é a ausência de um grupo controle com quimioterapia padrão, o que dificulta a estimativa precisa do benefício real oferecido pelo ivosidenibe em pacientes elegíveis para cada tratamento de segunda linha. Vale ressaltar que a comparação entre ensaios não é confiável, devido às diferenças significativas na topografia do tumor primário.

Importante destacar, ainda, o inevitável desenvolvimento de resistência às terapias direcionadas, como no caso do ivosidenibe. Apesar dos dados sobre resistência adquirida no CCA serem limitados, casos de conversão de IDH1 R132C para IDH1 R132F e troca de isoformas para IDH2 mutante foram relatados.^{13,14}

Conclusões

Em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático localmente avançado ou metastático, previamente expostos a pelo menos uma linha de tratamento sistêmico, com expectativa de vida mínima de três meses, escore ECOG 0–1 e mutação IDH1 R132, o ivosidenibe configura-se como alternativa terapêutica viável. O estudo ClarIDHy demonstrou benefícios clínicos relevantes, incluindo melhora na sobrevida livre de progressão e ganho em sobrevida global, associados a um perfil de toxicidade relativamente favorável. Entretanto, tais resultados devem ser interpretados à luz das limitações inerentes à evidência disponível, uma vez que derivam essencialmente de um único ensaio clínico pivotal, o que reforça a necessidade de novos estudos para confirmar e expandir esses achados.

Contribuições dos Autores

Todos os autores tiveram participação na: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; Aprovação final da versão a ser publicada; Responsabilidade por todos os aspectos do texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Conflitos de interesse

Todos os autores declaram que são consultores e trabalham na Unimed do Brasil.

Financiamento

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unimed do Brasil, Unimed do Brasil

Declaração de Disponibilidade de dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Editor responsável

Lindemberg Assunção Costa

Referências

1. Harrison JM, Visser BC. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2024 Dec;104(6):1281-93.
2. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, La Vecchia C, Negri E. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2019 Jul;71(1):104-14.
3. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> - Consultado em janeiro de 2025.
4. Elias C, Rahman A, Mial-Anthony J, Packiaraj G, Crane A, Alshamery S, et al. Advancements in cholangiocarcinoma: evolving strategies for diagnosis, treatment, and palliation over three decades. *Chin Clin Oncol.* 2024 Oct;13(5):70.
5. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Aug;10(4):751-65.
6. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023 Mar;78(3):614-26.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.

8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
9. 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.
10. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, 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 Nov 1;7(11):1669-77.
11. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;4(9):711-20.
12. Aguado-Fraile E, Tassinari A, Ishii Y, Sigel C, Lowery MA, Goyal L, et al. Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma. *Future Oncol*. 2021 Jun;17(16):2057-74.
13. Harding JJ, Lowery MA, Shih AH, Schwartzman JM, Hou S, Famulare C, et al. Secondary IDH1 resistance mutations and oncogenic IDH2 mutations cause acquired resistance to ivosidenib in cholangiocarcinoma. *NPJ Precis Oncol*. 2022 Sep 2;6(1):61.

