

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/40/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pemigatinib (Pemazyre®) en el tratamiento del colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, en progresión tras al menos una línea de tratamiento

Fecha de publicación:¹

INTRODUCCIÓN

El sistema biliar está constituido por los conductos biliares, intra y extrahepáticos, y la vesícula biliar. Se consideran cánceres de vías biliares aquellos que se localizan en la zona comprendida desde los conductos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater (1). Se trata de tumores poco frecuentes pero cuyo pronóstico, clásicamente, ha sido malo a corto plazo, fundamentalmente debido a la combinación de dos factores: su diagnóstico suele producirse en fases tardías de la enfermedad al tratarse de una neoplasia clínicamente silenciosa, y suele localizarse en zonas de difícil resección quirúrgica, que hasta el momento es la única opción curativa de la que se dispone (2).

Concretamente, los colangiocarcinomas (CCAs) corresponden a un conjunto de tumores anatómicamente diferentes y genéticamente heterogéneos que aparecen a lo largo de los conductos biliares representando al 3% de todas las neoplasias digestivas y el 15% de los cánceres hepáticos. En función de su localización anatómica se clasifican en tres grupos: intrahepático (iCCA) y dentro de los extrahepáticos, perihiliar (pCCA) y distal (sCCA) (3) con una distribución relativa del 15%, 55%, y 25% respectivamente (4). Los iCCA representan el 10% de los cánceres hepáticos, haciéndolo el segundo tumor más frecuente en este órgano, tras el carcinoma hepatocelular. En la última década se ha observado un aumento en su incidencia (5), que se correlaciona con una mejora en las técnicas de diagnóstico (6) así como con el aumento de los factores de riesgos como la obesidad, cirrosis y hepatitis virales (7).

Los diferentes CCAs, no solo se diferencian en su localización, sino que además poseen diferentes características genéticas y, posiblemente, como consecuencia de estas, diferente pronóstico (8). Se trata de un tumor poco frecuente, del que en un estudio ha sido indicado con una incidencia estimada en España de 6,1

casos por 100.000 habitantes/año (9), y en otros trabajos se ha puesto de manifiesto una mortalidad anual de 2,8/100.000 habitantes (10). A pesar de los avances que se han logrado en el conocimiento fisiopatológico del mismo, el pronóstico de los pacientes no ha mejorado de manera sustancial en las últimas décadas con una supervivencia a los 5 años del 7-20% y con unas altas tasas de recurrencia tras la resección (11).

El tratamiento sistémico con la combinación quimioterapéutica de gemcitabina más cisplatino sigue siendo el estándar de tratamiento en los pacientes recién diagnosticados ofreciendo una mediana de supervivencia global (SG) inferior a 1 año (12), y las opciones en segunda línea son escasas con pobres resultados, donde el esquema FOLFOX es el empleado en la actualidad, con una mejoría en la mediana de supervivencia global (SG), frente al tratamiento de soporte sintomatológico inferior a 1 mes (13). Sin embargo, la identificación de marcadores moleculares parece estar ayudando a una prescripción personalizada en este tipo de tumores con el desarrollo de fármacos de acción dirigida y selectiva (14). Concretamente existe un subgrupo de colangiocarcinomas intrahepáticos que se caracteriza por las mutaciones en la familia FGFR, generalmente fusiones génicas de FGFR2. Las aberraciones genéticas de FGFR ocurren aproximadamente en un 10-16% de los CCAs y un 3% de los eCCA. Estas alteraciones se han denominado indistintamente traslocaciones, fusiones o reordenamientos. La historia natural del CCA con aberraciones en FGFR y su pronóstico están en discusión, no se conoce con certeza si los pacientes con reordenamiento o fusión de FGFR2 podrían tener un mejor pronóstico que los pacientes sin alteración genética de FGFR. Sobre este grupo de pacientes y basándose en los resultados del ensayo FIGHT-202, la EMA aprobó el inhibidor del FGFR pemigatinib en pacientes con colangiocarcinoma avanzado, previamente tratados con una terapia sistémica, y con reordenamientos del FGFR2, abriendo el camino a la terapia dirigida en esta enfermedad.

PEMIGATINIB (PEMAZYRE®)

Pemigatinib en monoterapia está indicado con autorización condicional para el tratamiento de adultos con

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 30 de junio de 2021.

colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con una fusión o reordenamiento del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que haya progresado, al menos, a una línea de terapia sistémica.

El pemigatinib se presenta en comprimidos de 13,5, 9 y 4,5 mg. Siendo la dosis recomendada de 13,5 mg (un comprimido 13,5 mg) en una toma diaria durante 14 días y descanso de 7 días (ciclos de 21 día (14+7)). Los comprimidos de pemigatinib no requieren de consideraciones dietéticas para su administración que interfieran con la absorción del mismo.

Antes de iniciarse el tratamiento con pemigatinib ha de confirmarse la presencia de fusión o reordenamiento FGFR 2.

Los pacientes en tratamiento con pemigatinib requieren de un control dietético en función de sus niveles plasmáticos de fosfato.

El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante el tratamiento pueden ser necesarias reducciones de dosis, la interrupción temporal del tratamiento o incluso la discontinuación del mismo debido a efectos adversos.

La dosis de los pacientes que están tomando 13,5 mg de pemigatinib una vez al día debe reducirse a 9 mg una vez al día y la dosis de los pacientes que están tomando 9 mg de pemigatinib una vez al día debe reducirse a 4,5 mg una vez al día

Farmacología

Pemigatinib es un inhibidor de la cinasa de FGFR1, 2 y 3 que inhibe la fosforilación y la señalización de FGFR y disminuye la viabilidad celular en las células que expresan alteraciones genéticas de FGFR, incluyendo mutaciones puntuales, amplificaciones y fusiones o reordenamientos.

En la parte de escalada de dosis de un estudio en curso de fase I/II en humanos [NCT02393248 (FIGHT 101)] en adultos con neoplasias malignas avanzadas, la dosis farmacológicamente activa de pemigatinib fue de 9 mg una vez al día y se estableció como dosis máxima 20 mg/día. Sobre los datos farmacodinámicos, farmacocinéticos y de seguridad, se determinó que la dosis para la fase II fuese de 13,5 mg una vez al día (15).

La presencia de alimentos no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de pemigatinib. La concentración plasmática máxima de pemigatinib fue a las 1,13 h y el estado estacionario se alcanza a los 4 días. La unión a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 90,6%. La principal vía de eliminación es la fecal 82,4% y el 12,6% de una dosis única oral de 11 mg de pemigatinib marcado radiactivamente se excreta en heces y la orina respectivamente. La semivida de eliminación fue de 15,4 h (16).

En aquellas circunstancias en las que sea necesario la coadministración de un inhibidor fuerte del CYP3A4, la dosis de 13,5 mg una vez al día que toman los pacientes debe reducirse a 9 mg/día y en aquellos que toman la dosis de 9 mg una vez al día, debe reducirse a una dosis de 4,5 mg/día.

Eficacia

Los datos de eficacia que soportan la autorización del pemigatinib proceden del ensayo pivotal (FIGHT-202), un estudio fase 2, multicéntrico, prospectivo abierto y de un solo brazo que evalúa la eficacia y la seguridad del fármaco en estos pacientes, cuya distribución en el ensayo se realizó en diferentes cohortes según el estado genómico FGF/FGFR del tejido neoplásico. La cohorte A incluyó a los pacientes con reordenamientos o fusiones en FGFR2. Puntualizar inicialmente que se empleó el término "translocación para describir las alteraciones genéticas de esta cohorte", pero ante un mayor conocimiento de estas alteraciones genéticas, la terminología ha evolucionado hacia "reordenamientos o fusiones", concepto que las describe con mayor precisión. La cohorte B incluye a los pacientes con otras alteraciones del FGF/FGFR, y la cohorte C pacientes sin alteraciones en el FGF/FGFR. Este último grupo estaba compuesto exclusivamente por población de EEUU.

Los pacientes incluidos tenían ≥ 18 años de edad, enfermedad medible por criterios RECIST v1.1., una esperanza de vida estimada superior a las 12 semanas, así como un estado funcional según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 , en progresión de la enfermedad tras, al menos, una línea de terapia sistémica previa con quimioterapia o inmunoterapia, con o sin radiación. Se excluyó a los pacientes que habían recibido una terapia previa con inhibidor selectivo de FGFR. Además, para entrar en los análisis debían haber recibido, al menos, una dosis de pemigatinib.

En relación con la afectación al sistema nervioso central (SNC) fueron incluidos pacientes con metástasis en el cerebro/SNC previamente tratadas y clínicamente estables y que hubiesen dejado de tomar corticosteroides durante ≥ 4 semanas. Fueron excluidos los pacientes con alteraciones analíticas en bilirrubina $\geq 1,5$ límite superior de la normalidad (ULN), AST y ALT $> 2,5x$ ULN; aclaramiento renal (por cockroft-Gault) ≤ 30 mL/min y pacientes con niveles fueran de rango para el potasio. Tampoco se incluyeron pacientes con alteraciones en el ECG, intervalo QT corregido > 450 ms; antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o no controlada, incluyendo angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la *New York Heart Association*, o arritmia que requiriesen tratamiento. Se excluyeron pacientes con evidencia actual de un trastorno clínicamente significativo de la córnea o la retina confirmado por un examen oftalmológico.

Los pacientes recibieron pemigatinib en ciclos de 21 días que consistían en 13,5 mg una vez al día por vía oral durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso. Pemigatinib se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El objetivo principal del estudio FIGHT-202 fue evaluar la eficacia de pemigatinib en pacientes con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o no reseccable quirúrgicamente con reordenamientos o fusiones de FGFR2 que hubieran progresado al menos a un tratamiento sistémico. Esta eficacia fue definida como la proporción de participantes que lograron una respuesta completa (desaparición de todas las lesiones diana) o una respuesta parcial basada en los criterios RECIST v1.1 (disminución \geq 30% en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana) para el grupo de pacientes con reordenamiento o fusiones en FGFR2 (Grupo A). La respuesta clínica fue determinada por un comité de revisión independiente (IRC).

Como objetivos secundarios se evaluó la eficacia de pemigatinib en el resto de los subgrupos moleculares, así como la seguridad y covariables que pudieran influir en la farmacocinética de todas las cohortes. Entre las variables secundarias se evaluó la TRO en la cohorte B y en la cohorte C la supervivencia libre de progresión (SLP) tasa de control de enfermedad (TCE) y la SG en todas las cohortes. La seguridad y la tolerancia también fue evaluada mediante la valoración de la frecuencia, la duración y la gravedad de los efectos.

Otras variables, de carácter exploratorio, fueron análisis de la farmacodinámica y el impacto de pemigatinib en la calidad de vida. Además, se pretendió explorar posibles biomarcadores.

Tras un cribado genómico de las alteraciones FGF/FGFR sobre 1.120 pacientes, en el estudio fueron incluidos 146: 107 con reordenamientos y fusiones en FGFR2 (Cohorte A); 20 con otras alteraciones en FGF/FGFR (Cohorte B); 18 sin alteraciones en FGF/FGFR (cohorte C) y un paciente sin determinación de alteraciones en FGF/FGFR. El 68,5% fueron menores de 65 años y un 7,5% mayores de 75 años. El 92,5% de los pacientes tenía un ECOG de 0 o 1. Casi la totalidad de los pacientes del Grupo A (98%) tenía una localización tumoral intrahepática. La inclusión de pacientes con antecedentes de hepatitis fue residual (3% VHB y 1% VHC). El 61% de los pacientes había recibido una línea de tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 26% dos líneas y el 13% tres o más líneas de tratamiento previo. De la cohorte A, el 99,1% de los pacientes había recibido tratamiento con un análogo de pirimidina (gemcitabina el más frecuente) y el 94,4% con platino (cisplatino el más frecuente).

Los pacientes incluidos en el análisis de eficacia fueron 145: 107 participantes de la cohorte A, 20 participantes de la cohorte B y 18 de la cohorte C. En el corte actualizado de abril de 2020 se incluyó un paciente más (n=108). En el análisis de eficacia por protocolo fueron incluidos 142

participantes. Tres participantes de la población evaluable por eficacia fueron excluidos, correspondientes al grupo A. La población evaluable para el análisis de seguridad fueron 146 pacientes.

En la cohorte A, la TRO basada en las respuestas tumorales fue del 35,5% (IC del 95%: 26,50-45,35), incluyendo 3 respuestas completas (2,8%) y 35 respuestas parciales (32,7%; véase la tabla 1). La TRO del corte actualizado fue del 37% (IC95% 27,9 - 46,9)

Tabla 1 Mejor respuesta global y la tasa de respuesta según RECIST v1.1 (cohorte A, poblaciones evaluables por eficacia y por protocolo)

Variable	Pemigatinib 13.5 mg QD, 2-Semanas-on/1-semana-off	
	Cohorte A (FGFR2 reordenamiento) Población eficacia evaluable (N = 107)	Cohorte A (FGFR2 reordenamiento) Población por protocolo (N = 104)
Respuesta objetiva, n (%)	38 (35.5)	37 (35.6)
95% CIb	26.50, 45.35	26.43, 45.57
Mejor respuesta completa n (%)		
Respuesta completa confirmada	3 (2.8)	3 (2.9)
Respuesta parcial confirmada	35 (32.7)	34 (32.7)
Enfermedad estable	50 (46.7)	48 (46.2)
Enfermedad en progresión	16 (15.0)	16 (15.4)
No evaluable	3 (2.8)	3 (2.9)

La mayoría de los participantes de la cohorte A (91/103) mostraron reducciones del tamaño tumoral, incluidos 45 participantes con reducciones de $>$ 30% (véase la figura 1). Siete participantes con reducciones de $>$ 30% no tenían evaluaciones tumorales que cumplieran los criterios RECIST v1.1 de respuesta parcial confirmada. La mediana del mejor cambio porcentual desde el inicio en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo fue de -24,6% (rango: -100% a 55%).

Tasas de control de la enfermedad (TCE)

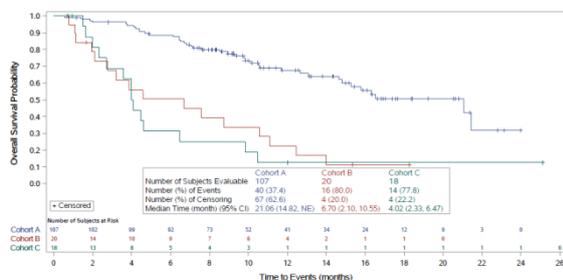
Las TCE fueron del 82,2% (95% CI: 73.7, 89.0) en la cohorte A, y para las cohortes B y C del 40,0% y 22,2% respectivamente.

Objetivo secundario, duración de la respuesta.

Entre los 38 participantes de la cohorte A con respuestas tumorales confirmadas, la mediana de duración de la respuesta fue de 7,49 meses (IC del 95%: 5,65, 14,49); De estos 38 pacientes, a los 3 meses el 100% mantuvo la respuesta, a los 6 meses el 68,5% (49.0, 81.8); a los 9 meses el 47,4% (27.6, 64.9) y a los 12 meses el 37,4% (18.6, 56.2)

Las medianas de SLP para las cohortes A, B y C fueron respectivamente 6,93, 2,10 y 1,68 meses. En el corte actualizado de Abril 2020 la mediana de duración de respuesta de 8,08 meses.

Tras una mediana de seguimiento de 15,44 meses, la mediana de SG en el momento del análisis fue de 21,06 meses (IC95% 14,82-NA), con el 62,6% de los pacientes de la cohorte A vivos. En la cohorte B el 20,0% de los pacientes estaban vivos con una mediana de SG de 6,70 meses (IC del 95%: 2,10, 10,55), y en la cohorte C el 22% de los pacientes se encuentran vivos con una mediana de SG de 4,02 meses (IC 95%: 2,33, 6,47). La mediana de SG actualizada (7.04.2020) fue de 17,48 meses (IC 95%, 14.42-22.93). La SG estimada a los 9 y 12 meses fue del 76,1% (IC 95%, 66,7, 83,2) y del 67,3% (IC 95%: 57,4, 75,4), respectivamente.



En el análisis de abril 2020, 45 participantes (41,7%) estaban vivos. La mediana de SG (58,3% de los eventos) fue de 17,48 meses (IC 95%: 14,42-22,93).

Seguridad

Es importante destacar que todos los participantes del estudio FIGHT-202 tuvieron al menos una reacción adversa (EA). Sin embargo, no se puede obviar el entorno oncológico en el que nos encontramos, con una enfermedad avanzada y en segunda línea, y que, además, carecemos de un brazo comparador, por lo que resulta difícil diferenciar los EA propios de la enfermedad y los derivados del uso del fármaco.

Los EA más frecuentes (>20%) en los pacientes de la cohorte A fueron alopecia (58,9%), hiperfosfatemia (55,1%), diarrea (52,3%), disgeusia (47,7%) y fatiga (44,9%), náuseas (40,2%), estreñimiento (40,2%), estomatitis (38,3%), sequedad de boca (38,3%), sequedad de ojos (31,8%), vómitos (30,8%), disminución del apetito (29,9%), artralgia (29,0%), sequedad de piel (25,2%), hipofosfatemia (24,3%), dolor en las extremidades (23,4%), dolor de espalda (22,4%) y dolor abdominal (22,4%).

El 63,7% (93/146) de todos los pacientes del estudio reportaron reacciones adversas grado ≥ 3 y las más frecuentes (>5%) en los pacientes de la cohorte A fueron la hipofosfatemia (12,1%), la estomatitis (7,5%), la artralgia (6,5%) y la eritrodisestesia palmo-plantar (5,6%).

Por su frecuencia, cabe destacar que la incidencia de toxicidad ungueal fue del 42,5%. La inhibición del FGFR puede provocar una interferencia similar en la integridad de la barrera externa de la retina y/o en la función del epitelio pigmentario de la retina, ya que el FGFR2 se expresa en la retina y es importante en la función de las células epiteliales pigmentadas de la retina. En el FIGHT-202, se notificó un desprendimiento de retina seroso en el 4,1% de la población total.

Los EA graves (incluidos los acontecimientos graves con resultado mortal) se produjeron en proporciones similares de participantes en el estudio (44,5%) y en las poblaciones de colangiocarcinoma y de todos los cánceres (41,6% para ambas poblaciones agrupadas). En el estudio se produjeron 6 casos fatales por trastornos hepato biliares, infecciones, trastornos del metabolismo y la nutrición y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Sin embargo, estos casos pueden ser similares a los esperables en la población con colangiocarcinoma (4,3%). Sólo fue considerada una muerte relacionada con pemigatinib. Se trató de un accidente cerebrovascular, aunque en la evaluación de la causalidad del acontecimiento se refirió también una afección cardiovascular concurrente (foramen oval permeable), obesidad e hipotiroidismo.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (17) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que pemigatinib es un tratamiento no curativo para colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico. De acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este producto, teniendo en cuenta que se trata de un estudio de un solo brazo, y entendiendo que el colangiocarcinoma en progresión tras al menos una línea de tratamiento es una enfermedad con una “alta necesidad insatisfecha”, el nivel de beneficio clínico estimado es de 3 puntos (18), magnitud moderada.

Sin embargo, se considera que esta puntuación podría estar sobrestimando el beneficio, si se tiene en cuenta que la variable primaria fue la TRO, que por sí misma no cumple criterios para alcanzar el nivel 3 de puntuación dado que la ORR debería ser $\geq 60\%$ o $\geq 20\%$ - $<60\%$ con una DR ≥ 9 meses.

DISCUSIÓN

La sub-tipificación de los cánceres según su perfil molecular, tiene como objetivo identificar alteraciones genéticas que puedan convertirse en dianas terapéuticas. Se ha descrito que hasta en un 60% de los tumores de las vías biliares podrían presentar alteraciones de este tipo, entre las que se encuentran los reordenamientos del gen FGFR (19). Y dentro de ellas, destacan las identificadas en el FGFR2 en forma de reordenamientos o fusiones, pudiendo estar presente hasta en el 25% de los casos, donde la mayoría son de localización intrahepática y que han llevado al desarrollo de fármacos como pemigatinib (20).

Algunos estudios han mostrado como estas alteraciones en el gen FGFR2 podrían comportarse como un factor pronóstico positivo, es decir, su presencia parece aportar una mayor supervivencia a los pacientes. Es una afirmación controvertida, puesto que otros estudios no han visto dicha asociación (21). Se trata de datos obtenidos, hasta la fecha, de estudios retrospectivos, de pequeño tamaño muestral (22).

La principal limitación del estudio de pemigatinib, FIGHT-202, es que se trata de un estudio de un solo brazo, carente de brazo comparador. La comparación con otros esquemas siempre será de tipo exploratorio y se encontraría con la deficiencia metodológica de una comparación indirecta no ajustada. Además, en este caso, hay que sumar que se trata de una población seleccionada por un marcador genético, lo que dificulta aún más este tipo de comparación, puesto que el estándar (FOLFOXm) se probó sobre una población general. Incluso nos encontramos con otra limitación mayor a la hora de comparar resultados, y es que según parecen confirmar algunos trabajos, este tipo de mutaciones en el gen FGFR2 podrían comportarse como un factor pronóstico positivo, lo que imposibilita la comparación de ambas alternativas en términos de supervivencia. De tal forma que el único parámetro que podría servir, dentro de todas estas limitaciones, como factor comparativo son las tasas de respuesta, que igualmente son un subrogado de la supervivencia que sería el objetivo clínico a alcanzar.

Pemigatinib ha recibido una autorización de comercialización condicional, esto implica que en el plazo establecido se deben completar los datos con los resultados finales del estudio FIGHT-202, para confirmar su eficacia y seguridad en los pacientes con colangiocarcinoma tras progresión a una línea de tratamiento previo (diciembre 2021). Así como los resultados del estudio FIGHT-302, que se trata de un ensayo clínico de fase III, controlado con gemcitabina+cisplatino en primera línea de tratamiento (diciembre 2026).

El tratamiento más utilizado actualmente en segunda línea del colangiocarcinoma es el esquema FOLFOXm, cuya indicación está sustentada en el estudio ABC-06, que se trató de un ensayo aleatorizado (1:1) en el que se incluyeron 162 pacientes con cáncer de las vías biliares avanzado y que habían progresado a un tratamiento previo con cisplatino-gemcitabina. El brazo comparativo fue el mejor cuidado de soporte. Este estudio demostró una mejoría en la mediana de SG de 0,9 meses (6,2 vs 5,3) con una HR 0,69 (0,5-0,97; $p=0.031$) tras un ajuste por sensibilidad al platino, albúmina y estadio. Donde las mayores diferencias fueron observadas, entre ambos grupos de tratamiento, fue a los 12 meses con una tasa de supervivencia del grupo de tratamiento del 25,9% mientras que en el control fue del 11,4% (23).

Los resultados de eficacia mostrados con pemigatinib en el estudio FIGHT-202 y los de FOLFOXm en el ensayo ABC-06 no pueden compararse de forma adecuada. Más allá de las diferencias en la localización intrahepática (98% en el estudio con pemigatinib vs. 44% en el estudio ABC-06), que no parecen suficientes para justificar la gran disparidad en SG (21,1 meses vs. 6,2 meses), el principal problema es el aparente mejor pronóstico en otras series de los pacientes con iCCA portadores de fusiones en FGFR2 junto con la ausencia de datos sobre el porcentaje de pacientes que portan fusiones en FGFR2 dentro del estudio ABC-06. Si bien es cierto que en aquellos pacientes que no presentan alteraciones o presentan otras diferentes a reordenamientos y fusiones, la SLP es de 4.0 y 6,7 meses, respectivamente.

De tal forma que carecemos de comparativas únicamente pueden ser descritos los resultados de forma absoluta: En el ensayo FIGHT-202 la proporción de participantes que lograron una respuesta completa (RC) (desaparición de todas las lesiones diana) o una respuesta parcial (RP) ratio de respuesta (RC + RP) fue de 37,0 %, mientras que en el ABC-06 estas fueron del 5%. En cuanto a la tasa de control de la enfermedad, es decir, incluyendo enfermedad estable (EE), esta fue del 82,2% (RC + RP + EE) en el estudio FIGHT-202 y del 33% para el estudio ABC-06 empleando el esquema FOLFOXm.

En relación con la seguridad y bajo las limitaciones que implica el carecer de brazo control para discriminar las reacciones adversas propias del fármaco, pemigatinib parece presentar un perfil de toxicidad diferente al esquema FOLFOXm. Focalizando en las de grado 3 o mayor, en el caso del pemigatinib las más frecuentes fueron las alteraciones del fósforo, la estomatitis, la artralgia y la eritrodismestesia palmo-plantar, mientras que con el esquema FOLFOX sobre todo aparecieron fatiga, neutropenia e infecciones. En el estudio ABC-06 en los pacientes en tratamiento con FOLFOXm se notificaron EAs de grado 3 y 4 en el 69% frente al 52% en el grupo con tratamiento paliativo sintomático. Los EAs relacionados con la quimioterapia más frecuentes de grado 1-2 fueron la neuropatía (64%), fatiga (58%), náuseas (37%), mucositis

(35%) y anorexia (31%). Los más frecuentes de grado 3-4 fueron neutropenia (12%), fatiga (11%) e infección (10%).

Desde el punto de vista de la conveniencia o comodidad para el paciente, pemigatinib se administra de forma oral diaria, en ciclos de 14 días de tratamiento y 7 de descanso. FOLFOX requiere la colocación de una bomba de infusión para la administración continua de 46 horas del 5-fluorouracilo, la administración cada 14 días y la retirada de la bomba de infusión a las 48 horas.

CONCLUSIÓN

El uso de pemigatinib en monoterapia ha sido autorizado con una aprobación condicional para el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico que presenten reordenamientos o fusiones en el gen FGFR2 en progresión tras tratamiento con al menos una línea de terapia sistémica. Esta autorización ha estado basada en los datos de eficacia y seguridad procedentes de un estudio de fase II no controlado (FIGHT-202). En el último corte del estudio, la TRO (variable primaria) alcanzada con pemigatinib fue del 37,0% y la tasa de control de la enfermedad del 82,2%. La mediana de SLP fue 7,0 meses y la mediana de SG fue 17,48 meses. Son SG elevadas en comparación con lo conocido hasta la fecha, sin embargo, no se debe de obviar que se trata de un ensayo no comparativo en el que existe una selección de pacientes por perfil genético con alteraciones en el gen FGFR2 que parece asociarse a un pronóstico más favorable de la enfermedad.

Al no disponer de ensayos clínicos controlados y no poder realizar comparaciones indirectas, no es posible conocer la magnitud comparativa del beneficio clínico, en supervivencia, respecto a la terapia de soporte o a la quimioterapia con FOLFOX, tratamiento más utilizado actualmente en estos pacientes, que ofrece un beneficio muy limitado. El estudio que sustenta el uso del FOLFOX en esta indicación mostró una mediana de SG de 6,2 meses, con una tasa de supervivencia a los 12 meses de 25,9%, SLP de 4 meses, una TRO del 5%. y una tasa de control de la enfermedad del 32%, en la población global (con o sin alteraciones en el gen FGFR2). Desconocemos los datos de eficacia para FOLFOX en pacientes con reordenamiento o fusiones en el gen FGFR2.

Desde el punto de vista de seguridad, los EAs más frecuentes fueron alopecia (58,9%), hiperfosfatemia (55,1%), diarrea (52,3%), disgeusia (47,7%) y fatiga (44,9%). Los EAs graves más frecuentes fueron la hipofosfatemia (12,1%), la estomatitis (7,5%), la artralgia (6,5%) y la eritrodisestesia palmo-plantar (5,6%). Las alteraciones sobre los niveles plasmáticos de fosfato requieren un seguimiento con los ajustes pertinentes.

Con las incertidumbres planteadas, no es posible confirmar si las tasas de respuesta del 35,5%, en el último corte 37,0%, logradas con el pemigatinib, y la duración de la misma (8,08 meses (95% CI: 5,65-13,14) se traduzcan en

un beneficio clínico relevante para el paciente a modo de SLP y SG. Asimismo, no es posible cuantificar en qué medida la SG de 21 meses alcanzada por los pacientes con alteraciones en FGFR2 en tratamiento con pemigatinib es efecto del tratamiento o del mejor pronóstico de este grupo. Los perfiles de toxicidad de pemigatinib y FOLFOX son diferentes, y la administración de pemigatinib es oral, mientras que FOLFOX supone administración intravenosa cada 14 días. Teniendo en cuenta las limitaciones del tratamiento previamente utilizado (FOLFOX), así como las incertidumbres señaladas sobre la relevancia del beneficio clínico, se considera que pemigatinib es una opción para el tratamiento en segunda línea del colangiocarcinoma en pacientes portadores de un reordenamiento o fusiones en el gen FGFR2.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento PEMAZYRE®(pemigatinib) en monoterapia 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 sistémico.

REFERENCIAS

1. SEOM web: <https://cutt.ly/Gk3sGHa>. Consultado febrero 2021
2. A. Rizzo, S. Tavolari, A.D. Ricci, G. Frega, A. Palloni, V. Relli, et al., Molecular features and targeted therapies in extrahepatic cholangiocarcinoma: promises and failures, *Cancers (Basel)* 12 (2020) 3256.
3. Patel T. Cholangiocarcinoma--controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;8(4):189-200. doi: 10.1038/nrgastro.2011.20. PMID: 21460876; PMCID: PMC388881ci
4. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncsek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.

- 5 Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2, 10 (2002). ^[1]_[SEP]
6. Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin. Surg. Oncol.* 19(2), 156–176 (2000). ^[1]_[SEP]
7. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 128(3), 620–626 (2005). ^[1]_[SEP]
8. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:40.
9. Informe SEOM. Las cifras del cáncer en España; 2019. ^[1]_[SEP]
10. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncsek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
11. Alabraba E, Joshi H, Bird N, Griffin R, Sturgess R, Stern N, Sieberhagen C, Cross T, Camenzuli A, Davis R, Evans J, O'Grady E, Palmer D, Diaz-Nieto R, Fenwick S, Poston G, Malik H. Increased multimodality treatment options has improved survival for Hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Sep;45(9):1660-1667. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.002. Epub 2019 Apr 9. PMID: 31014988.
12. Valle J, Wasan H, Palmer DH *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362(14), 1273–1281 (2010). ^[1]_[SEP]
13. 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:S1470-2045(21)00027-9. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub ahead of print. PMID: 33798493.
14. Merz V, Zecchetto C, Melisi D. Pemigatinib, a potent inhibitor of FGFRs for the treatment of cholangiocarcinoma. *Future Oncol.* 2021 Feb;17(4):389-402. doi: 10.2217/fon-2020-0726. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034201.
15. Subbiah V, Barve M, Iannotti N, et al. FIGHT-101: a phase 1/2 study of pemigatinib, a highly selective fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, as monotherapy and as combination therapy in patients with advanced malignancies [abstract no. ^[1]_[SEP] A078]. In: AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics. 2019. ^[1]_[SEP]
16. Incyte Corporation. PEMAZYRET[™] (pemigatinib) tablets, for oral use: US prescribing information. 2020. <http://www.fda.gov/>. Accessed 28 Apr 2020.
17. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
18. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
19. Haber PK, Sia D. Translating cancer genomics for precision oncology in biliary tract cancers. *Discov Med.* 2019;28(155):255–65.
20. Moncada S, Nervi B, Pinto M, Abou-Alfa G. Biliary tract cancer prognostic and predictive genomics. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(4):42.
21. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmataz G, Murphy SJ, McWilliams RR, Hart SN, Halling KC, Roberts LR, Gores GJ, Couch FJ, Zhang L, Borad MJ, Kipp BR. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2014 Aug;45(8):1630-8. doi: 10.1016/j.humpath.2014.03.014. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24837095.
22. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, et al. Cholangiocarcinoma With *FGFR* Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *Precision Oncology* - published online January 17, 2018
23. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, *et al.* ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancers previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37:4003–4003 ^[1]_[SEP]

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fernando Gutiérrez. Farmacéutico adjunto. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de oncología digestiva, renal y próstata.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.