

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión

1. RESUMEN

1.1 Generalidades

El **colangiocarcinoma** supone el 3% de los cánceres del adulto con diferencias epidemiológicas a nivel mundial asociadas con los factores de riesgo. La mayor incidencia ocurre en Asia (Tailandia, 100 casos por 100.000 habitantes/año) y es menor en países occidentales (2-6 casos por 100.000 habitantes/año). En España supone 1-2 casos por 100.000 habitantes/año. En algunos países de la Unión Europea, incluyendo España, la mortalidad global ajustada por edad ha aumentado un 36,5% en hombres y 36,2% en mujeres en los últimos años, y también se han registrado incrementos en la incidencia de colangiocarcinoma intrahepático (1, 2). La mediana de edad al diagnóstico es de 50-70 años, siendo más frecuente en varones el colangiocarcinoma intrahepático y en mujeres, el de vesícula biliar (3).

Los tumores de vías biliares incluyen un grupo heterogéneo de neoplasias originadas a partir de las células epiteliales de los conductos biliares. **Según su localización** se distingue dos tipos:

- Colangiocarcinoma intrahepático (5-20%)
- Colangiocarcinoma extrahepático que se divide en:
 - Proximal (50-60%): carcinomas de vesícula biliar y perihiliar
 - Distal (20-30%): carcinoma del colédoco

Recientemente se han definido alteraciones biológicas y moleculares características de cada una de estas localizaciones que describiremos en el apartado 5.3.

El **tipo histológico** más frecuente es el adenocarcinoma (95%) del que se distinguen tres patrones: nodular (intrahepático), periductal (perihiliar, productor de mucina) e intraductal. Los marcadores inmunohistoquímicos más característicos son: citoqueratinas 7 y 19, antígeno epitelial de membrana (EMA), pVHL (29%) y MUC1 (4).

El **factor de riesgo** mejor conocido es la inflamación crónica de la vesícula o de las vías biliares causada por (3):

- cálculos biliares relacionados con la obesidad y el sedentarismo
- agentes infecciosos como trematodos hepáticos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), *Salmonella typhi*, virus de la hepatitis B y C
- colangitis esclerosante primaria
- exposición laboral a químicos

Existe una **predisposición hereditaria** asociada con el síndrome de Lynch, mutaciones de BRCA2 y de la proteína-1 asociada a BRCA (BAP-1) (3).

La **clínica** varía según la localización del tumor siendo los 3 síntomas más frecuentes (4):

- ictericia (40-50%), colangiocarcinoma extrahepático
- dolor abdominal (35-40%), colangiocarcinoma intrahepático y de vesícula biliar

- alteración del hábito intestinal (20-25%)

Entre un 30-50% de los casos son hallazgos casuales en estudios de imagen o cirugía biliar por otra causa y hasta en un 18% de los pacientes con metástasis de origen desconocido, el primario se encuentra en la vía biliar (5). La diseminación se produce a ganglios, hígado o peritoneo siendo muy infrecuentes las metástasis fuera del abdomen.

El **diagnóstico** requiere considerar los hallazgos clínicos y de laboratorio (patrón de colestasis, con elevación de los niveles de bilirrubina total, a expensas de la bilirrubina directa, y de la fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa), la exploración física y las pruebas endoscópicas y radiológicas (6).

Ante un paciente con ictericia o dolor en hipocondrio derecho, se suele comenzar solicitando una ecografía abdominal que estudia la vía biliar (dilatación, obstrucción), la presencia de litiasis y orienta hacia malignidad. El siguiente estudio sería una TAC o RMN para confirmar la sospecha diagnóstica, valorar la extensión tumoral y la reseccabilidad a través de la infiltración de grandes vasos y del árbol biliar.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), o colangiografía percutánea transhepática (CPTH) ayudan a estudiar la vía biliar. La CPRM tiene una precisión comparable a la CPRE para el diagnóstico y la estadificación, con un riesgo menor de contaminación del árbol biliar y complicaciones (pancreatitis, colangitis o sangrado) (6). La CPRE permite la toma de biopsia y la colocación de prótesis biliar por lo que se prefiere en tumores irresecables ya que en aquellos resecables no se precisa confirmación patológica antes de la intervención. El estudio indicado según localización sería, en líneas generales (6):

- TC o RM: carcinoma intrahepático o de vesícula biliar
- CPRM: colangiocarcinoma hiliar
- Ecoendoscopia: colangiocarcinoma extrahepático distal o de colédoco

El valor de la PET/TC es controvertido, podría detectar metástasis ocultas a otras técnicas diagnósticas (aunque se sigue considerando investigacional) (6). Los marcadores tumorales como Ca19.9 o CEA tienen escaso valor, aunque si están elevados al diagnóstico pueden ser útiles para el seguimiento. La alfafetoproteína (AFP) puede ayudar al diagnóstico diferencial con hepatocarcinoma cuando otros estudios no sean concluyentes (6).

El **estadiaje** se establece mediante la clasificación TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 8ª edición) que es diferente para colangiocarcinoma: 1) de vesícula biliar, 2) intrahéptico, 3) perihiliar, y 4) extrahepático distal. El **pronóstico** de esta neoplasia es malo puesto que la mayoría de los pacientes debutan en enfermedad avanzada y la supervivencia global (SG) a 5 años del 5-15% (6). La SG a 5 años por estadio es:

- 50% para el estadio I
- 30% para el estadio II
- 10% para el estadio III
- 0% para el estadio IV

La mediana de SG en pacientes con:

- tumores localmente avanzados irresecables es de 16 meses
- tumores estadio IV, con tratamiento sintomático es de 4-5 meses y con quimioterapia de 8-11 meses (6).

1.2 Tratamiento

En estadios no metastásicos, en tumores resecables y pacientes operables (20% del total), la cirugía es el tratamiento de elección y el único curativo. La afectación ganglionar, la invasión perineural y los márgenes afectos (R1) son factores pronósticos adversos. La recidiva es habitual (65%), siendo más frecuente la locorregional, en el colangiocarcinoma hiliar y las metástasis a distancia, en el carcinoma de vesícula biliar.

La evidencia disponible sobre el papel de la **quimioterapia adyuvante** se basa en 3 ensayos clínicos aleatorizados (RCT) de fase III: ESPAC-3 con 5FU vs gemcitabina vs observación (7), PRODIGE 12-ACCORD-18 con GEMOX vs observación (8) y BILCAP con capecitabina vs observación (9).

El RCT **ESPAC-3** incluyó 428 pacientes en Europa, Australia, Japón y Canadá entre 2000 y 2008 (7). La quimioterapia consistió en 5FU intravenoso directo y ácido folínico o gemcitabina. La mediana de SG fue de 35,2 meses (IC 95%, 27,2-43,0 meses) en el grupo control y 43,1 (IC 95%, 34,0-56,0) en los 2 grupos de quimioterapia (hazard ratio (HR), 0,86; IC 95%, 0,66-1,11; p=0,25). Sin embargo, el análisis multivariable ajustado por variables pronósticas (edad, cáncer de vías biliares, indiferenciación y presencia de adenopatías) demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG asociado a la quimioterapia adyuvante, HR 0,75 (IC 95%, 0,57-0,98; p=0,03).

El RCT **PRODIGE 12-ACCORD-18** aleatorizó a 196 pacientes en 33 centros de Francia, entre 2009 y 2014, a recibir GEMOX durante 6 meses vs placebo (8). El objetivo fue ambicioso ya que consistió en alcanzar un incremento de la mediana de supervivencia libre de recaída (SLR) de 18 a 30 meses (HR 0,60). Aunque hubo diferencias en SLR, no alcanzaron la significación estadística, con una mediana de 30,4 meses con quimioterapia frente a 18,5 meses con placebo (HR, 0,88; IC 95%, 0,62-1,25; p=0,48). El estudio tampoco fue capaz de detectar diferencias en SG, 75,8 vs 50,8 meses (HR, 1,08; IC 95%, 0,70-1,66; p=0,74).

El RCT **BILCAP** aleatorizó a 447 pacientes en 44 centros de Reino Unido, entre 2006 y 2014, a capecitabina durante 6 meses vs placebo (9). El objetivo fue la SG. En el análisis por intención de tratar, la SG fue de 51,1 vs 36,4 meses (HR 0,81; IC 95%, 0,63-1,04; p=0,097) y en el análisis por protocolo, 53 vs 36 meses (HR 0,75; IC 95%, 0,58-0,97; p=0,028) con capecitabina vs placebo, respectivamente. En un análisis preespecificado por el protocolo, ajustando por factores pronóstico (afectación ganglionar, grado y género) la HR fue de 0,71 (IC 95%, 0,55-0,92, p=0,010). En el análisis por intención de tratar, la SLR fue 24,4 meses vs 17,5 meses y en el análisis por protocolo, 25,9 vs 17,4 meses, en el grupo de capecitabina vs observación, respectivamente.

A pesar de que no cumplir su objetivo primario, la interpretación de estos RCTs resulta compleja y, además, existen factores modificadores de efecto con beneficio en algunos casos (ejemplo, en presencia de afectación ganglionar). Los resultados del RCT BILCAP han llevado a que diversas

guías, entre ellas la de SEOM 2020, recomienden la capecitabina como tratamiento adyuvante del colangiocarcinoma (10). Esto se apoya en su mal pronóstico, alto riesgo de recurrencia tras una cirugía con intención curativa, escasa toxicidad grave con capecitabina y el probable beneficio.

En tumores localizados o localmente avanzados irresecables o en pacientes inoperables, la terapia locorregional puede valorarse en el comité multidisciplinar y en función de la disponibilidad y experiencia del centro. Aunque no existe evidencia basada en RCT, se podría considerar la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización transarterial (TACE) o la radioembolización con microesferas de 90Y, especialmente en colangiocarcinoma intrahepático.

En **enfermedad localmente avanzada irresecable o enfermedad metastásica** la quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con un estadio general ECOG PS 0-2.

En **1ª línea**, el RCT de fase II-III **ABC-02** estableció el esquema cisplatino 25 mg/m² + gemcitabina 1000 mg/m² día 1 y 8 cada 21, 6 meses como el estándar de tratamiento (11). Gemcitabina en monoterapia (frágiles, ECOG PS 2) o GEMOX (en caso de insuficiencia renal) son alternativas en pacientes no candidatos a cisplatino (12). El estudio ACB-02 reclutó a 410 pacientes de 37 centros de Reino Unido entre 2002 y 2008 y los aleatorizó a recibir cisplatino/gemcitabina vs gemcitabina. La SG fue de 11,7 vs 8,1 meses (HR, 0,64; IC 95%, 0,52-0,80; p<0,001) con cisplatino/gemcitabina vs gemcitabina en monoterapia. La SLP fue de 8,0 vs 5,0 meses (HR 0,63, p<0,001). La tasa de control de la enfermedad (respuestas y estabilizaciones) fue 81,4% vs 71,8% (p=0,049). Un metaanálisis reciente incluyó información de 1.986 pacientes (58 estudios) tratados en 1ª línea con cisplatino/gemcitabina (33%), gemcitabina/oxaliplatino (14%) o gemcitabina en monoterapia (9%) (12). La tasa de respuesta radiológica global (ORR), la mediana SLP y de SG fueron 23,2% (IC 95%, 20,0-26,5), 4,8 meses (IC 95%, 4,3-5,2) y 8,3 meses (IC 95%, 7,6-8,9), respectivamente. La SLP y SG fueron más cortas a pesar de una mayor ORR en carcinomas de vesícula vs de vía biliar con todos los tratamientos.

La quimiorradioterapia se ha considerado una posible alternativa terapéutica en base a estudios no aleatorios con SG de entre 9 y 14 meses. El ensayo francés de fase III FFCD 9902 aleatorizó a quimiorradioterapia (50 Gy con 5-FU y cisplatino) o quimioterapia con GEMOX (13). El RCT se cerró antes de que se completaran las inclusiones previstas, tras la inscripción de 34 pacientes. GEMOX fue superior en SLP (11 frente a 5,8 meses) y SG (20 frente a 13,5 meses).

En **2ª línea**, el RCT de fase III **ABC-06** estableció el esquema FOLFOX como el estándar de tratamiento en pacientes en progresión a cisplatino y gemcitabina (14). En el análisis se estratificó la muestra según la sensibilidad a platino, la concentración sérica de albúmina y el estadio. El estudio reclutó 162 pacientes de 20 centros de Reino Unido entre 2014 y 2018 y los aleatorizó a recibir FOLFOX o placebo durante 6 meses. La SG fue 6,2 vs 5,3 (HR, 0,69; IC 95%, 0,50-0,97; p=0,031) con FOLFOX vs placebo.

En cánceres no seleccionados por biomarcadores moleculares no existe evidencia para 3ª y sucesivas líneas.

En pacientes con colangiocarcinoma con mutación IDH1, el RCT de fase III **ClarIDHy** aleatorizó a 185 pacientes tratados previamente con hasta 2 tratamientos, a recibir un inhibidor de IDH1, ivosidenib

(AG-120), o placebo (15). La SLP con ivosidenib vs placebo fue 2,7 vs 1,4 meses, HR 0,37; $p < 0,0001$, si bien hay que tener en cuenta que el patrón de beneficio fue predominantemente tardío. La SG fue de 10,8 vs 9,7 meses, HR 0,69 ($p = 0,060$). Un 57% de los pacientes del grupo de placebo recibieron ivosidenib tras la progresión.

El RCT ROAR incluyó diferentes tumores con mutación BRAF V600E que fueron tratados con dabrafenib y trametinib (10). La cohorte de colangiocarcinoma incluyó 35 pacientes muy pretratados siendo la tasa de ORR fue 42% y la SG de 11,7 meses.

Otras alternativas con indicación asociada a un biomarcador son: pembrolizumab en tumores con inestabilidad de microsatélites ($< 1\%$ de los colangiocarcinomas); nivolumab; larotrectinib o entrectinib en tumores con reordenamientos NTRK ($< 5\%$ de los colangiocarcinomas) (10). Actualmente hay en marcha RCT con fármacos que tienen como diana la inhibición dual de MEK/BRAF o HER2.

1.3 Ensayo clínico de fase 2 FIGHT-202 en colangiocarcinoma en progresión (16)

El **ensayo clínico no aleatorizado de fase II FIGHT-202** demostró un beneficio con **pemigatinib** en colangiocarcinoma avanzado con fusión/reordenamiento del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2 por sus siglas en inglés). En base a estos resultados, esta combinación ha sido **aprobada por la FDA y EMA** para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado irreseccable o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2 que haya progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico. En el caso de la EMA, la autorización condicional se ha fundamentado en que esta droga confronta una necesidad médica no resuelta; la EMA considera que la probabilidad de beneficio presumiblemente supera al riesgo asociado a la incertidumbre de unos datos más escasos que los habituales.

En **resumen**, en el **anexo 1** se muestra la secuencia de tratamientos disponibles en la actualidad para colangiocarcinoma. En estadios resecables la cirugía es el tratamiento de elección. El papel de la quimioterapia adyuvante, capecitabina, es limitado. Los tratamientos locorregionales no cuentan con suficiente evidencia, aunque podrían ser una alternativa en pacientes inoperables o en cánceres localmente avanzados irreseccable tras quimioterapia. En pacientes con colangiocarcinoma estadio IV las alternativas basadas en RCT de fase III son, en 1ª línea, cisplatino/gemcitabina o como alternativa para pacientes frágiles, gemcitabina en monoterapia y en 2ª línea, FOLFOX. En la actualidad, diversos fármacos frente a dianas moleculares (IDH, BRAF, HER2) han confirmado su eficacia en colangiocarcinoma avanzado. A lo largo del presente documento se revisará la aportación de pemigatinib en pacientes con colangiocarcinoma avanzado y reordenamiento/fusión de FGFR2 (16).

2. TÍTULO

Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión.

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Abril 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Ficha técnica de Pemigatinib (17), 16/04/2021: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150925/anx_150925_es.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (Form 2ª) (18):

- **Cáncer:** carcinoma de vía biliar localmente avanzado irreseccable o metastásico previamente tratado y con fusión o reordenación del gen FGFR2.
- **Rama control:** estudio fase II sin rama control.
- **Objetivo primario:** ORR.
- **ORR:** 35.5%.
- **Duración de la respuesta:** 7,5 meses.
- **Calidad de vida:** impacto positivo en diversos parámetros de las escalas EORTC-QLQ-C30 y EORTC-QLQ-BIL21.
- **Score ESMO-MCBS v1.1 para tratamiento no curativo:** 3

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles

Pemigatinib es un inhibidor del dominio tirosina quinasa de FGFR 1, 2 y 3 y en menor medida de FGFR 4. La activación de las alteraciones genéticas de FGFR, incluidas las mutaciones puntuales, las amplificaciones y las fusiones o reordenamientos, causan la activación de la señalización del FGFR que se encuentra en la superficie de las células cancerosas y promueve su proliferación celular, la migración, la angiogénesis y la supervivencia. Pemigatinib, al inhibir la fosforilación y señalización de FGFR disminuye selectivamente la viabilidad celular en líneas celulares de cáncer con activación de alteraciones genéticas de FGFR.

Su eficacia se ha estudiado en ensayos experimentales, en el ensayo clínico multicohorte de fase I/II FIGHT-101 y en los ensayos clínicos de fase II FIGHT-201 en carcinoma urotelial, y FIGHT-202 en colangiocarcinoma (19). En cáncer de estómago HER2+ está en marcha el ensayo de fase II FiGhTeR en 2ª línea (19).

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos

ENSAYO CLINICO DE FASE I/II FIGHT-101 Y FASE II FIGHT-201

FIGHT-101 (NCT02393248) es un estudio de fase I/II con 3 partes que mostró datos preliminares de seguridad y eficacia de pemigatinib en pacientes con tumores sólidos metastásicos (partes 1 y 3) o con tumores con alteración del FGF/FGFR (parte 2), de los cuales los más comunes fueron el colangiocarcinoma, el cáncer de mama, esófago, ovario y cabeza y cuello (19). En la parte 1 ningún paciente alcanzó una respuesta, mientras que en la parte 2, tres pacientes mostraron respuestas. Los efectos adversos más frecuentes fueron: hiperfosfatemia, anemia, diarrea, fatiga, deshidratación, estreñimiento, náuseas y vómitos.

FIGHT-201 (NCT02872714) es un estudio de fase II que evalúa la eficacia y seguridad de pemigatinib en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o irresecable que hayan fracasado con al menos una terapia o que no sean elegibles para platino y que presenten alteraciones del FGF/FGFR. En la cohorte A (pacientes con mutaciones/fusiones de FGFR3) la ORR fue del 25% (19). La toxicidad más común fue: hiperfosfatemia (64%), diarrea (40%), alopecia (32%), fatiga (29%), estreñimiento (28%), y xerosis (28%). Las toxicidades grado ≥ 3 (frecuencia $> 5\%$) fueron: infecciones del tracto urinario (7%) y fatiga (6%).

ENSAYO CLINICO DE FASE II FIGHT-202 (NCT02924376) EN COLANGIOCARCINOMA (16)

FIGHT-202 es un estudio internacional, abierto, de fase II, de un solo brazo que se llevó a cabo en 146 centros de Estados Unidos, Europa, Oriente Medio y Asia entre 2017 y 2019.

Se reclutaron pacientes con un colangiocarcinoma avanzado en progresión al menos a un tratamiento sistémico previo. La alteración molecular se determinó de forma centralizada mediante una secuenciación masiva de ADN con la plataforma *FoundationOne*, estableciéndose tres cohortes: (1) fusiones o reordenamientos de FGFR2, (2) otras alteraciones del FGF/FGFR y (3) sin alteraciones del FGF/FGFR.

Pemigatinib se administró en una dosis 13,5 mg vía oral una vez al día durante 14 días cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, basándose en los resultados de un estudio fase I/II previo (19).

La respuesta del tumor se evaluó según RECIST v1.1 cada 6 semanas durante las primeras 12 semanas, y posteriormente, cada 9 semanas, hasta la progresión. La toxicidad se evaluó en base a los criterios CTCAE versión 4.0, semanalmente en el 1º ciclo y posteriormente el día 1 de ciclos sucesivos.

El objetivo principal fue la ORR en pacientes con cánceres con reordenamiento o fusión de FGFR2. Los objetivos secundarios fueron la ORR en toda la población, en pacientes con otras alteraciones, y en pacientes sin alteraciones en FGFR2. Otros objetivos fueron la duración de la respuesta, la proporción de pacientes con control de la enfermedad, la SLP, la SG, la seguridad y la farmacocinética.

Se reclutaron pacientes con alteraciones en FGFR2 conocidas (85 pacientes) y pacientes en los que se identificó la alteración y aceptaron participar (61 pacientes de 1206 evaluados), siendo el total de pacientes incluidos 146. La distribución de pacientes por cohorte fue: 1) fusiones o reordenamientos de FGFR2, 107 casos; 2) otras alteraciones del FGF/FGFR, 20 casos; 3) sin alteraciones del FGF/FGFR, 18 casos y además se incluyó 1 paciente con alteraciones indeterminadas en FGFR.

La mediana de seguimiento fueron 17,8 meses (rango intercuartílico, 11,6-21,3). En el momento del corte de datos, el 29% de los pacientes con fusión/reordenamiento de FGFR2 continuaban en tratamiento con una mediana de duración de tratamiento en esta cohorte de 7,2 meses y ningún paciente de las otras cohortes continuaba con pemigatinib. El principal motivo de suspensión del tratamiento fue la progresión, siendo infrecuentes otras causas.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 59 años (rango, 26-78), el 58% eran mujeres y el 92% tenían un estado general ECOG 0-1. El tumor primario era un cáncer intrahepático en un 89% en el total de la muestra, 98%, 65% y 61% en tumores con fusión/reordenamiento de FGFR2, otras alteraciones o sin alteraciones, respectivamente. El cáncer presentaba metástasis en el 86% siendo las localizaciones más frecuentes el hígado (93%), los ganglios (53%), los pulmones (53%), los huesos (18%) o el peritoneo (ascitis, 10%). Un 33% se habían sometido a cirugía oncológica previa. Pemigatinib se administró en 2ª (61%), 3ª (26%) y \geq 4ª línea (13%).

Los **resultados en la cohorte de pacientes con colangiocarcinoma con fusión/reordenamiento de FGFR2** fueron:

- **ORR:** 35,5%, con un 2,8% (n=3) y 32,7% (n=35) de pacientes con respuesta completa y parcial, respectivamente ([anexo 2](#))
- **Control de la enfermedad:** 82% (IC 95%, 74–89%)
- **Duración de la respuesta:** mediana de 7,5 meses (IC 95%, 5,7-14,5)
- **SLP:** mediana de 6,93 meses (IC 95%, 6,18-9,69) (figura Kaplan Meier, [anexo 2](#))
- **SG:** mediana 21,1 meses (IC 95%, 14,8-no estimable) con un 37% (n=40) de pacientes fallecidos (figura Kaplan Meier, [anexo 2](#)).

La **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 (20). No se detectaron diferencias en el **análisis de subgrupos** según edad, sexo, región, raza, estado general, presencia de enfermedad metastásica, líneas de tratamiento previas, reordenamiento de FGFR2 y grado basal de insuficiencia renal o hepática.

No se obtuvieron respuestas en las **otras cohortes**. El resumen de variables de eficacia (ORR, control de la enfermedad, SLP, SG, SG a 12 meses) de todas las cohortes se recoge en el [anexo 3](#).

La toxicidad más frecuente (incidencia \geq 30%) fue la hiperfosfatemia (55%), la alopecia (46%), la disgeusia (38%), la diarrea (37%) y la fatiga (32%). La toxicidad grave (grado 3-5) ocurrió en el 64% de los pacientes siendo las más frecuentes (incidencia \geq 5%), la hiperfosfatemia (12%), artralgias (6%), estomatitis (5%), hiponatremia (5%), dolor abdominal (5%) y fatiga (5%).

El estudio tiene el gran valor de haber evaluado mediante una muestra internacional un subgrupo relativamente infrecuente (tumores con reordenamientos de FGFR2) dentro de una neoplasia de baja incidencia, abriendo la puerta a seguir investigando en este tipo de enfermedades huérfanas. Entre las **limitaciones evidentes** figuran la ausencia de un brazo control, y la relativa inmadurez de los datos de supervivencia global. Así, aunque los resultados con pemigatinib son favorables en comparación con la literatura previa, la comparación es limitada debido a las diferencias entre las muestras. En particular, es factible que los colangiocarcinomas intrahepáticos o con reordenamientos de FGFR2 tengan un pronóstico substancialmente mejor que los colangiocarcinomas extrahepáticos o no seleccionados molecularmente. Con todo, el ensayo fase II FIGHT-202 es un estudio diseñado y conducido de forma rigurosa, que probablemente implica un avance substancial en el conocimiento y

el tratamiento de los colangiocarcinomas con fusiones de FGFR2. Para resolver esta cuestión existe actualmente un ensayo fase III en primera línea (estudio FIGHT-302).

ENSAYO CLINICO DE FASE III FIGHT-302 (NCT03656536)

Los resultados del estudio FIGHT-202 han permitido poner en marcha el RCT de fase III FIGHT-302 que está reclutando pacientes para comparar pemigatinib con quimioterapia (cisplatino/gemcitabina) como tratamiento de primera línea en colangiocarcinoma irresecable o metastásico con reordenamientos del FGFR2.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida (21)

La calidad de vida (QoL) se evaluó con los cuestionarios EORTC-QLQ-C30, general y EORTC-QLQ-BIL21, específico para el cáncer de vías biliares. La evaluación se llevó a cabo de forma basal y longitudinalmente, y se analizó agrupando a los pacientes según la mejor respuesta global por criterios RECIST. A priori, se esperaba que los cambios en la QoL relacionados con el tratamiento fueran evidentes en el día 1 del ciclo 6 (semana 16). La QoL fue evaluable en 100 (93%) pacientes, incluyendo 36, 48 y 15 con respuesta, estabilización y progresión, respectivamente.

Desde el momento basal hasta la semana 16, el **estado de salud general** medido con la escala **EORTC-QLQ-C30** se mantuvo estable en los sujetos con control de la enfermedad, y empeoró en los pacientes con progresión. El **funcionamiento emocional** se mantuvo estable y similar en los pacientes con respuesta (mediana, 17) y estabilización (mediana, 16,6), pero empeoró en los pacientes con progresión (mediana, 9,5). Todos los subgrupos mostraron un declive en el funcionamiento social y de roles, pero fue mayor el empeoramiento en pacientes con cánceres que obtuvieron como mejor respuesta la progresión, seguidos de aquellos con estabilización y el deterioro fue menor en casos con respuesta.

Los pacientes con control de la enfermedad experimentaron disminuciones en el **dolor y la ansiedad** medidos con la escala **EORTC-QLQ-BIL21**. Todos los subgrupos mostraron aumentos en el QLQ-BIL21 de efectos secundarios del tratamiento, independientemente de la respuesta alcanzada.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

El metaanálisis de Ying y col. publicado en 2019 incluyó 32 estudios, 23 ensayos clínicos prospectivos de fase II y 9 estudios retrospectivos que evaluaban, en pacientes con cáncer de vías biliares avanzado,

el tratamiento en 2ª línea con quimioterapia (22). Se reportaron datos de 1.391 pacientes siendo la SLP y la SG de 2,6 meses y 6,5 meses, respectivamente. La ORR fue del 9,5% (IC 95%, 7,2-12,5%). Con las limitaciones previamente mencionadas, estos datos de eficacia son inferiores a los obtenidos con pemigatinib en los pacientes con reordenamiento o fusión de FGFR2, y similares a los que obtuvieron con pemigatinib los pacientes con alteraciones o sin alteraciones en FGFR2 (16).

En **conclusión**, el estudio de fase II FIGHT-202 demostró un beneficio significativo en ORR, control de la enfermedad, duración de la respuesta, SLP, SG y QoL con pemigatinib en pacientes adultos con

un colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2, en segunda y sucesivas líneas. El score ESMO-MCBS v1.1 es de 3 sobre un máximo de 5.

En relación con la QoL, los pacientes con una estabilización de la enfermedad como mejor respuesta tuvieron un patrón similar de cambios en QoL frente a aquellos que alcanzaron una respuesta a pemigatinib. Los cambios en la QoL fueron más favorables en los pacientes con control tumoral versus progresión, logrando mejor estado de salud general y funcionamiento emocional (EORTC-QLQ-C30), así como menos dolor y ansiedad.

El metaanálisis de Ying y col que incluyó 32 estudios mostró datos de eficacia con quimioterapia similares a pemigatinib en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión con otras alteraciones o sin alteraciones de FGFR2, e inferiores a pemigatinib en pacientes con fusión o reordenamiento de FGFR2.

5.3. Biomarcadores

El uso de biomarcadores se sustenta en la búsqueda de dianas terapéuticas potenciales, en particular para pacientes que progresan a la 1ª línea de quimioterapia. Así, en el estudio MOSTACO-01, el 68% de los colangiocarcinomas testados tenían al menos una alteración genética 'accionable' (23). En los últimos años, varios ensayos clínicos han usado secuenciación de nueva generación o paneles genéticos para la selección de pacientes. El uso de estos biomarcadores en la actualidad estaría condicionado a la posibilidad de recibir una terapia dirigida, particularmente dentro de ensayo clínico. Entre las posibles alteraciones genéticas accionables en colangiocarcinomas destacan las siguientes:

- Aproximadamente el 3% son deficientes en el sistema de reparación de errores de ADN (dMMR) o tienen inestabilidad de microsatélites (MSI-H, por sus siglas en inglés) (24). Estos pacientes pueden tener respuestas prolongadas con terapias anti-PD1 (23). En un estudio fase II, se han descrito respuestas duraderas con nivolumab en pacientes que expresan PD-L1 sin inestabilidad de microsatélites (24). En cambio, la información es actualmente escasa sobre el impacto de la carga mutacional tumoral elevada en colangiocarcinomas.
- Entre el 9-16% de los pacientes con colangiocarcinoma tienen alteraciones en FGFR2, en particular los tumores intrahepáticos. En el ensayo FIGHT-202 aquellos tumores con fusiones o reordenamientos de FGFR2 tratados con pemigatinib obtuvieron una tasa de respuesta y control de enfermedad del 36% y 80%, respectivamente, con mediana de duración de las respuestas de 7.5 meses (IC 95%, 5.7-14.5). Los pacientes con otras alteraciones moleculares diferentes a la fusión no respondieron (16).
- Las mutaciones en el gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) están presentes en el 25% (IDH1) y 3% (IDH2), especialmente en colangiocarcinomas intrahepáticos. Ivosidenib ofrece un beneficio limitado en estos pacientes (15).
- El 3.6% de los colangiocarcinomas intrahepáticos son portadores de fusiones de NTRK (25).
- Alrededor del 5% de los colangiocarcinomas, principalmente los intrahepáticos, tienen la mutación de BRAF V600E. La combinación de dabrafenib-trametinib tuvo una tasa de respuestas del 47% en este grupo (26).

El Consorcio Internacional del Genoma de Cáncer (ICCG) ha establecido 4 grupos según su perfil molecular (27). La utilidad clínica de esta clasificación está por determinar:

1. Clúster 1 (colangiocarcinoma extrahepático): mutaciones en p53, ARID1A, BRCA1/2, amplificación de HER2 e hipermetilación CpG.
2. Clúster 2 (colangiocarcinoma extrahepático): mutaciones de p53.
3. Clúster 3 (colangiocarcinoma intrahepático, no infección por parásito, mejor pronóstico): elevada expresión de PDL1/PD1
4. Clúster 4 (colangiocarcinoma intrahepático, no infección por parásito, mejor pronóstico): mutaciones en IDH1/2 y BAP1, alteraciones (fusiones, mutaciones y amplificaciones) en FGFR, elevada expresión de PDL1/PD1.

En el **colangiocarcinoma intrahepático** se ha descrito un tipo proliferativo (62%) e inflamatorio (38%). El subtipo proliferativo tiene peor pronóstico y mayor agresividad biológica.

En el **colangiocarcinoma extrahepático** se han descrito 4 subtipos moleculares: mesenquimal (47%) asociado con peor pronóstico; proliferativo (22%), podría responder a inhibidores de HER2, mTOR o CDK4/6; metabólico (19%) e inmune (12%), con expresión de PD1/PDL1 por lo que podría responder a inmunoterapia.

Los **biomarcadores más comunes según localización** serían ([anexo 4](#)):

- **Colangiocarcinoma intrahepático:** reordenamientos del FGFR (11-45%), mutaciones en IDH1/2 (5-36%), p53 (2-44%), mutaciones en ARID1A (6,9-36%), pérdida de CDKN2A/B (6-26%), mutación de KRAS (9-24%), y alteraciones en los genes de la reparación del ADN (MSH6, BAP1, ATM, MLH1, MSH2, BRCA1 y BRCA2) (16%). Alteraciones genéticas menos frecuentes, pero con tratamiento disponible frente a ellas en otros cánceres: BRAF (3-7%), MET (2-7%), CDK6 (7%), BRCA (4%).
- **Colangiocarcinoma extrahepático:** mutación de KRAS (8,3-42%), p53 (40%), SMAD4 (21%), CDKN1A/B (17%), amplificación de HER2 (11-17%), y mutación de ARID1A (12%). Alteraciones genéticas menos frecuentes, pero con tratamiento disponible frente a ellas: IDH (0-7%), y MET (4%), BRAF (3%).
- **Carcinoma de vesícula biliar:** mutaciones de p53 (47-59%), amplificaciones en HER2/3 (10-19%), pérdida de CDKN2A/B (6-19%), mutación de ARID1A (13%), mutación de KRAS (4-13%), mutación en PIK3CA (6-12%), y NRAS (6.3%). Alteraciones genéticas menos frecuentes, pero con tratamiento disponible frente a ellas: BRAF (1-6%), BRCA (4%), EGFR (4%), FGFR (3%) e IDH (1,5%).

Por tanto, las **principales aberraciones genéticas abordables** son las mutaciones de IDH1 y BRAF, fusiones o reordenamientos de FGFR y amplificación de HER2 que pueden identificarse en alrededor del 20-40% de los pacientes con colangiocarcinoma.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad

Pemigatinib cuenta en la actualidad con tan solo un ensayo clínico de fase II en 2ª y sucesivas líneas.

La alternativa en 2ª línea, FOLFOX, basa sus resultados en un RCT de fase III.

Sin embargo, dada la importante tasa de control de la enfermedad, la mediana de SLP y SG con pemigatinib y dada la escasez de pacientes que llegan a sucesivas líneas, cuando esté disponible debería posicionarse en 2ª línea.

En pacientes que no lo hayan recibido en líneas previas, se podría administrar en cualquier momento de la enfermedad avanzada puesto que en el análisis de subgrupo no se encontraron diferencias en beneficio entre líneas de tratamiento.

Por todo lo anterior, **pemigatinib es el fármaco de elección en pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado irresecable o metastásico en progresión que presenten una fusión o reordenamiento de FGFR2**. Este fármaco parece asociarse con resultados favorables en esta situación, con una elevada tasa de respuestas, control de la enfermedad, duración de la respuesta, SLP, SG y QoL, así como con un perfil de efectos adversos manejable y, por tanto, desplazaría a FOLFOX en el contexto de la 2ª línea en pacientes con el biomarcador.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales

a. Aprobaciones FDA y EMA

Aprobación FDA

El 17 de abril de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó Pemazyre® para el tratamiento de adultos con cáncer de vías biliares (colangiocarcinoma) metastásico o que no puede ser extirpado mediante cirugía en pacientes que hayan sido tratados previamente con quimioterapia y cuyo cáncer presente un determinado tipo de anomalía en el gen FGFR2 (28).

Aprobación EMA

El 28 de enero de 2021, el **Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)** de la agencia europea del medicamento (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el medicamento Pemazyre®, destinado al tratamiento de segunda línea del colangiocarcinoma avanzado o metastásico caracterizado por la fusión o reordenamientos del FGFR2 y que ha fracasado a un tratamiento previo (29).

Este medicamento recibió una **autorización de comercialización condicional** que se concedió en interés de la salud pública porque el medicamento responde a una necesidad médica insatisfecha, y el beneficio de la disponibilidad inmediata supera el riesgo de que los datos sean menos exhaustivos de lo que normalmente se requiere (29).

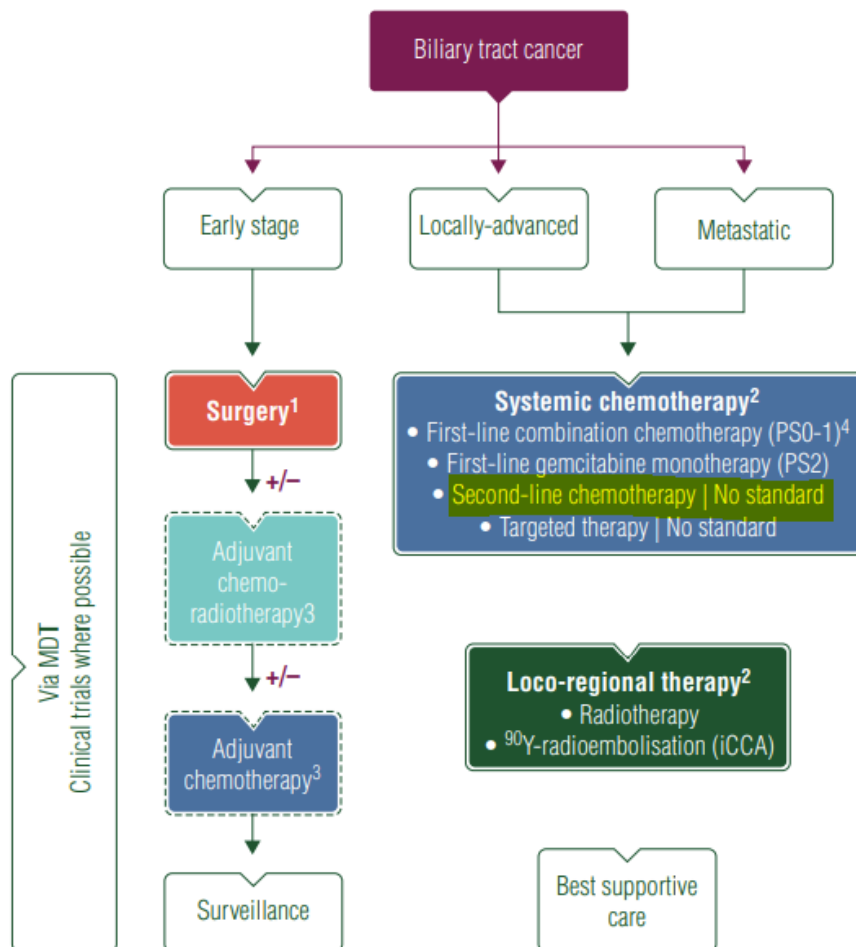
El 24 de agosto de 2018, este medicamento fue designado como **medicamento huérfano** lo que significa que se desarrolló para su uso en una enfermedad rara y potencialmente mortal (30). La aprobación definitiva requiere mayor nivel de evidencia basada en RCT.

El 29 de marzo de 2021, la EMA adoptó un dictamen favorable para Pemazyre en monoterapia para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con una fusión o reordenamiento de FGFR2 que haya recaído o sea refractario después de al menos una línea de

terapia sistémica (EMA number, EMEA/H/C/005266/0000, EU number, EU/1/21/1535, EU/3/18/2066) (31).

b. Guías de práctica clínica internacionales

La Sociedad Europea de Oncología Médica (**ESMO** por sus siglas en inglés) publicó en 2016 la guía de cáncer de vía biliar en la que se recoge que, a falta de tratamiento basado en RCT en segunda línea se debe ofrecer a los pacientes participar en un ensayo clínico y solo en el subgrupo de colangiocarcinoma intrahéptico inoperable recoge la alternativa de radioembolización (6). Desde entonces no se ha publicado ninguna actualización.



1Special considerations: • Need for pre-operative biliary drainage • Avoid percutaneous biopsy in resectable disease • Assess Future Liver Remnant • Assess need for Portal Vein Embolisation • Neoadjuvant approach (selected cases) • Completion surgery for incidental gallbladder cancer of T-stage T1b and above.

2Option of salvage surgery should be considered in responding patients with initially inoperable disease.

3Level of recommendation IVC.

4Cisplatin and gemcitabine [category IA], other gemcitabine-based combination [category IIB].

La *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de Estados Unidos desde su versión 4.2020 (14/07/2020) recoge la utilidad de pemigatinib en pacientes con un colangiocarcinoma con fusión o reordenamiento de FGFR2 (32):

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression

Preferred Regimens

- FOLFOX¹⁰

Other Recommended Regimens

- FOLFIRI¹¹ (category 2B)
- Regorafenib¹² (category 2B)
- See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above^f

Useful in Certain Circumstances^f

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Entrectinib⁵⁻⁷
 - ▶ Larotrectinib⁸
- For MSI-H/dMMR tumors/TMB-H tumors:
 - ▶ Pembrolizumab^{d,e,9,15,16}
- For cholangiocarcinoma with **FGFR2 fusions or rearrangements:**
 - ▶ Pemigatinib¹³
- For cholangiocarcinoma with *IDH1* mutations
 - ▶ Ivosidenib¹⁴
- For *BRAF*-V600E mutated tumors
 - ▶ Dabrafenib + trametinib^{17,18}
- Nivolumab^{e,19} (category 2B)
- Lenvatinib + pembrolizumab^{e,20} (category 2B)

^d There are limited clinical trial data to support pembrolizumab in this setting. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med 2019;25:744-750.

c. Guía SEOM más reciente

La última guía **SEOM** se ha publicado en marzo de 2021 (10) y como recomendaciones en 2ª línea recoge:

1. FOLFOX es el régimen de elección en pacientes sin neurotoxicidad residual grave residual (I, A) y las fluoropirimidinas en monoterapia en pacientes con neurotoxicidad acumulada significativa (III, C).
2. Se realizará una caracterización molecular del tumor cuando esté disponible ya que ciertas alteraciones genéticas pueden beneficiarse de terapias dirigidas, como las mutaciones de *IDH1* (I,A), las fusiones de *FGFR2* (II,B), las mutaciones de *BRAF* (II,B), la inestabilidad de microsatélites (II,B), la alta carga mutacional (II,B) y reordenamientos de *NTRK* (II,B).

La guía nacional SEOM y la internacional NCCN ambas de 2020 recogen la recomendación de caracterización molecular del tumor, y la guía NCCN sugiere el uso de pemigatinib en cánceres con fusión o reordenamiento de *FGFR2*.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

a. Coste-oportunidad general

A falta de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, pemigatinib debe incluirse en las alternativas terapéuticas disponibles para pacientes con colangiocarcinoma que presenten fusiones o reordenamientos de FGFR2 debido a que las terapias sistémicas existentes en pacientes en progresión a cisplatino y gemcitabina ofrecen una eficacia subóptima (14).

Un análisis *post hoc* presentado en el congreso americano ASCO en 2020 evaluó la SLP con el tratamiento sistémico estándar recibido antes de la inclusión en el estudio FIGHT-202 en los 107 pacientes con cánceres con fusiones/reordenamientos de FGFR2 (33):

- 62,7% (n=66) recibieron pemigatinib como 2ª línea siendo la SLP con pemigatinib de 7,0 meses (IC 95%, 4,9-11,1)
- 37,3% (n=38) recibieron pemigatinib en 3ª y sucesivas líneas siendo la SLP con una alternativa distinta a pemigatinib en 2ª línea de 4,4 meses (IC 95%, 3,0-5,3).

Estos datos sugieren que el tratamiento de 2º línea con pemigatinib en pacientes con tumores con fusión/reordenamiento de FGFR2 da como resultado una mediana de SLP superior a la alcanzada con terapias diferentes. Frente a la ORR del 35.5%, control de enfermedad de 82%, SLP de 6,9 meses y SG de 21.1 meses con pemigatinib (16), FOLFOX ofrece en 2ª línea una ORR de 5%, control de enfermedad de 33%, SLP de 4,0 meses y SG de 6.1 meses (14).

Hay que tener en cuenta que no son poblaciones similares y que el estudio de pemigatinib es un fase II sin grupo control, y el de FOLFOX un fase III.

En el ensayo FIGHT-202 con pemigatinib la población que se benefició fue aquella con fusión/reordenamiento de FGFR2 y el tratamiento se administró en 2ª o sucesivas líneas (16).

En el ensayo ABC-06, se incluyeron pacientes con colangiocarcinoma en progresión a una línea de tratamiento sistémico con cisplatino asociado con gemcitabina y no se seleccionaron por ningún biomarcador a recibir FOLFOX o placebo (14).

Los pacientes que no reciben pemigatinib podrían perder hasta 15 meses de SG y 2 meses de SLP. El incremento de la supervivencia se consigue con una tasa de toxicidad aceptable, unos efectos adversos diferentes a los de la quimioterapia y con impacto favorable en QoL, por lo que **no supone un coste adicional** en toxicidad o QoL.

El tratamiento no conlleva para el paciente y el centro el coste adicional de su administración intravenosa puesto que **se administra vía oral**, una vez al día, 14 días seguidos de 1 semana de descanso.

Para reducir al máximo la exposición del paciente a un tratamiento ineficaz, la evaluación al menos inicialmente debería realizarse, como en el ensayo clínico, cada 6 semanas durante las primeras 12 semanas, y posteriormente, cada 9 semanas, hasta la progresión mediante TC o RM (16).

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El **balance beneficio-riesgo fue favorable a pemigatinib** en pacientes con colangiocarcinoma con fusión/reordenamiento de FGFR2 puesto que el beneficio medido en el objetivo primario (ORR) y los secundarios (control de la enfermedad, duración de la respuesta, SLP y SG) fue claro. También se constató una mejora de la QoL en paciente con control de la enfermedad, con mejor estado de salud general y de funcionamiento emocional (EORTC-QLQ-C30), y menor dolor y ansiedad (EORTC-QLQ-

BIL21). Además, no hubo una toxicidad inmanejable ni desconocida o desfavorable con pemigatinib (16).

La mediana de duración del tratamiento fueron 7,2 meses (IC 95%, 3,9-10,9) para una SLP 6,9 meses. La suspensión de pemigatinib por toxicidad se produjo en el 5,2%, 4 del total de 76 pacientes que lo discontinuaron en el grupo de pacientes con colangiocarcinoma con fusión/reordenamiento de FGFR2 (16).

A continuación, se resume la toxicidad de todos los pacientes del ensayo incluyendo aquellos con colangiocarcinoma con/sin fusión/reordenamiento de FGFR2 y con/sin otras alteraciones en FGFR.

La **toxicidad más frecuente** fue la hiperfosfatemia presente en el 55% que se controló con una dieta baja en fosfatos, quelantes del fósforo (18%), diuréticos (1%) y tan solo un 1% precisó reducción o interrupción de la dosis (16).

En contraposición, como **toxicidad grado 3** más frecuente se recogió la hipofosfatemia (7%). Otras toxicidades graves con una incidencia entre el 3 y 5% fueron: mucositis, artralgia, eritrodisestesia palmar-plantar y diarrea.

Como **toxicidades específicas**, desprendimiento de retina (4%) con solo un caso de grado 3 y toxicidad ungueal (42%), 2% de grado ≥ 3 .

En el total de pacientes del ensayo, la toxicidad causó:

- **interrupción del tratamiento** en el 9% (n=13), siendo los efectos adversos más frecuentes (al menos 2 pacientes), la obstrucción intestinal (n=2) y la insuficiencia renal aguda (n=2).
- **reducción de dosis** en el 14% (n=20), siendo los efectos secundarios más frecuentes (al menos 2 pacientes), la estomatitis (n=5), el síndrome palmo-plantar (n=5), las artralgias (n=5), la astenia (n=2) y la onicomadesis (n=2)
- **interrupciones de dosis** en el 42% (n=62), siendo la toxicidad más frecuente (al menos 4 pacientes), la estomatitis (n=11), el síndrome palmo-plantar (n=8), las artralgias (n=7), la fatiga (n=6) y el dolor abdominal (n=4).

El 45% de los pacientes (n=65) tuvieron **acontecimientos adversos graves** siendo los más frecuentes:

- dolor abdominal (n=7)
- pirexia (n=7)
- colangitis (n=5)
- derrame pleural (n=5).

Los investigadores **no** consideraron ninguna **muerte relacionada con el tratamiento** (16).

c. Definición de subgrupos de acuerdo con los datos de los estudios

El **subgrupo de pacientes en el que se dispone de evidencia con pemigatinib** en base al ensayo de fase II FIGHT-202 son: adultos (≥ 18 años), con buen estado general (ECOG PS 0-2), con buena función hepática, renal, hematológica y orgánica y una esperanza de vida de al menos 12 semanas (16).

El cáncer debía ser un colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con un diagnóstico histológico o citológico y con progresión documentada de la enfermedad tras al menos un tratamiento sistémico previo con cualquier agente antineoplásico excepto un inhibidor selectivo del FGFR.

Si el cáncer presentaba metástasis cerebrales debían ser clínicamente estables sin corticosteroides durante al menos 4 semanas.

El estudio incluyó pacientes con un estado general **ECOG PS 2 (8%)**, excluidos en muchos ensayos clínicos y pacientes **tratados en 3ª línea (26%) y sucesivas (13%)**.

Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos demográficos y clínicos y en todas las líneas de tratamiento, 2ª, 3ª y sucesivas.

El **subgrupo de pacientes en el que se requieren más estudios antes de recomendar la administración de pemigatinib** son aquellos excluidos del ensayo clínico FIGHT-202 por tener una o más de las siguientes (16):

- Estado general ECOG PS >2
- Deterioro de la función hepática: bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ límite superior de la normalidad
- Deterioro de función renal: aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min
- Hipercalcemia o hipocalcemia
- Antecedentes de infección por VIH, infección activa por el virus de la hepatitis B o C (VHB o VHC)
- Ecocardiograma anormal o enfermedad cardíaca no controlada
- Trastornos de la córnea o la retina confirmados mediante un examen oftalmológico.

En base a lo previo, **pemigatinib**, en paciente adultos (≥ 18 años), con estado general ECOG PS 0-2, con buena función hepática, renal, cardíaca y hematológica, sin alteración del calcio, sin VIH ni infección activa por VHB o VHC y sin trastornos de la córnea o retina, constituye en la actualidad el **tratamiento de elección para el colangiocarcinoma localmente avanzado irreseccable o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2**, con progresión tras al menos un tratamiento sistémico. La principal limitación radica en que los resultados provienen de un ensayo clínico de fase II sin grupo control.

El **balance beneficio-toxicidad es favorable a pemigatinib** en ORR, control de la enfermedad, SLP, SG y calidad de vida asociado con una buena tolerancia. Su actividad es independiente de la línea de tratamiento y se mantiene en todos los subgrupos (16).

5.7. Valoración desde una perspectiva social

a. Innovación

Pemigatinib es el primer fármaco con indicación en colangiocarcinoma avanzado en base a la presencia de una alteración molecular, la fusión o reordenamiento de FGFR2 predictora de actividad (27-30).

Hasta ahora, disponíamos de escasos fármacos activos, todos ellos agentes quimioterápicos: fluoropirimidinas, gemcitabinas y platinos (cisplatino y oxaliplatino) (6-14).

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El impacto socioeconómico y familiar de la introducción de esta terapia no se ha determinado específicamente. Sin embargo, la correlación entre beneficio clínico, estado de salud general y calidad de vida sugiere un impacto favorable. Así, la reducción del dolor y la ansiedad medidos con la escala EORTC-QLQ-BIL21 es previsible que se asocie con una menor carga familiar, social y económica (20).

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte

El impacto sobre el sistema sanitario tendrá que ser evaluado mediante estudios farmacoeconómicos, en la fase de comercialización. A este respecto, pemigatinib es un fármaco de administración oral por lo que no requiere un consumo de recursos de hospital de día oncológico ni personal de enfermería que, si se precisan para administrar la alternativa terapéutica en 2ª línea, FOLFOX. Esta quimioterapia se administra cada 14 días durante al menos 2-3 horas en hospital de día precisando la colocación de catéter infusor de citotóxicos y la administración de 5FU por dicho catéter y su retirada a las 24 horas.

Además, no requiere la administración de fármacos profilácticos de efectos adversos como soporte. La hiperfosfatemia se suele manejar con dieta baja en fósforo.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes

En España se estiman para el año 2021, unos 3008 casos nuevos de colangiocarcinoma (39), alrededor de 602 de ellos serán intrahepáticos (20%), y el resto extrahepáticos (n=2406, 80%). Asumiendo una prevalencia de fusiones de FGFR2 del 10% y 3% en cada grupo, respectivamente, ello implica alrededor de 132 colangiocarcinomas con esta fusión de FGFR2 al año en España. No obstante, de estos, el 20% serán resecables y el 35% de los operados no recaerán (n=9). Por tanto, 123 serán candidatos a terapia sistémica, que en 1ª línea recibe un 80% (n=98), y en 2ª línea un 50% (n=61).

(Anexo 5).

En el estudio cada paciente se trató durante una mediana de 7.2 meses (28 semanas) que corresponde con 9 ciclos de pemigatinib.

El coste de cada ciclo y cada paciente tratado está supeditado al precio que se fije en España cuando consiga financiación.

Por tanto, se calcula que unos **61 pacientes podrían beneficiarse de pemigatinib cada año en España** y que su tratamiento supondría unos **549 ciclos** (61 pacientes x 9 ciclos/pacientes) contabilizando a todos los pacientes tratables.

Pemigatinib se administra vía oral por lo que **no se asocia con consumo de recursos de hospital de día oncológico ni de fármacos de soporte a nivel basal**. Se prevé un beneficio sociofamiliar al mantener la QoL y mejorar el control de síntomas como el dolor y la ansiedad.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Se requiere información adicional basada en un ensayo clínico de fase III que en la actualidad está en marcha en primera línea. El ensayo **FIGHT-302 (NCT03656536)** está reclutando pacientes para comparar pemigatinib con quimioterapia, cisplatino/gemcitabina, como tratamiento de 1ª línea para pacientes con colangiocarcinoma irresecable o metastásico con reordenamiento o fusión del FGFR2. En 2ª línea se requieren estudios de práctica clínica de eficacia y seguridad con una **población más amplia que la incluida en el ensayo clínico FIGHT-202** antes de su generalización.

Los resultados no pueden extrapolarse a otros grupos de enfermos diferentes, como aquellos con una inadecuada reserva funcional, medular y/u orgánica, con metástasis cerebrales no controladas, con bilirrubina > 1.5 x el límite alto de la normalidad, con una infección vírica activa (VIH, hepatitis B y hepatitis C) o con trastornos en la córnea o retina que fueron excluidos del ensayo. En estos **se requieren estudios específicos para conocer la actividad y seguridad**. Sin embargo, posiblemente pasarán años antes de disponer de esta información.

Además, es precisa **más información relativa a los pacientes ancianos** y en **aquellos con hiperbilirrubinemia tumoral** que estaban infrarrepresentados o excluidos en el estudio.

Puesto que el estudio FIGHT-202 es un ensayo de fase II se requiere evidencia basada en un ensayo de fase III. En práctica clínica se debería **estudiar su efecto en poblaciones más frágiles que las del ensayo clínico como aquellos pacientes con una insuficiencia hepática, renal, cardíaca o con trastornos en la córnea o retina**.

9. CONCLUSIONES

El tratamiento con pemigatinib se asoció con una ORR de 35,5%, un control de la enfermedad del 82% (IC 95%, 74–89%); duración de la respuesta de 7,5 meses (IC 95%, 5,7-14,5); una SLP de 6,93 meses (IC 95%, 6,18-9,69) y una SG de 21,1 meses (IC 95%, 14,8-no estimable) en colangiocarcinoma avanzado con fusión o reordenamiento de FGFR2 en progresión a al menos una línea de tratamiento sistémico.

En base a estos resultados, pemigatinib ha sido aprobado por la FDA el 17 de abril de 2020 y por la EMA el 28 de enero de 2021 y se convierte en la alternativa de tratamiento de elección en segunda línea de colangiocarcinoma avanzado o metastásico caracterizado por la fusión o reordenamiento de FGFR2, y que ha fracasado a un tratamiento previo

El fármaco fue bien tolerado con una mediana de duración del tratamiento de 7,2 meses y un 45% de acontecimientos adversos graves. La tasa de interrupciones del tratamiento fue del 9%, reducciones

de dosis del 14% e interrupción de alguna dosis del 42% sin reportarse muerte relacionada con el tratamiento (16). La calidad de vida se mantuvo y se redujo el dolor y la ansiedad.

El **score ESMO-MCBS** v1.1 es 3.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Con los datos y las alternativas disponibles de tratamiento en segunda línea (FOLFOX), pemigatinib es el tratamiento de elección en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión a una primera o sucesivas líneas, con fusión o reordenamiento de FGFR2, ECOG PS 0-2, buena función renal, hepática, hematológica, cardíaca, con metástasis cerebrales estables sin corticoides durante al menos 4 semanas y sin VIH, VHB o C activo ni trastorno de córnea o retina.

Actualmente, mientras no existan datos específicos en estas poblaciones, no es recomendable el uso en pacientes portadores de otras alteraciones moleculares en FGFR.

Este esquema es activo independientemente de la línea de tratamiento y en todos los subgrupos analizados, por lo que datos relativos a estas variables no son de utilidad para la selección de pacientes/cánceres.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1667-74. doi: 10.1093/annonc/mds652. PMID: 23378539.
2. Las cifras del cáncer en España 2021 – SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
3. Khan SA, Tavorlari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1:19-31. doi: 10.1111/liv.14095. PMID: 30851228.
4. Marsh Rde W, Alonzo M, Bajaj S, Baker M, Elton E, Farrell TA, Gore RM, Hall C, Nowak J, Roy H, Shaikh A, Talamonti MS. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part II: multidisciplinary management. *J Surg Oncol.* 2012;106(3):339-45. doi: 10.1002/jso.23027. PMID: 22488601.
5. Keane MG, Horsfall L, Rait G, Pereira SP. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005720. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005720. PMID: 25410605; PMCID: PMC4244441.
6. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-v37. doi: 10.1093/annonc/mdw324. PMID: 27664259.
7. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012;308(2):147-56. doi: 10.1001/jama.2012.7352. PMID: 22782416.
8. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A

- Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):658-667. doi: 10.1200/JCO.18.00050. PMID: 30707660.
9. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X. PMID: 30922733.
 10. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 Mar 3. doi: 10.1007/s12094-021-02573-1. Epub ahead of print. PMID: 33660222.
 11. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721. PMID: 20375404.
 12. Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW. Chemotherapy for Advanced Gallbladder Cancer (GBC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Apr 13:103328. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103328. Epub ahead of print. PMID: 33862244.
 13. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve JL, Gasmi M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):2975-82. doi: 10.1016/j.ejca.2014.08.013. PMID: 25241229.
 14. 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.
 15. 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;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. PMID: 32203698.
 16. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. PMID: 32203698.
 17. Ficha técnica del producto, disponible en (16/94/2021): https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150925/anx_150925_es.pdf
 18. Disponible en (16/4/2021): <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
 19. Merz V, Zecchetto C, Simionato F, Cavaliere A, Casalino S, Pavarana M, et al. A phase II trial of the FGFR inhibitor pemigatinib in patients with metastatic esophageal-gastric junction/gastric cancer trastuzumab resistant: the FiGhTeR trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920937889. doi: 10.1177/1758835920937889. PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989; PMID: 32684989.

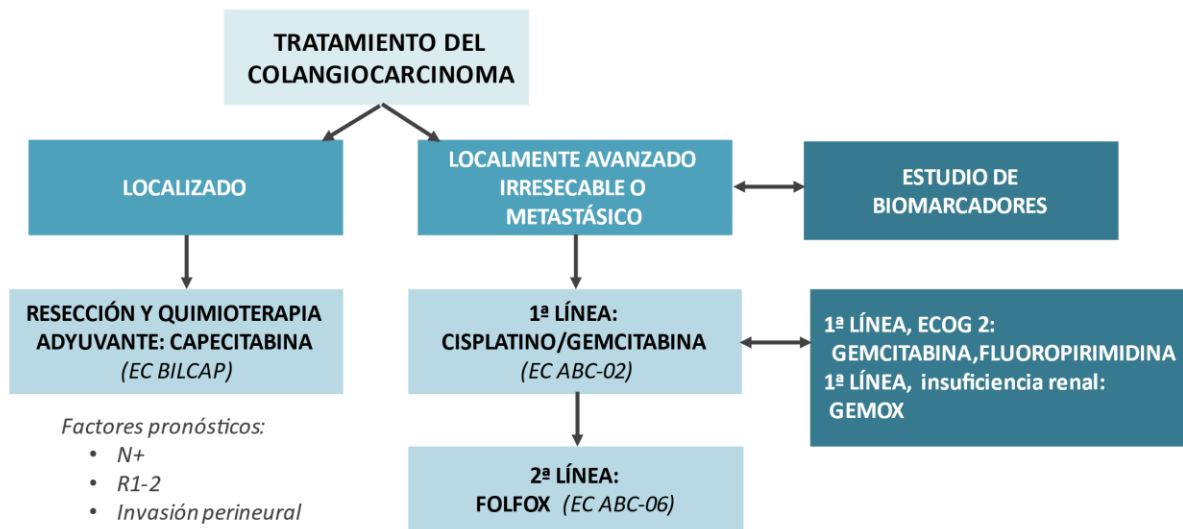
20. Disponible en (16/4/2021): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pemazyre>
21. Valle JW, Bibeau K, Cho Y, Ren H, Félix L, Lihou CF, et al. Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with FGFR2-driven cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 276-276. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.276.
22. Ying J, Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:134-142. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.001. PMID: 30979533.
23. Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, FéréC, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017;87:122.
24. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409.
25. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist.* 2014;19(3):235.
26. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234.
27. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2017;7(10):1116-1135. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368. PMID: 28667006; PMCID: PMC5628134.
28. Disponible en (16/04/2021): <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-pemazyre>
29. Disponible en (16/04/2021): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pemazyre>
30. Disponible en (16/04/2021): https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2066-public-summary-opinion-orphan-designation-pemigatinib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf
31. Disponible en (16/04/2021): <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1535.htm>
32. Guía NCCN v2.2021, disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
33. Bibeau K, Félix L, Barrett S, Na L, Lihou CF, Asatiani E. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: An exploration of response to systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38:4, 588-588. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.588.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con la temática de este trabajo.

10. ANEXOS

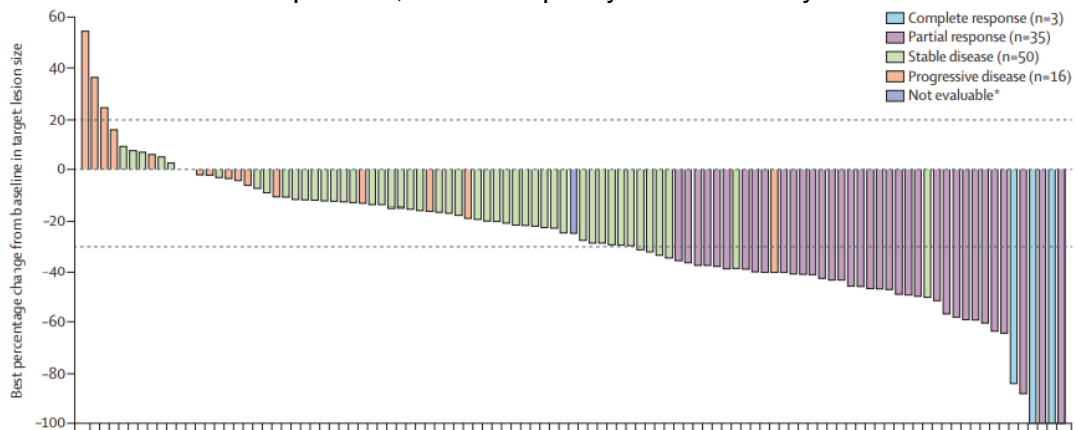
Anexo 1. Tratamiento del colangiocarcinoma.

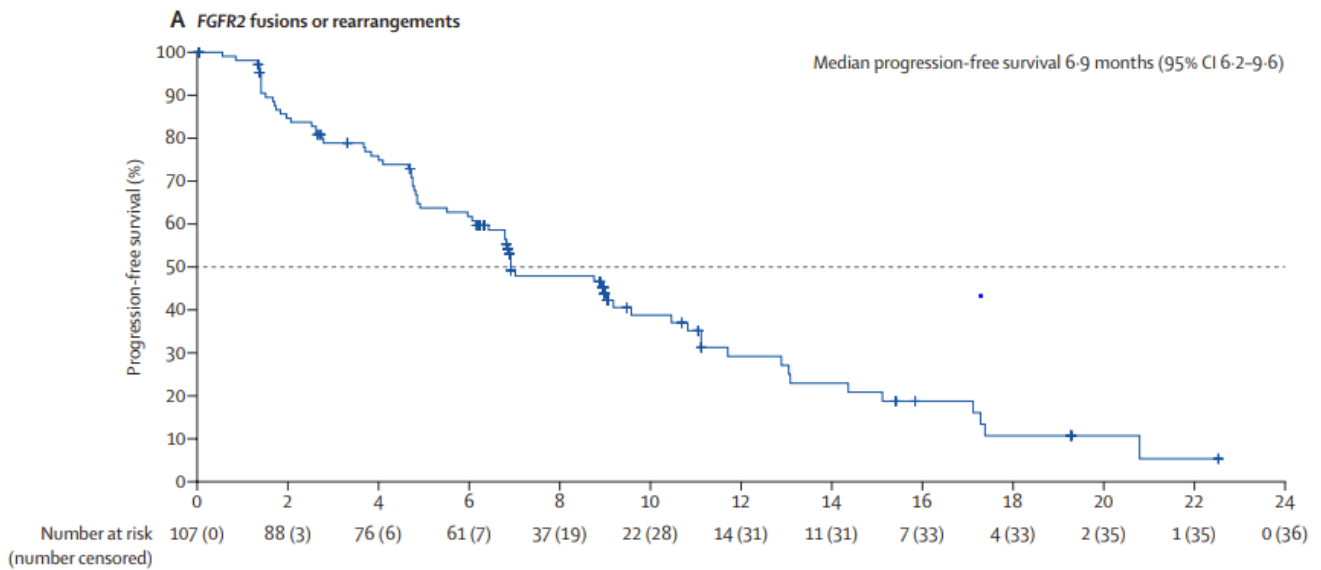
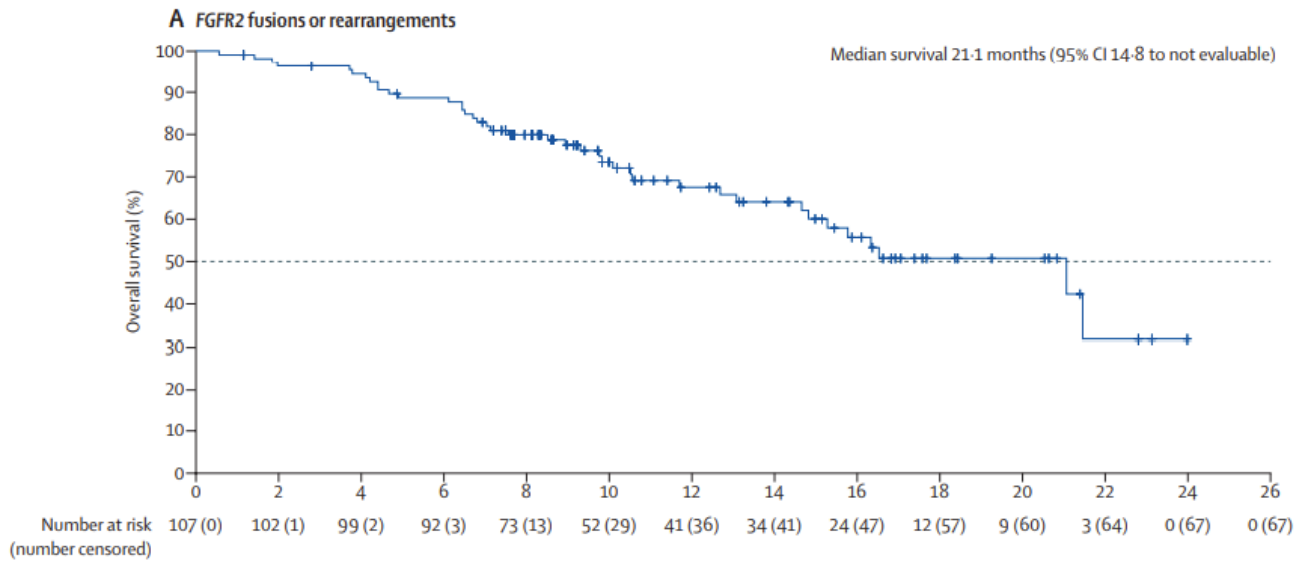


Abreviaturas: EC, ensayo clínico; N, ganglios; R, resección. Fuente: elaborado por los autores

Fuente: creado por los autores

Anexo 2. Gráfica de tasa de respuestas, curvas Kaplan y Meier de SG y SLP.





Fuente: artículo original, referencia 16, Abou-Alfa GK, et al. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684.

Anexo 3. Datos de eficacia en cada cohorte del RCT de fase II FIGHT-202

Variable	Cohorte		
	Fusión/reordenamiento de FGFR2	Otras alteraciones en FGFR	Sin alteraciones en FGFR
ORR	35,5%	0	0
Control de la enfermedad	82%	40%	22%
SLP (meses)	6,9	2,1	1,7
SG (meses)	21,1	6,7	4,0
Tasa de SG a 12 meses	68%	23%	13%

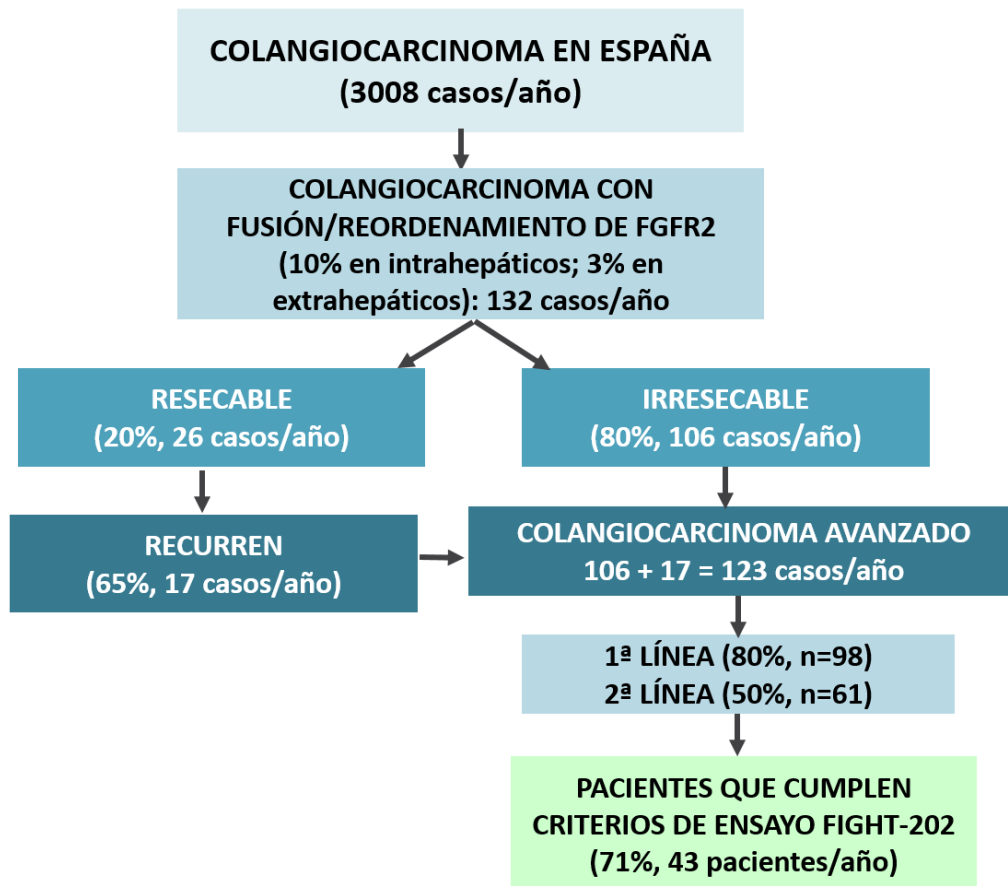
Fuente: creado por los autores

Anexo 4. Biomarcadores en colangiocarcinoma según su localización

Alt. molecular, frecuencia	Cualquiera	Colangiocarcinoma intrahepático	Colangiocarcinoma extrahepático	Carcinoma de vesícula biliar
IDH		5-36%	0-7%	1,5%
FGFR2		11-45%	<5%	3%
BRAF		3-7%	3%	4%
HER2/3		7%	11-17%	10-19%
NTRK		4%		
IMS		3%	2%	6%
ROS	8-9%			
ALK	3%			

Fuente: creado por los autores

Anexo 5. Flujo de pacientes con colangiocarcinoma en España, del total a los candidatos a tratamiento con pemigatinib cada año



Fuente: creado por los autores