

Pemigatinib para colangiocarcinoma

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°10

Fecha de realización: 30 de Octubre de 2022

Fecha de última actualización: 30 de Octubre de 2022



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

La eficacia y seguridad de pemigatinib frente a otros fármacos disponibles en la indicación evaluada no pudo ser establecida debido a que no se encontraron estudios comparativos. La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de pemigatinib para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma avanzado progresados a una primera línea de tratamiento y con alteraciones moleculares en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2, se basa en un único ensayo clínico no aleatorizado en pocos participantes. Este estudio mostró que aquellos adultos que utilizaron el tratamiento tendrían una tasa de respuesta cercanas al 37% al mediano plazo.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado su comercialización de forma acelerada, bajo la denominación de medicamento huérfano, y sujeta a un ensayo de confirmación por parte del productor de la tecnología. Una guía de la Asociación Argentina de Oncología Clínica actualizada no lo menciona dentro de las opciones actuales de tratamiento, mientras que el resto de las recomendaciones provenientes de países de altos ingresos relevados lo mencionan como una opción terapéutica.

Reino Unido brinda cobertura en la indicación evaluada sujeta a un acuerdo de comercialización con un descuento en el precio de venta. Otros países, como España y Canadá, no han autorizado su cobertura debido a que consideran que la evidencia que sustenta su utilización es insuficiente y existe incertidumbre sobre su beneficio en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo del fármaco es muy elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autores: González Lucas

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

Los colangiocarcinomas abarcan todos los tumores que se originan en el epitelio de la vía biliar. Más del 90 % son adenocarcinomas y generalmente se clasifican como intrahepáticos o extrahepático. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 65 años, y tasas de supervivencia relativa a los 5 años son cercanas al 10%.(1)

La resección completa con márgenes negativos es el único tratamiento potencialmente curativo para pacientes con enfermedad resecable.(1) Sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica debido a la ausencia de síntomas hasta un momento posterior del curso de la enfermedad. Para los pacientes con estadio avanzado o irresecable y de buen estado general, el tratamiento de primera línea estándar es gemcitabina y cisplatino. En el entorno de segunda línea una vez que la enfermedad ha progresado el esquema de quimioterapia mFOLFOX (ácido folínico o leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino) es el régimen de tratamiento preferido. (1)

El perfil molecular de los colangiocarcinomas desempeña un papel cada vez más importante en la determinación del pronóstico y la selección de tratamientos.(1) Recientemente se han identificado alteraciones genéticas del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR, su sigla del inglés *Fibroblast Growth Factor Receptor*) en aproximadamente en un 10-16% de los colangiocarcinomas intrahepáticos y se han denominado indistintamente traslocaciones, fusiones o reordenamientos. Estas fusiones o reordenamientos rara vez se producen en los colangiocarcinomas extrahepáticos.

TECNOLOGÍA

Pemigatinib (Pemazyre®) 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.(2,3,4)

Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) bajo la denominación de medicamento huérfano, desde el año 2020 para ser utilizado en el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, con fusión o reordenación del FGFR2, y que hayan experimentado progresión después de al menos un tratamiento sistémico.(2,3) Ambas Agencias autorizaron la indicación bajo aprobación acelerada basada en tasa de respuesta global y duración de la respuesta, donde la continuación de la aprobación para esta indicación está sujeta a un ensayo de confirmación.

Pemigatinib es comercializado en envases de 14 comprimidos de 13,5 mg, 9 mg y 4,5 mg. (2,3) La dosis de inicio recomendada es de 13,5 mg una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días

sin tratamiento (ciclos de 21 días: 14+7). El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos inaceptables.(2,3)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de pemigatinib en el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24 de octubre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (pemigatinib [Supplementary Concept] OR pemigatinib [tiab] OR Pemazyre [tiab] OR INCB054828 [tiab]) AND (Cholangiocarcinoma [MESH] OR cholangiocarcinoma [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Abou-Alfa y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un ensayo clínico abierto y no aleatorizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad pemigatinib en pacientes con colangiocarcinoma (estudio de fase II denominado FIGHT-202; NCT02924376).(5) Los pacientes enrolados debían tener el diagnóstico de colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico en progresión de la enfermedad tras al menos una línea de terapia sistémica previa. Se incluyeron 146 adultos, donde todos ellos 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.

El 73,2% (n=107) pacientes presentaban reordenamientos o fusiones del gen FGFR2. En esta subpoblación de pacientes (denominada cohorte A en el estudio) la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 35,5% (IC 95%: 26,5 a 45,3). También se observó tras una mediana de seguimiento de 15,4 meses (Rango Intercuartílico [RIQ] 9,3 a 19,0), una sobrevida global (SG) de 21,1 meses (IC 95%: 14,8 a no alcanzado), y sobrevida libre de progresión (SLP) de 6,9 meses (IC 95%: 6,2 a 9,6). Las medianas de SG y SLP entre los pacientes con otras alteraciones en el gen FGFR (cohorte B; n=20) o sin ellas (cohorte C; n=18) fueron de 6,7 y 2,1 meses, y de 4 y 1,68 meses, respectivamente. Ninguno de estos pacientes logró algún grado de respuesta.

El 64% de los pacientes incluidos en toda la cohorte reportaron eventos adversos clasificados como severos (grado 3 o mayor). Los más frecuentes fueron: hipofosfatemia 12 %, artralgia 6 %, estomatitis 5 %, hiponatremia 5 %, dolor abdominal 5% y fatiga 5%. Los eventos adversos llevaron interrupción temporal del tratamiento en el 42% de los pacientes, y a la discontinuación en el 9%.

Una actualización de los resultados publicada en el año 2021 informó, con una mediana de seguimiento de 30,4 meses, una TRO del 37,0% en la cohorte A siendo la mediana de SG 17,5 meses (IC 95%: 14,4 a 22,9) y la SLP de 7 meses (IC 95%: 6,1 a 10,5).(6) Un análisis no pre planificado que examinó la SG entre aquellos pacientes respondedores una mediana 30,1 meses (IC 95%: 21,5 a no alcanzado) frente a 13,7 meses (IC 95%: 9,6 a 16,1) en aquellos que no respondieron. Los eventos adversos más comunes reportados fueron hiperfosfatemia (58,5 %), alopecia (49,7%), diarrea (46,9%), fatiga (43,5%), náuseas (41,5%) y disgeusia (40,8%). El 10,2% de los pacientes interrumpieron el tratamiento, el 13,6% tuvieron una reducción de la dosis y el 42,2 % tuvo una interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos reportados, respectivamente.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas. En el Reino Unido, el costo de adquisición reportado de pemigatinib es de 7.159 libras esterlinas (GBP) por 14 comprimidos de 13,5 mg, siendo el costo anual de tratamiento a dosis plena de GBP 128.864 equivalente a aproximadamente USD 148.890 (Octubre 2022).(7,8) En Canadá el costo estimado por ciclo de 28 días es de 15.499 dólares canadienses (CAD), siendo su costo anual de CAD 278.982, equivalentes a USD 205.806 (Octubre 2022).(8,9)

RECOMENDACIONES

Las guías de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) de los Estados Unidos, menciona al pemigatinib como una de las opciones de tratamiento para el colangiocarcinoma irresecable o metastásico con fusiones o reordenamientos de FGFR2, después de la progresión de la enfermedad a una primera línea de tratamiento.(1) La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomienda que los pacientes candidatos al tratamiento deben enrolarse en ensayos clínicos. Añade que cuando esté disponible el fármaco en el país, se debería realizar una caracterización molecular exhaustiva del tumor en aquellos pacientes con estadios avanzado; ya que ciertas alteraciones genéticas, como las mutaciones de IDH1, las fusiones de FGFR2, mutaciones del gen BRAF, la inestabilidad de los microsatélites y los reordenamientos de NTRK, entre otros, pueden beneficiarse de terapias dirigidas específicas.(10) La valoración del beneficio clínico según la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada para este fármaco en la indicación evaluada es de 3 puntos. Según esta escala las

calificaciones más altas en el ámbito no curativo son 5 y 4, que indican una magnitud sustancial del beneficio clínico.(11) En Argentina, la Asociación de Oncología Clínica (AAOC) en sus recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico del cáncer de vía biliar no menciona su uso dentro de las opciones terapéuticas.(12)

En el Reino Unido el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de pemigatinib como una opción para en el tratamiento del colangiocarcinoma localmente avanzado irreseccable o metastásico, que haya progresado al menos una línea de tratamiento y sea positivo para la fusión o reordenación del FGFR2. Esta recomendación es solo si la empresa proporciona un descuento sobre el precio de lista a través de un acuerdo comercial.(7) La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) no recomendó la cobertura pemigatinib cuando es indicada para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma metastásico o localmente avanzado no reseccable con una fusión de FGFR2 u otro reordenamiento y que haya sido tratado previamente. La Agencia argumentó que la evidencia clínica que sustenta su utilización no fue lo suficientemente sólida como para mostrar si el tratamiento con pemigatinib tiene beneficios, y no se sabe si conduciría a mejores resultados en comparación con los tratamientos disponibles actualmente para la población evaluada. La Dirección General de Cartera Común de Servicios de Sistema Nacional de Salud y Farmacia de España ha emitido resolución de no financiación de pemigatinib para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del FGFR2 que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.(4) La Dirección concluye que el cuerpo de la evidencia no es suficiente para concluir con certidumbre que el tratamiento obtendría los beneficios observados, y que hay incertidumbre sus beneficios respecto a las terapias actualmente disponibles.

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers (Version 3.2022) [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
2. Food and Drug Administration. PEMAZYRE (PEMIGATINIB) | NDA #213736 [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&ApplNo=213736
3. European Medicines Agency. Pemazyre | pemigatinib (EMA/H/C/005266) [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pemazyre>
4. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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 [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_40-2022-Pemazyre.pdf
5. 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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Oct 30];21(5):671–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
6. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro GM, Melisi D, Al-Rajabi RMT, et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 20;39(15_suppl):4086. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4086
7. National Institute for Health and Care Excellence. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. Technology appraisal guidance [TA722].
8. Banco Central de la República Argentina. Tipos de Cambio: cotizaciones por fecha [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation Pemigatinib (Pemazyre). [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.cadth.ca/pemigatinib>.
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* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Oct 30];23(5):988–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660222/>

11. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards: PEMIGATINIB (scorecard 231-1) [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
12. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Recomendaciones Actuales de tratamiento Oncológico 2022 - 2023 (V 3.1) [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.aaoc.org.ar/recomendaciones-actuales-de-tratamiento-oncologico-2022-2023/>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud