

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-269/V1/29042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de futibatinib (Lytgobi®) en el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan progresado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 29 de abril de 2024

Índice

Introducción	1
Futibatinib (Lytgobi®).....	3
Farmacología	3
Eficacia.....	4
Estudio principal: <i>TAS-120-101</i>	4
Estudio de soporte: <i>TAS-120-205</i>	6
Seguridad.....	6
Discusión	9
Conclusión.....	15
Grupo de expertos	17
Anexo.....	19
Referencias.....	23

Introducción

El sistema biliar está constituido por los conductos biliares, intra y extrahepáticos, y la vesícula biliar. Los colangiocarcinomas (CCA) son un conjunto de tumores heterogéneos, que aparecen en los conductos biliares. En función de su localización anatómica, se clasifican en tres grupos: intrahepáticos (iCCA) (5-20 %), perihiliares (pCCA) (50-60 %) o distales (dCCA) (20-30 %)^{1, 2, 3}. Estos dos últimos, en la clasificación anatómica previa se incluían en un grupo de CCA extrahepático (eCCA), aunque en la actualidad, la clasificación internacional de enfermedades (ICD-11) no recomienda continuar con esta clasificación (eCCA)⁴. Los CCA suelen ser asintomáticos en estadios iniciales. El síntoma más frecuente de los pCCA y dCCA es la ictericia, debida a la obstrucción de las vías biliares. Los iCCA se asocian con una enfermedad más avanzada con mal pronóstico, y síntomas menos específicos, de manera que la ictericia es menos frecuente, y otros síntomas incluyen astenia, dolor abdominal, malestar general, náuseas, anorexia y pérdida de peso¹.



En la última década, se ha observado un aumento de su incidencia ^{5, 6} y de la mortalidad asociada ^{1, 7}, que se correlaciona por un lado con una mejora de las técnicas diagnósticas, así como con el aumento de factores de riesgo como la obesidad, la cirrosis y las hepatitis virales. Son unos tumores altamente heterogéneos, poco frecuentes, que pueden surgir en cualquier punto de las ramificaciones biliares, y que pueden conllevar al 10 al 15 % de los cánceres hepáticos ^{8, 9, 10}. En la Unión Europea (U.E.) se estima una prevalencia de cáncer del sistema biliar de aproximadamente a 1,34 de cada 10 000 personas ^{11,12}, y en España suponen de 1 a 2 casos por 100 000 habitantes ^{3,13}. En la zona europea, la incidencia reportada en particular para el CCA es de aproximadamente 0,45 por 10 000/habitantes-año.

El CCA es un tumor con pronóstico desfavorable debido a que en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en estadios avanzados debido a la ausencia de sintomatología en fases iniciales. Además, las opciones quirúrgicas, potencialmente curativas, son factibles solo en una pequeña proporción de casos, ya que se suelen localizar en zonas de difícil resección quirúrgica. Por último, son cánceres considerados muy resistentes a la quimioterapia. La supervivencia global a 5 años es del 5 al 15 % ^{3,14}.

En estadios no metastásicos, tumores reseccables y pacientes operables (20 % del total), la cirugía es el tratamiento de elección y el único potencialmente curativo, aunque la recidiva es habitual (65 %) ³. Cuando la cirugía no es una opción, de acuerdo a las principales guías de práctica clínica ^{8, 15, 16, 17, 18, 19}, se dispone de la combinación quimioterapéutica de gemcitabina y cisplatino. No obstante, el estándar de tratamiento en primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico, es la combinación de durvalumab con gemcitabina y cisplatino ²⁰, lo cual supone la opción preferible cuando no está contraindicada la inmunoterapia. Existe la posibilidad de utilizar otras combinaciones de quimioterapia como el 5-fluoruracilo o bien la gemcitabina con el oxaliplatino. En pacientes con estado funcional 2 del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group), también se puede utilizar gemcitabina en monoterapia. Además, se espera que nuevas combinaciones de inmunoquimioterapia estén próximamente disponibles (prembolizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino) ²¹.

Las opciones en segunda línea son escasas y con pobres resultados, considerándose así una necesidad médica no cubierta en esta población de pacientes. El esquema FOLFOX (5-fluoruracilo-leucovorina-oxiplatino) es el más empleado ⁸.

Sin embargo, aproximadamente alrededor de al menos un 40 % de los pacientes con cáncer de los conductos biliares presenta distintos tipos de alteraciones genómicas que pueden abordarse mediante tratamientos de terapia dirigida frente a esas dianas terapéuticas ^{15,18, 22, 23}. Se conoce, además, que las distintas alteraciones genómicas se encuentran distribuidas según la localización anatómica del tumor ²⁴. Además, la mutación y/o reordenamiento cromosómico, y la frecuencia de los mismos en iCCA y eCCA es diferente ^{23, 25, 26, 27}. Por lo que, en estos casos, el tratamiento farmacológico del colangiocarcinoma, depende en gran medida de marcadores moleculares tumorales. En este sentido se han emitido recomendaciones para llevar a cabo análisis moleculares en pacientes con enfermedad avanzada candidatos a recibir terapia sistémica. Dado el importante número de biomarcadores de interés en esta patología, la Sociedad Europea de Oncología Médica, ESMO (del inglés, *European Society for Medical Oncology*) recomienda utilizar la tecnología secuenciación masiva de alta resolución ²⁸, NGS (del inglés, *Next Generation Sequencing*) para la determinación de las alteraciones genéticas.

Entre las alteraciones más frecuentes en iCCA se encuentran las mutaciones de ganancia de función en *IDH1/2* (10-20 %) ²⁷ y las fusiones/reordenamientos en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR2*). Los reordenamientos de *FGFR2* (incluidas las fusiones) ocurren en aproximadamente el 8-16 % de los pacientes con iCCA ^{29, 30, 31, 32, 33}, y con una incidencia mucho menor en pacientes con eCCA ^{31, 34, 35}. En este sentido, las terapias dirigidas frente a determinadas mutaciones se utilizan en subgrupos definidos y limitados de pacientes.

En la U.E., los tratamientos autorizados dirigidos para el tratamiento del CCA avanzado o metastásico están dirigidos frente a mutaciones en *IDH1 R132* (ivosidenib ³⁶), frente a las fusiones del gen *NTRK* (larotrectinib ³⁷ y entrectinib ³⁸), a tumores con fusión o reordenamiento de *FGFR2* (pemigatinib ³⁹, y futibatinib ⁴⁰, este último es el medicamento objeto de evaluación en este IPT). Ver Tabla 1 del Anexo, características diferenciales comparadas con el principal comparador terapéutico de futibatinib.

A este último grupo pertenece también, infigratinib que está autorizado por la agencia americana de evaluación ⁴¹ (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*), pero en Europa no está disponible ya que la autorización ha sido revocada ⁴². Además, existen otras posibilidades de tratamientos de pacientes con CCA con mutaciones en *BRAF* (dabrafenib-trametinib) (autorizado por la FDA ⁴³, pero no autorizado en la U.E.), y con tumores mutaciones en *MSI-H/dMMR* (pembrolizumab) ⁴⁴. Además, existen otros medicamentos para pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* (quimioterapia basada en platino, niraparib), y en *HER 2/NEU* (trastuzumab-pertuzumab y tucatinib-trastuzumab) que por el momento no disponen de ninguna autorización en la U.E y se utilizan en circunstancias excepcionales.

Futibatinib (Lytgobi®)

Futibatinib (Lytgobi®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico, con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (*FGFR2*) que hayan progresado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico ^{40, 45}.

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, cada uno de los cuales contiene 4 mg de futibatinib. La dosis recomendada para el tratamiento del CCA es de 20 mg por vía oral una vez al día (5 comprimidos de 4 mg). El tratamiento debe continuar hasta la Progresión de la Enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable.

Futibatinib aumenta la concentración de fosfato sérico como consecuencia de la inhibición de la expresión del FGFR. En todos los pacientes, se recomiendan restricciones en la dieta que limiten la ingesta de fosfato como parte del tratamiento de la hiperfosfatemia. Se debe iniciar un tratamiento reductor de fosfato cuando el nivel de fosfato sérico sea $\geq 5,5$ mg/dl. Si el nivel de fosfato sérico es >7 mg/dl, la dosis de futibatinib se debe ajustar en función de la duración y la gravedad de la hiperfosfatemia (ver Ficha Técnica, FT, ⁴⁰). Si se interrumpe el tratamiento con futibatinib o el nivel de fosfato sérico desciende por debajo del intervalo normal, se debe interrumpir el tratamiento reductor de fosfato y la dieta para la reducción de fosfato.

Se deben considerar las modificaciones o la interrupción de la dosis para el tratamiento de las toxicidades y/o por interacciones farmacológicas. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave, en pacientes con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis intermitente, en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en la población pediátrica.

En base al procedimiento de revisión del mantenimiento de la designación de medicamento huérfano previa a la autorización, la designación de medicamento huérfano se ha retirado ¹². Futibatinib ha recibido una autorización de comercialización condicional ⁴⁵.

Farmacología

La vía de señalización de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) es responsable de activación de las vías de señalización posteriores a RAS/RAF/MEK, JAK/STAT y PI3K/AKT. Distintas alteraciones genéticas en el gen *FGFR* pueden contribuir a la transformación maligna y activación constitutiva de esta vía, dando lugar a una proliferación y supervivencia de las células malignas. Futibatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe irreversiblemente 4 tipos de factores, el FGFR 1, 2, 3 y 4 por unión covalente. Futibatinib inhibe la fosforilación del FGFR, y por lo tanto la

cascada de señalización posterior. Futibatinib ha mostrado actividad inhibitoria *in vitro* contra las mutaciones de resistencia de *FGFR2* (*N550H, V565I, E566G, K660M*)^{40,45}.

Eficacia

Estudio principal: *TAS-120-101*

Diseño del estudio

La eficacia y seguridad de futibatinib en pacientes previamente tratados con iCCA localmente avanzado o metastásico irresecable se evaluó en el estudio *TAS-120-101* (también conocido como *FOENIX-CCA2*). *TAS-120-101* es un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo grupo⁴⁶.

Entre los criterios de inclusión, los pacientes tenían que haber progresado durante un tratamiento previo de quimioterapia con gemcitabina y platino, o después de este tratamiento por recurrencia dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis del régimen. Se debería de haber documentado la progresión radiográfica de la enfermedad con la terapia más reciente. El paciente tenía que tener una enfermedad medible según lo definido por las pautas de los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (versión 1.1, 2009) para tumores sólidos avanzados. Además, los pacientes debían presentar un estado funcional ECOG 0 o 1 el día 1 del ciclo 1. En este sentido, el paciente debía ser capaz de ingerir medicamentos vía oral, y tener una función orgánica adecuada. Además, debían presentar fusión o reordenación en el gen *FGFR2*, según lo determinado a través de pruebas de laboratorio (en particular secuenciación masiva, hibridación fluorescente *in situ*, u otros ensayos que se realizaron con muestras de tejido tumoral o con ADN tumoral circulante). Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo dirigido al *FGFR*, aquellos que habían sufrido un procedimiento quirúrgico, terapia locoregional, o radioterapia al menos 4 semanas antes (o 2 semanas dependiendo del caso), que hubieran recibido cualquier medicamento oncológico en investigación 3 semanas antes de la administración de futibatinib, o que no se hubieran recuperado de los Eventos Adversos (EA) de ese tratamiento. Además, tampoco se les permitió entrar a los pacientes que hubieran recibido terapia dirigida o inmunoterapia 3 semanas antes o que no hubieran pasado 5 semividas de eliminación de los mismos. Si los pacientes estaban incluidos en un estudio observacional debían de tener un permiso adecuado para ello. Los pacientes no podían presentar evidencia clínica ni histórica de alteración del metabolismo del calcio-fosfato, o de mineralización ectópica/calcificación, o problemas retinianos, así como arritmia ventricular sin controlar, o trastornos del electrocardiograma, ECG. A los pacientes con enfermedades graves, incluida la metástasis cerebral que no estuvieran estabilizados no se les permitió participar.

La población de eficacia constó de 103 pacientes. Los pacientes recibieron futibatinib por vía oral una vez al día a una dosis de 20 mg, en ciclos de 21 días, hasta la PE o la toxicidad inaceptable.

La variable principal de eficacia fue la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (tasa de Respuesta Completa (RC) o Respuesta Parcial (RP)) determinada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) según RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la Duración de la Respuesta (DR), la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Tasa de Control de la Enfermedad (TCE), resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient-Reported Outcomes*), y la Supervivencia Global (SG) informada por un CRI. En la DR, se consideraba que la respuesta duraba hasta que se interrumpía el tratamiento para recibir un nuevo tratamiento contra el cáncer, por PE o muerte, o tras haber dos o más evaluaciones del tumor omitidas. La TCE se define como el porcentaje de pacientes con cáncer avanzado o metastásico que han logrado una RC, una RP y una enfermedad estable a una intervención terapéutica. Los datos sobre los PRO se recopilaron con el uso del cuestionario de la "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life" (EORTC QLQ-C30), el cuestionario del "EuroQol Group 5-Dimension Self Report" (EQ-5D) y el cuestionario de la "EuroQol Visual-Analogue Scale" (EQ VAS)⁴⁶.

La evaluación de la eficacia se realizó en los pacientes que habían recibido una dosis del tratamiento, los pacientes que no fueron tratados se consideraron pérdidas. El valor umbral de la TRO para considerarse relevante a nivel estadístico fue del 10 % (en base a los resultados que tenían con respecto a un control histórico). Se previó realizar un análisis intermedio de seguridad y eficacia cuando aproximadamente el 70 % de todos los pacientes tratados tuvieran 6 meses de seguimiento (a petición de la FDA).

Resultados

Los pacientes que participaron en el estudio presentaban las siguientes características basales y demográficas: una mediana de edad de 58 años (intervalo: de 22 a 79 años), el 22,3 % era ≥ 65 años, el 56,3 % era de sexo femenino y el 49,5 % era de raza blanca. Todos los pacientes presentaban un estado funcional inicial del *Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupo de Oncología Cooperativa del Este; ECOG) de 0 (46,6 %) o 1 (53,4 %). El 27,7 % de los pacientes incluidos eran europeos y el 45,6 % norteamericanos. Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento sistémico, el 30,1 % había recibido 2 líneas previas de tratamiento, y el 23,3 % había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con un derivado del platino, incluido el 91 % con gemcitabina/cisplatino. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 12,70 meses (intervalo: de 2,0 a 61,4 meses).

De los 103 pacientes incluidos en la cohorte de eficacia, la TRO según un CRI, en 43 pacientes, resultó del 41,7 % (IC 95 %: 32,1, 51,9). De los 43 pacientes con TRO, en 42 se confirmó una RP y en 1 una RC. El único paciente con RC tenía una lesión ganglionar restante que resultó negativa para la PET-CT. Según RECIST 1.1, se requiere la desaparición completa para calificar una respuesta como completa en una lesión no objetivo y no ganglionar (independientemente de los resultados de la exploración por PET). Por lo tanto, todas las respuestas observadas fueron RP. Ver Tabla 2 con resultados de eficacia del estudio principal. Se realizó un análisis intermedio provisional formal con fines regulatorios (fuera de la U.E.) que estuvo en consonancia con los resultados de la fecha de corte principal (1 de octubre de 2020). En este análisis, 24 pacientes habían confirmado RP y 1 había confirmado una RC, lo que resultó en una TRO del 37,3 % con un IC 95 % de 25,8; 50,0.

Se realizó un análisis de sensibilidad para la TRO con los datos notificados por el CRI y los que fueron proporcionados por un investigador independiente. Un total de 84 (81,6 %) pacientes obtuvieron resultados concordantes para la evaluación de la respuesta, es decir, 31 (30,1 %) pacientes con respuesta, y 53 (51,5 %) pacientes sin respuesta, tras revisión tanto del investigador como del CRI. Otro análisis de sensibilidad fue la evaluación según análisis por protocolo en la variable principal, con un resultado en la TRO del 43,0 % (IC 95 %: 33,1; 53,3).

En el momento de la fecha de corte de los datos (1 de octubre de 2020), la mediana de DR mediante el análisis de Kaplan-Meier para los 43 respondedores fue de 9,69 meses (IC 95 %: 7,62; 17,05). La mayoría de los respondedores (31 [72,1 %] pacientes) tuvieron DR de ≥ 6 meses. La mediana de la DR del análisis de sensibilidad que tiene en cuenta todas las PE y las muertes según los datos provisionales fue de 8,31 meses (IC del 95 %: 6,18; No Estimable, NE). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,5 meses (intervalo: de 0,7 a 7,4 meses).

Con una mediana de seguimiento de 17,1 meses (intervalo: 10,1; 29,6), la mediana de la SLP realizada por un CRI fue de 9 meses (IC 95 %: 6,9; 13,1). En el momento de corte de datos (1 de octubre de 2020), 64 (62,1 %) pacientes habían experimentado un evento de SLP y 39 (37,9 %) fueron censurados (20 de los pacientes censurados estaban en curso con el tratamiento del estudio en el momento del corte de datos). La TCE fue del 82,5 % (IC 95 %: 73,8; 89,3). La mediana de SG fue de 21,7 meses (IC 95 %: 14,5; NE). En el momento de corte de datos (1 de octubre de 2020), 40 (38,8 %) pacientes habían muerto y 63 (61,2 %) estaban censurados. De los 63 censurados, 32 interrumpieron el tratamiento antes de la fecha de corte posterior (29 de mayo de 2021) y 31 pacientes estaban vivos.

En lo que respecta a los resultados PRO, la población en la que se midió fueron todos los pacientes que recibieron futibatnib y completaron los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 o EQ-5D y presentaban evaluaciones al

inicio del estudio y al menos de una visita posterior ⁴⁶. Un total de 92 pacientes (89 %) respondieron a este criterio. Los datos PRO se evaluaron mediante la visita del ciclo 13 (en 48 pacientes) ya que fue la última visita antes de que faltaran datos para más del 50% de los pacientes. Durante 9 meses de tratamiento, las puntuaciones del EORTC-QLQ-C30 se mantuvieron estables y el estado de salud global se mantuvo, excepto el estreñimiento que empeoró en el ciclo 4. La puntuación en todas las dimensiones del EQ-5D-3L se mantuvo igual o mejoró en la mayoría de los pacientes tratados con futibatinib. Las puntuaciones medias de EQ VAS se mantuvieron hasta el ciclo 13 de tratamiento con futibatinib.

Los resultados del estudio en una fecha posterior, 29 de mayo de 2021, mostraron una TRO evaluada por un CRI del 41,7 % (en 43 pacientes, IC 95 %: 32,1; 51,9) y una mediana de DR de 9,46 meses (IC 95 %: 7,62; 10,35) ⁴⁵.

Se evaluó el efecto del tratamiento en la TRO confirmada por un CRI, según distintos subgrupos: edad, sexo, raza, puntuación de estado funcional ECOG inicial, número de líneas de terapia sistémica previa, región, resección quirúrgica previa, y tratamiento (neo)adyuvante previo. El efecto del tratamiento con respecto a la TRO confirmada mediante una evaluación independiente fue generalmente consistente en todos los subgrupos evaluados con IC 95 % solapantes que comprenden la TRO del análisis primario del 41,7 % (en el grupo de pacientes \geq 65 años, se observaron mejores respuestas con IC que no comprenden el resultado en la población global; el 22,3 % de los pacientes tenían 65 años o más). Además, se realizaron análisis de subgrupos en pacientes con fusión o reordenamiento del gen *FGFR2*. La TRO fue del 45,8 % (IC 95 %: 34,0, 58,0) para los pacientes con fusión de *FGFR2*, y del 33,3 % (IC 95 %: 14,6, 57,0) para los pacientes con reordenamiento en *FGFR2*.

Por último, con respecto al tipo de aberración cromosómica de *FGFR2* que presentaban los pacientes, cabe mencionar que 88 (77,7 %) pacientes presentaban fusiones y 23 (22,3%) pacientes presentaban reordenamientos en *FGFR2*. Además de mutaciones en *FGFR2*, también se observaron fusiones con *BICC1* (n = 24, 23,3 %), y 10 de estos pacientes presentaron respuesta. Se reportaron otras mutaciones concomitantes pero que se dieron en un bajo número de pacientes.

Estudio de soporte: *TAS-120-205*

El solicitante llevará a cabo un estudio de fase 2 de un solo brazo, *TAS-120-205* que replicará los datos de eficacia (y seguridad) de un solo brazo del estudio principal *TAS-120-101*. El objetivo de este estudio, es el de proporcionar datos adicionales en una población similar a la del estudio principal. Los datos de eficacia (y seguridad) de los 60 pacientes del grupo A de 20 mg pueden servir para verificar y confirmar el equilibrio beneficio-riesgo de futibatinib, tal y como se observó en los 103 pacientes del estudio principal. Por lo tanto, el conjunto de datos total (eficacia) estará compuesto por aproximadamente 160 pacientes con CCA avanzado e irresecable con una fusión o reordenamiento de *FGFR2*, que han progresado después de al menos una línea previa de terapia sistémica. A la luz de la eficacia (TRO y DR) y la seguridad del estudio principal, y siempre que se presente una replicación de estos resultados, dicho conjunto de datos puede considerarse completo y respaldar una autorización completa.

Es importante destacar que los datos de eficacia (y seguridad) de los 60 pacientes del grupo B de 16 mg se considerarán datos de respaldo. No obstante, los datos de 16 mg se evaluarán y podrán considerarse, cuando esté científicamente justificado y se considere que es información relevante para los prescriptores.

Seguridad

El conjunto de seguridad principal contiene datos de los 103 pacientes tratados en la fase 2 del estudio principal *TAS-120-101* y datos de 42 pacientes tratados en la parte de expansión de dosis de la fase 1 de este mismo estudio. Como datos de soporte, en el segundo conjunto de seguridad (n = 469) se incluyen datos de pacientes con tumores sólidos, tratados con cualquier nivel de dosis en el estudio *TAS-120-101* (fase 1 de aumento de dosis y expansión de dosis, y fase 2) y en el estudio japonés *10059010*. Este segundo conjunto incluye a 318 pacientes tratados con la dosis inicial

propuesta de futibatinib de 20 mg una vez al día. Por otro lado, los datos del otro inhibidor del FGFR autorizado, pemigatinib ⁴⁷, permiten contextualizar los datos observados tras el tratamiento con futibatinib.

La mediana de duración de tratamiento en el conjunto de seguridad principal es de 8,87 meses, y solo de 2,76 meses en el segundo conjunto.

El perfil de seguridad de futibatinib se caracteriza por una elevada incidencia de EA de grado bajo, compatibles con el mecanismo de acción de otros inhibidores del *FGFR* (hiperfosfatemia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar y síntomas gastrointestinales), y una población de pacientes con cáncer avanzado (fatiga, sequedad de boca y piel).

Los EA fueron reportados por al menos el 98,6 % de los pacientes del conjunto de seguridad principal. Los EA más frecuentes (≥ 20 %) fueron hiperfosfatemia (89,7 %), trastornos de las uñas (44,1 %), estreñimiento (37,2 %), alopecia (35,2 %), diarrea (33,8 %), boca seca (31,0 %), fatiga (31,0 %), náuseas (28,3 %), piel seca (27,6 %), aumento de Aspartato Aminotransferasa (AST) (26,9 %), dolor abdominal (24,8 %), estomatitis (24,8 %), vómitos (23,4 %), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (22,8 %), artralgia (21,4 %) y disminución del apetito (20,0 %).

Los EA graves más frecuentes fueron obstrucción intestinal (1,4 %) y migraña (1,4 %). Los EA de grado ≥ 3 notificados en ≥ 5 % de los pacientes incluyeron hiperfosfatemia, estomatitis y aumento de AST, y síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

La interrupción permanente del estudio debida a EA se notificó en el 7,6 % de los pacientes del conjunto de seguridad principal, y en 7,2 % del segundo conjunto de seguridad. El EA que más frecuentemente provocó la interrupción fue la estomatitis (1,4 %). Las modificaciones de dosis fueron frecuentes en el conjunto de seguridad principal. El 79,3 % de los pacientes experimentó al menos una interrupción de la dosis (principalmente debido a EA; $n = 92$, 63,4 %) y el 53,1 % experimentó una reducción de la dosis, la mayoría de las cuales ($n = 74$, 51,0 %) también fueron debidas a EA. En el conjunto de seguridad de soporte la reducción de dosis se observó en 32 % de los pacientes, principalmente debido a EA 30,7 %.

Según las señales de seguridad durante los ensayos preclínicos o clínicos, o según los efectos de clase de medicamentos similares, los trastornos de la retina, la hiperfosfatemia, la hepatotoxicidad, los trastornos de las uñas, el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar y la erupción cutánea se definieron como EA de especial interés para futibatinib.

EA de especial interés:

- **Trastornos de la retina y otros trastornos oculares:** los trastornos de la retina relacionados con el tratamiento fueron poco frecuentes en ambos conjuntos de seguridad (6,2 y 8,1 %, respectivamente), la mayoría fueron de grado 1 y los seis eventos de grado 2 se resolvieron a $<$ grado 2 con una mediana de tiempo hasta la resolución de 25 días en el conjunto de seguridad principal. Se notificaron otros trastornos oculares con futibatinib (43,4 % en el conjunto principal), pero de grado ≥ 3 solo en 3 pacientes (2,1 %). Entre estos eventos se encuentra sequedad de ojos, visión borrosa, aumento de lagrimeo y cataratas. En la FT 40, como medida de Gestión del Riesgo se incluyen recomendaciones sobre exámenes oftalmológicos.
- **Hiperfosfatemia:** no hubo EA graves, ni muertes debido a hiperfosfatemia. En la mayoría de los pacientes se manejó con el uso de medicamentos reductores de fosfato (83,4 %). Fueron necesarias reducciones de dosis en el 17,9 % de los pacientes e interrupciones en el 18,6 %. Se observaron complicaciones por hiperfosfatemia con el tratamiento con futibatinib en 4 pacientes. En la FT 40 se incluye información sobre el riesgo de mineralización de tejidos blandos debido a hiperfosfatemia prolongada (incluyendo calcificación cutánea, calcificación vascular y calcificación miocárdica), y se proporcionan recomendaciones de dosificación adecuadas para minimizar el riesgo de hiperfosfatemia.

- **Hipofosfatemia:** se observó en 21 pacientes (14,5 %) del conjunto de seguridad principal. En la valoración de laboratorio, la incidencia fue mayor, del 44,2 % con 13,7 % de eventos de grado ≥ 3 . La frecuencia de eventos de grado ≥ 3 fue de 5,7 % informado por el investigador y de 13,7 % informado por el laboratorio. La hipofosfatemia grave se puede manifestar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica. Según lo indicado en la FT 40, se debe suspender el tratamiento reductor de fosfato si se interrumpe el tratamiento con futibatinib.
- **Hepatotoxicidad:** el 29 % de los pacientes del conjunto de seguridad principal presentaron hepatotoxicidad, lo cual incluyó a 18 pacientes (12,4 %) con EA \geq grado 3. La mayoría de los EA estaban relacionados con el tratamiento (n = 30/42 de 145 pacientes, 20,7 %). La hepatotoxicidad fue reportada como incrementos de AST (n = 39; 26,9 %), y de Alanina Aminotransferasa (ALT) (n = 28; 19,3 %). Los EA de grado 3 que ocurrieron en \geq 5,0 % de los pacientes fueron aumento de AST (n = 15, 10,3 %), aumento de fosfatasa alcalina (n = 14, 9,7 %) y aumento de ALT (n = 8, 5,5 %). Ninguno de los eventos reportados cumplió con los criterios de la ley de Hy. Del conjunto de seguridad principal, 22 pacientes que tuvieron un EA de hepatotoxicidad murieron durante los 30 días del periodo de seguimiento. La autopsia realizada en tres pacientes reveló que un paciente presentaba hígado con CCA moderado con metástasis, otro paciente bronconeumonía superpuesta a iCCA metastásico, y otro iCCA, que involucraba de forma extensa el hígado, con metástasis.
- **Trastornos ungueales:** fueron frecuentes en el conjunto de seguridad principal, 64 pacientes (44,1 %) los reportaron, y en el segundo conjunto 127 pacientes (27,1 %). La mayoría de los eventos estuvieron relacionados con el tratamiento. Los EA más comunes informados fueron onicólisis (n = 22, 15,2 %), onicomadesis (n = 19, 13,1 %) y decoloración y trastorno de las uñas (n = 18 cada uno, 12,4 %). Todos los demás EA ocurrieron en < 10 % de los pacientes.
- **Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar:** se observó en 33 pacientes (22,8 %) del conjunto de seguridad principal y en 62 pacientes (13,2 %) del segundo conjunto. En su mayoría se consideraron relacionados con el tratamiento. Del conjunto de seguridad principal, 8 pacientes (5,5 %) tuvieron un evento de grado 3. Este EA se manejó con el uso de medicamentos concomitantes en la mayoría de los pacientes y/o modificaciones de la dosis de futibatinib.
- **Erupción cutánea, rash:** la incidencia de erupciones fue del 9,0 % y el 8,5 % en el conjunto principal, y de soporte, respectivamente, y se consideró relacionada con el tratamiento en el 3,4 % y el 4,3 % de los casos. No hubo eventos de grado ≥ 3 .

Muertes: no hubo muertes durante el tratamiento reportadas en ningún conjunto de seguridad. La mayoría de las muertes se debieron a enfermedad progresiva. En el segundo conjunto de seguridad, hubo 2 muertes debido a EA, incluido un evento de insuficiencia renal mortal dentro del período de seguimiento de seguridad de 30 días. Esta muerte no estuvo relacionada con el tratamiento.

Seguridad en subgrupos de pacientes: el análisis tuvo un carácter exploratorio ya que no había suficiente número de pacientes. En los estudios clínicos se incluyen pocos pacientes mayores de 65 años (89 pacientes mayores de 65 años fueron tratados con la dosis de 20 mg una vez al día, 31 en el conjunto de seguridad principal), lo que limita la evaluación de la seguridad en pacientes de edad avanzada. Los EA principalmente gastrointestinales (disminución del apetito, estomatitis, disgeusia), infección del tracto urinario e hiponatremia se notifican con mayor frecuencia en la

población de edad avanzada. Los EA, tanto en incidencia como en grado fueron mayormente reportados en los pacientes con peor estado funcional (ECOG 1 frente a ECOG 0). En función del sexo, por lo general los EA estuvieron equilibrados, salvo algunas excepciones. En los análisis de subgrupos por raza, región geográfica y tratamiento previo no se pudieron sacar conclusiones debido al bajo número de pacientes en algunos subgrupos.

Discusión

Los datos de eficacia y seguridad de futibatinib en iCCA proceden principalmente del estudio de fase 2, de un solo brazo, *TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)*, que incluyó 103 pacientes con iCCA con fusiones del gen u otros reordenamientos del gen *FGFR2*.

En el análisis primario realizado (1 de octubre de 2020), el tratamiento con futibatinib resultó en una TRO confirmada (evaluada por un CRI) del 41,7 % (IC 95 %: 32,1, 51,9), siendo en todos los casos RP. Por otro lado, con una mediana de seguimiento de 17,1 meses, la mediana de DR en 43 respondedores fue de 9,69 meses (IC 95 %: 7,62, 17,05). Los resultados del estudio a fecha final de corte de datos (29 de mayo de 2021), mostraron una TRO evaluada por un CRI del 41,7 % (en 43 pacientes, IC 95 %: 32,1; 51,9) y una mediana de DR de 9,46 meses (IC 95 %: 7,62; 10, 35). Por otro lado, con respecto a la variable secundaria de DR, podría haber ocurrido que las reglas de censura indicadas hubieran sobreestimado la DR. Por ello, los análisis de sensibilidad realizados, en los que la mayoría de las situaciones definidas se consideraron un evento en lugar de ser censuradas se consideran relevantes ya que han confirmado los datos observados.

En el contexto de un diseño abierto de un solo brazo, las variables de tiempo hasta el evento, así como la de DR y los resultados informados por el paciente en forma de PRO se consideran de soporte, con un valor limitado para el posicionamiento del medicamento ya que no se pueden utilizar para aislar el efecto del medicamento. No obstante, los datos resultaron en una mediana de la SLP evaluada por un CRI de 9 meses (IC 95 %: 6,9; 13,1). La mediana de SG fue de 21,7 meses (IC 95 %: 14, 5; NE). En el momento de corte de datos (1 de octubre de 2020), 40 (38,8 %) pacientes habían muerto y 63 (61,2 %) estaban censurados. De los 63 censurados, 32 interrumpieron el tratamiento antes de la fecha de corte de datos posterior y 31 pacientes estaban vivos. Los resultados PRO utilizando variables de calidad de vida que evalúan distintos dominios (como el funcionamiento físico, cognitivo y emocional, así como el estado de salud general), se mantuvieron constantes durante el tratamiento con futibatinib ⁴⁶.

Por otro lado, la selección de la dosis principalmente se ha basado en datos de TRO de la parte II del estudio. El solicitante tiene intención de investigar la eficacia de una dosis inferior de 16 mg en el estudio *TAS-120-205*.

Un criterio de inclusión clave en el estudio principal fue que los pacientes tuvieran iCCA. Sin embargo, la autorización contiene una indicación amplia, para CCA. Dada la rareza del eCCA con reordenamientos del *FGFR2* (incluidas fusiones) y la inclusión de pacientes basada en la presencia de los reordenamientos del gen *FGFR2*, se espera homogeneidad en el efecto y en base a esto, se autorizó la indicación más amplia, sabiendo que se trata de pacientes en su mayoría con iCCA y mutaciones que afectan a *FGFR2*.

Los pacientes incluidos en el ensayo eran pacientes con un buen estado funcional ECOG 0 o 1, habían recibido al menos una línea previa, en la mayoría de los casos (91 %) un tratamiento previo basado en gemcitabina/cisplatino, y en el ensayo estaba bien representada la población europea. Estas características se podrían considerar de forma global representativas de la población objeto de interés en segunda línea para el tratamiento del CCA. Se ha observado que, por lo general, los pacientes con mutaciones *FGFR2* muestran unas características basales un poco diferentes con respecto a la población general, con futibatinib la mediana de edad fue de 58 años frente a los 65 años de la población general con CCA. Además, en muchos casos la mayoría los pacientes son mujeres (13 % frente a 4 %), aunque en este estudio ambos sexos estaban igualmente representados ^{45, 48}. Por otro lado, la implicación clínica de las alteraciones en *FGFR2* en general, sugiere que su presencia está relacionada con un pronóstico más favorable frente a la falta de

ellas ^{49, 50, 51}, si bien es cierto que son necesarios más estudios que puedan determinar el efecto pronóstico de la mutación.

Por último, con respecto al tipo de aberración cromosómica de *FGFR2* que presentaban los pacientes, cabe mencionar que 80 (77,7 %) pacientes presentaban fusiones y 23 (22,3%) pacientes presentaban reordenamientos en *FGFR2*. Además de mutaciones en *FGFR2*, también se observaron fusiones con *BICC1* (n = 24; 23,3 %). Se reportaron otras mutaciones concomitantes pero que se dieron en un número bajo de pacientes. Según el mecanismo de acción de futibatinib, basado en la inhibición irreversible de FGFR 1, 2, 3 y 4, no se esperan diferencias en la tasa de respuesta en pacientes que presenten esta fusión concomitante. Las fusiones con *BICC1*, se han reportado previamente en la literatura como unas de las más frecuentes, junto con las observadas en los genes de la adenosilhomocisteinasa tipo 1 (*AHCYL1*), la perifilina 1 (*PPHLN1*) y la proteína *TACC3* ⁵².

En lo referente a la seguridad, los EA más comunes son compatibles con el perfil de seguridad conocido de otros inhibidores del FGFR y de la población de pacientes con cáncer avanzado. Los EA de especial interés son trastornos de la retina u oftalmológicos, hiperfosfatemia, hepatotoxicidad, trastornos ungueales, síndrome de eritrodisestesia palmo-planta y erupción cutánea. La hiperfosfatemia está relacionada con el mecanismo de acción de los inhibidores del FGFR, debido al bloqueo de FGF23 en los huesos y en los riñones. FGF23 es una hormona fosfatúrica que regula la excreción de fósforo en el túbulo proximal del riñón, y la inhibición de esta hormona conduce a la reabsorción de fosfato ⁵³. La mayor frecuencia de hiperfosfatemia grado ≥ 3 para futibatinib en comparación con la frecuencia encontrada con pemigatinib podría deberse, entre otras cosas a que la clasificación de hiperfosfatemia se definió en base a los niveles de fosfato sérico independientemente de los síntomas clínicos. La hipofosfatemia notificada en algunos casos, podría estar relacionada con el uso de terapias reductoras de fosfato en caso de hiperfosfatemia inducida por el tratamiento, lo que se ilustra por el hecho de que 17 de 31 pacientes en este análisis tuvieron un EA de hipofosfatemia durante el período de seguimiento (es decir, después discontinuación de futibatinib) o mientras se interrumpía el tratamiento con futibatinib, incluidos 15 pacientes que recibían terapia para reducir el fosfato debido a hiperfosfatemia previa.

Por otro lado, cabe destacar que, la lesión renal aguda figura como un riesgo potencial importante de pemigatinib. Además, en el estudio principal con pemigatinib, el aumento de creatinina se informó en un porcentaje más elevado de pacientes con respecto a lo observado con futibatinib. Pemigatinib es un inhibidor muy potente de OCT2, mientras que futibatinib no tiene ningún efecto inhibitor sobre OCT2, lo que puede explicar la diferencia en la incidencia informada de lesión renal con ambos tratamientos. Para finalizar, en los estudios *in vitro* llevados a cabo, futibatinib actúa como bloqueador del canal hERG. Sin embargo, no se encontró ningún efecto cardiovascular en estudios con animales, y futibatinib no prolongó el intervalo QTc en dosis terapéuticas y supraterapéuticas en voluntarios sanos.

Siete pacientes (4,8 %) en el conjunto de seguridad principal presentaron EA con resultado de muerte; ninguno de estos eventos se evaluó como relacionado con el tratamiento, sino como resultado de la PE. Las modificaciones de dosis (interrupciones o reducciones de dosis) fueron frecuentes en ambos conjuntos de seguridad, y en su mayoría fueron debidas a EA. Esto indica la tolerabilidad limitada de la dosis inicial propuesta de 20 mg una vez al día; sin embargo, aparentemente el tratamiento podría continuarse con éxito con una dosis más baja.

Si bien es cierto que la causalidad de los EA no se puede atribuir directamente futibatinib debido al diseño de un brazo del estudio, algunos de los problemas de seguridad encontrados, en especial los EA de especial interés, deberán de ser monitorizados y podrán ser confirmados por observación de los EA tras el tratamiento con pemigatinib, medicamento con el mismo mecanismo de acción. Por otro lado, se estudió a pocos pacientes más allá de 12 meses a la posología propuesta, por lo que se desconoce la toxicidad a largo plazo y la frecuencia de EA muy raros.

En este sentido, para proporcionar más datos de eficacia y seguridad, se proveerán los resultados de otro estudio de cohortes, pero también se trata de un estudio de fase 2, de un solo brazo, por lo que las incertidumbres seguirán

siendo, en gran parte, las mismas (*TAS-120-205*). Se trata de un estudio necesario como parte de las medidas de autorización de comercialización condicional que intentará replicar los resultados del estudio principal.

En base al formulario 3 de la escala ESMO de valoración del beneficio clínico (ESMO-MCBS), futibatinib ha obtenido una puntuación de 3 (siendo las puntuaciones 4 y 5 aquellas que se consideran de medicamentos que proporcionan un beneficio sustancial), por lo que el beneficio clínico obtenido tras el tratamiento con futibatinib en pacientes con CCA con mutaciones en *FGFR* se considera de una magnitud moderada ⁵⁴.

El CCA es una enfermedad grave y potencialmente mortal que, en estadio localmente avanzado o metastásico, es aún incurable. La principal opción de tratamiento es la quimioterapia paliativa, con tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 10 % o incluso menores en pacientes con metástasis a distancia. Las opciones de tratamiento para pacientes con CCA localmente avanzado o metastásico que han recibido al menos una línea previa de tratamiento, son limitadas. El tratamiento más utilizado hasta la fecha era el esquema de quimioterapia FOLFOX ⁵⁵, sin embargo, contiene un derivado de platino (gemcitabina + cisplatino) ⁵⁶ que podría condicionar su aplicación en pacientes que progresan.

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 al menos un 40 % de los tumores de las vías biliares podrían presentar alteraciones de este tipo, entre las que se encuentran las alteraciones genéticas del gen *FGFR* ²³. Y dentro de ellas, destacan las identificadas en el *FGFR2* en forma de reordenamientos o fusiones, pudiendo estar presentes hasta en el 8-16 % de los casos, en la mayoría de los casos, de localización intrahepática.

Se han desarrollado nuevos agentes dirigidos en CCA avanzado/metastásico, de los cuales, cuentan con autorización en la U.E.: ivosidenib (diana terapéutica *IDH1*), pemigatinib, futibatinib (diana terapéutica *FGFR2*), larotrectinib, y entrectinib (diana terapéutica *NTRK*). Adicionalmente, tiene autorización pembrolizumab para el tratamiento en monoterapia de distintos tumores sólidos con alta expresión de marcadores MSI-H o dMMR, incluyendo cáncer biliar. Además de mutaciones en algunos de estos genes, casi todas las vías más conocidas de proliferación celular, supervivencia y angiogénesis se encuentran también desreguladas en iCCA (Raf/MEK/ERK, PI3K-AKT-mTOR y JAK/STAT) ²⁴. Existen distintos inhibidores dirigidos a distintas proteínas de las vías, que actualmente se están probando a través de EC, o se encuentran en desarrollo, lo cual subraya la necesidad de nuevos modelos, y nuevos enfoques que permitan desentrañar la compleja biología molecular del CCA. Es por ello, que en función de la vía de señalización mayormente afectada y el tipo de gen y/o mutación, el clínico deberá de seleccionar el inhibidor más apropiado, ya que el subtipo molecular de iCCA podría estar relacionado con distintas sensibilidades a cada terapia.

Por lo tanto, además de futibatinib, como terapia dirigida frente al locus *FGFR2*, otros tratamientos disponibles y autorizados en esta indicación considerados posibilidades de tratamiento son: la quimioterapia estándar FOLFOX como terapia no dirigida, y entre las terapias dirigidas se dispone de: otro inhibidor *FGFR2*, pemigatinib, el inhibidor *IDH1*, ivosidenib, y los inhibidores *NTRK*, larotrectinib y entrectinib (para casos de concurrencia de mutaciones en *IDH1* o *NTRK* respectivamente, junto con *FGFR2*), así como pembrolizumab, para el tratamiento de tumores de cáncer biliar con expresión MSI-H o dMMR, ya que también podría haber una concurrencia de mutaciones en este caso. Como carecemos de comparaciones, los datos serán descritos con los resultados de los EC de forma absoluta.

Las fusiones en el gen *NTRK* se han reportado en un 1 % de los pacientes ²⁷, y en estos casos, se debería de priorizar el uso de los inhibidores de esta vía (larotrectinib y entrectinib), por lo que no se considera en este caso un comparador directo de futibatinib. La eficacia y seguridad de larotrectinib y entrectinib se estudió para el tratamiento de tumores sólidos con fusión *NTRK* con enfermedad localmente avanzada o metastásica en estudios "basket". No obstante, la población específica con CCA fue reducida (4 pacientes en los estudios con larotrectinib y 1 en los estudios con entrectinib) ^{27, 57, 58}.

El uso de FOLFOX en pacientes con CCA está avalado por el ensayo *ABC-06*⁵⁵ de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado. Este estudio incluyó 162 pacientes con carcinoma del tracto biliar localmente avanzado o metastásico (incluyendo un 44 % con iCCA, un 28 % con eCCA, un 21 % con carcinoma de la vesícula biliar y un 7 % con carcinoma de la ampolla de Vater) que habían progresado tras el tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Estos pacientes presentaban un estado funcional ECOG 0-1, una mediana de edad de 65 años (intervalo de 59-72), estando ambos brazos de tratamiento equilibrados con respecto al sexo, y el 58-67 % eran resistentes o refractarios al platino, y habían recibido una terapia previa de cisplatino y gemcitabina de 4,8-4,9 meses. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad metastásica (81-83 %). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFOX en combinación con un control activo de síntomas (n = 81) o únicamente control activo de síntomas (n = 81). La variable principal fue la SG. Los resultados del ensayo mostraron una mejora modesta de la SG con el esquema FOLFOX, con una mediana de 6,2 meses (IC 95 %: 5,4; 7,6) frente a 5,3 meses (IC 95 %: 4,1; 5,8) en el grupo control (Cociente del Riesgo, *Hazard Ratio*, HR = 0,69; IC 95 %: 0,50; 0,97; valor de p=0,031). La TRO fue de un 5 % en el grupo FOLFOX, con un paciente que obtuvo RC (1 %) y 3 que obtuvieron RP (4 %); y 23 pacientes alcanzaron enfermedad estable (28 %). En cuanto a la seguridad, presentaron EA de grado ≥ 3 el 69 % de los pacientes tratados con FOLFOX, siendo los más frecuentes: neutropenia (12 %), fatiga (11 %) e infecciones (10 %). En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 2a, FOLFOX obtiene una puntuación de 1⁵⁹. Desconocemos los datos de eficacia para FOLFOX en pacientes con reordenamiento o fusiones en el gen *FGFR2*.

Las alteraciones del gen *FGFR2* rara vez coexisten con mutaciones IDH1 (coocurrencia en aproximadamente el 2 % al 5 % de los pacientes)^(24, 31, 60, 61), ya que principalmente son mutuamente exclusivas⁶². En los pocos y raros casos donde exista coexistencia de mutaciones, el clínico deberá de valorar, que inhibidor es más apropiado en función de la frecuencia de cada una, así como la localización de la mutación. La eficacia de ivosidenib se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (EC *AG120-C-005, ClariDHy*)⁶³, en 185 pacientes adultos con CCA localmente avanzado o metastásico con una mutación IDH1 R132, cuya enfermedad había progresado después de al menos 1, pero no más de 2 regímenes de tratamiento previos que incluían como mínimo un régimen con gemcitabina o 5-FU y una expectativa de supervivencia ≥ 3 meses⁵⁶. Los pacientes presentaron un estado funcional ECOG de 0-1, con una mediana de edad de 62 años (intervalo de 33-83), y la mayoría de los pacientes eran mujeres (63 %). Todos los pacientes recibieron, al menos, una línea de tratamiento sistémica previa y el 47 % recibió dos líneas previas. La mayoría de los pacientes tenían iCCA (91 %) en el momento del diagnóstico y el 92 % tenía enfermedad metastásica. En ambos brazos, el 70 % de los pacientes tenía una mutación *R132C*, el 15 % una mutación *R132L*, el 12 % una mutación *R132G*, el 1,6 % una mutación *R132S* y el 1,1 % una mutación *R132H*. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ivosidenib 500 mg por vía oral una vez al día o el placebo correspondiente hasta la PE o el desarrollo de una toxicidad inaceptable. En términos de SLP, la mediana en el brazo activo presentó una mediana de 2,7 meses frente a 1,4 meses en el brazo placebo (HR = 0,37; IC 95 %: 0,25; 0,54; valor de p<0,0001). Este beneficio resulta principalmente de una mayor duración de la enfermedad estable en los pacientes tratados con ivosidenib, ya que ningún paciente del estudio obtuvo RC y sólo hubo 3 RP. Los datos disponibles apuntan también a un posible beneficio en SG para los pacientes tratados con ivosidenib con respecto a los del grupo placebo (con medianas de SG de 10,3 frente a 7,5 meses, respectivamente). En un análisis exploratorio pre-especificado que utilizó el modelo RPSFT para ajustar por el *crossover*, se observó un beneficio estadísticamente significativo sobre la SG, con una mediana de 10,3 meses en el grupo tratado con ivosidenib frente 5,1 meses en el grupo placebo ajustado (HR = 0,49; IC 95 %: 0,34; 0,70; valor de p <0,0001), sin embargo, estos modelos no están exentos de sesgos y solo deben ser tomados como análisis de sensibilidad o de apoyo⁶⁴. El perfil de seguridad de ivosidenib en monoterapia en pacientes con CCA se caracteriza principalmente por trastornos gastrointestinales, fatiga, disminución del apetito, tos y anemia, con una tasa de interrupciones debidas a EA moderada (4,8-7,3 %). La prolongación del intervalo QT es un riesgo importante identificado, por lo que el uso de ivosidenib está contraindicado en los pacientes con mayor riesgo. Los datos de seguridad a largo plazo son muy limitados, solo el 17,1 % de los pacientes estuvo expuesto durante ≥ 12 meses.

La evidencia del uso de pemigatinib (otro inhibidor FGFR2) procede fundamentalmente del estudio *FIGHT-202*⁶⁵. Es un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes previamente tratados con CCA localmente avanzado/metastásico o irreseccable quirúrgicamente. La población de eficacia consistió en 108 pacientes (107 pacientes con iCCA) que habían experimentado progresión después de, por lo menos, 1 tratamiento previo y que presentaban fusión o reordenación de *FGFR2*. La mayoría (95,4 %) de los pacientes presentaron un estado funcional ECOG 0-1, la mediana de edad fue de 55,5 años (intervalo de 26 a 77 años), el 23,1 % era ≥ 65 años, y el 61,1 % de los pacientes era de sexo femenino. Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento sistémico, el 27,8 % había recibido 2 líneas previas de tratamiento, y el 12,0 % había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento. El 96 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con un derivado del platino, incluido el 78 % con gemcitabina/cisplatino. La mayoría de los pacientes (86 %) presentó enfermedad metastásica. 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 sin tratamiento hasta la PE o toxicidad inaceptable. Con pemigatinib se obtuvo una TRO del 37,0 % (IC 95 %: 27,94;46,86), con 3/108 pacientes con RC (2,8 %) y 37/108 con RP (34,3 %). La mediana de DR fue de 9,13 meses (IC 95 %: 6,01; 14,49) y la mediana de SG de 17,5 meses (IC 95 %: 14,4; 22,9)^{47,47}. Este medicamento, al igual que futibatnib, recibió una autorización de comercialización condicional. Como requisito regulatorio para la obtención de la autorización plena, se está llevando a cabo un EC aleatorio de fase 3 con pemigatinib en comparación con quimioterapia de atención estándar en pacientes con CCA avanzado de primera línea con reordenamientos de *FGFR2* (incluidas fusiones). Los EA más frecuentes fueron hiperfosfatemia, alopecia, diarrea, toxicidad de las uñas, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, disgeusia, sequedad de boca, artralgia, ojo seco, hipofosfatemia, sequedad de piel y síndrome de eritrodismesia palmo-plantar. Los EA graves más frecuentes fueron hiponatremia y aumento de la creatinina en sangre. En la escala ESMO-MCBS, utilizando el formulario 3, pemigatinib obtiene una puntuación de 3⁶⁶.

Se sabe que los inhibidores de puntos de control inmunológico potencian la capacidad inmuno adaptativa del propio cuerpo contra las células cancerosas a través de la inhibición de la interacción entre el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y su receptor PD-1. Se están utilizando en una amplia variedad de tumores sólidos con expresión de PD-L1+, alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), deficiencia en la reparación de errores (MMR) y/o alta carga de mutaciones (TMB-H). La expresión de PD-L1+ se observa en entre el 9,1 y el 72,2 % de los pacientes con CCA. Por el momento, se desconoce la eficacia de pembrolizumab en pacientes que también presentan reordenamientos o fusiones en el gen *FGFR2*. En este sentido, la sobreexpresión de moléculas inhibitoras de puntos de control inmunológico (como PD-L1) se ha correlacionado con una mayor invasividad tumoral y peores resultados en pacientes con ICC^{67, 68}. Un análisis de 489 CCAs mostró que el grupo enriquecido con alteraciones del *FGFR* no mostraba una expresión elevada de PD-1 y PD-L2⁶⁹. En otro estudio, las ICC positivas para la fusión de *FGFR2* fueron negativas para la expresión de PD-L1. Una minoría de ICC negativas para la fusión de *FGFR2* expresaron PD-L1⁷⁰. En los estudios existentes de modelos *in vitro* y de ratón la correlación presentada ha mostrado resultados diferentes⁷¹. Y en un análisis de muestras de carcinoma urotelial de pacientes (n = 310) se encontró que los tumores con mutación en *FGFR3* tenían menos probabilidades de expresar PD-L1 en comparación con los tumores de tipo salvaje con *FGFR3*⁷². Por tanto, la interacción entre la expresión de FGFR y los puntos de control inmunológico puede depender del contexto histológico y deberá de ser mejor analizada con el objetivo de establecer cuál es el medicamento más apropiado que podría utilizarse en monoterapia. Es por ello que el tratamiento con inhibidores de control inmunitario en pacientes con iCCA R/R a una primera línea de tratamiento puede considerarse en algunos casos una posibilidad.

La eficacia de pembrolizumab primeramente se analizó en los estudios *KEYNOTE-158* (fase 2; n = 104) y *KEYNOTE-028* (fase 1; n = 24) en el tratamiento de segunda línea o más de pacientes con cánceres de las vías biliares. Todos los pacientes en *KEYNOTE-028* y 61 en *KEYNOTE-158* presentaron expresión positiva para PD-L1^{73, 74}. Entre los dos ensayos, la TRO fue del 5,8 % y la SLP de 2 meses en *KEYNOTE-158*, mientras que en *KEYNOTE-028*, la TRO fue del 13,0 % y la SLP fue de 1,8 meses. Se ha observado que aquellos pacientes con al menos 50 % o más de expresión de PD-

L1 tuvieron significativamente mayores tasas de respuestas y un mejor control de la enfermedad ⁷⁵. El mismo estudio *KEYNOTE-158*, con otros cánceres, incluidos, cánceres no colorrectales, como el cáncer de endometrio, el gástrico y el páncreas, además se demostró que pembrolizumab fue eficaz en pacientes que presentaban alta carga tumoral (TMB-H) y CCA con marcadores MSI-H o dMMR ⁷⁶. El estudio que justifica esta indicación autorizada era un estudio multicéntrico, no aleatorizado y abierto, que incluyó a 22 pacientes con CCA. Los pacientes presentaban un estado funcional ECOG 0-1, una mediana de edad de 61 años (intervalo de 40 a 77); 73 % varones. Además, el 82 % tenían enfermedad metastásica de grado 1 y el 18 % de grado 0. El 41 % de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento. La TRO entre estos pacientes fue del 40,9 % (IC 95 %: 20,7; 63,6), con un 14 % de pacientes con RC y un 27 % con RP. Y la DR fue de una mediana de 30,6 meses (IC 95 %: 6,2; 46,0). Utilizando el formulario 3, la puntuación ESMO-MCBS de pembrolizumab para el cáncer del tracto biliar es de 3 ⁷⁷.

La evidencia de los resultados con pembrolizumab procede también de sus resultados en primera línea, donde ya se realiza el tratamiento con inmunoterapia. En primera línea, los estudios con durvalumab (*TOPAZ-1*)⁷⁸ o pembrolizumab (*KEYNOTE-966*)²¹ en combinación con gentamicina y cisplatino han demostrado mejoras de la SG frente a la quimioterapia, y la primera combinación se encuentra autorizada y se considera actualmente el tratamiento estándar en 1ª línea.

Se piensa que algunas de las terapias sistémicas para el CCA avanzado o metastásico son ineficaces debido a la elevada variabilidad de alteraciones genéticas presentes y la elevada quimiorresistencia ²⁴. Es por ello que, el clínico tendrá que decidir el mejor abordaje terapéutico, mediante la secuenciación de inhibidores *FGFR* estructuralmente distintos, o de inhibidores con distintos mecanismos de acción. Además, otra posibilidad (que por el momento no se ha autorizado) es la combinación de distintas terapias. Es por ello que, existe toda una serie de EC que están investigando múltiples opciones de tratamientos ²⁷. A pesar de las investigaciones, sigue existiendo una necesidad médica insatisfecha para estos pacientes adultos con CCA metastásico o localmente avanzado.

Aunque una comparación indirecta no está exenta de sesgos, en términos absolutos, los resultados comparados de los EC de futibatinib y pemigatinib, en lo que respecta a los resultados de eficacia son muy similares, con unas TRO para futibatinib de 41,7 %, con una mediana de DR de 9,69 meses; y para pemigatinib con unas TRO del 37,0 % y una mediana de DR de 9,13 meses. Con ambos tratamientos, la mayoría de las respuestas fueron RP. En lo que se refiere a una comparación de seguridad, ambos medicamentos presentan un perfil de seguridad compartido, tal y como se ha comentado anteriormente, ya que con ambos se observan trastornos de la retina u oftalmológicos, hiperfosfatemia, hepatotoxicidad, trastornos ungueales, síndrome de eritrodisestesia palmo-planta y erupción cutánea, con algunas diferencias entre ellos como son por ejemplo, en el caso de futibatinib obstrucción intestinal y migraña como EA graves, y en el caso de pemigatinib, la hiponatremia y el aumento de creatinina en sangre.

Por todo ello, y en ausencia de comparaciones directas y con las diferencias evidenciadas entre los EC disponibles, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre futibatinib y el resto de tratamientos disponibles en la actualidad para el tratamiento del CCA localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recibido al menos una línea previa de tratamiento. Esto es debido a la heterogeneidad entre las poblaciones incluidas en los ensayos, principal mutación o más predominante del tumor, así como diseño y calidad de evidencia disponible. Entre las consideraciones a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento más apropiado para cada paciente, se encuentra el modo de administración.

Como el tratamiento con futibatinib se va a llevar a cabo en pacientes con alteración documentada de *FGFR2*, futibatinib se presenta como una opción atractiva en estos pacientes, en el mismo lugar que pemigatinib, en el tratamiento de pacientes con fusión o reordenamiento de *FGFR2*, que han progresado después de al menos una línea previa de terapia sistémica (los resultados reportados de los EC con pemigatinib y futibatinib podrían indicar que ambos tratamientos presentan unas eficacias comparables con un perfil de seguridad compartido). Los pacientes presentan principalmente iCCA, si bien se asume que los efectos son extrapolables al eCCA. El resto de terapias

disponibles deberán de considerarse caso por caso, en base al tipo de mutación documentada de manera mayoritaria, el perfil de seguridad de cada medicamento, y características individuales de cada paciente.

Conclusión

El tratamiento con futibatinib en monoterapia ha sido autorizado de manera condicional para el tratamiento de pacientes con CCA localmente avanzado o metastásico irreseccable, que presentan fusiones o reordenamientos en el gen *FGFR2* en progresión tras tratamiento con al menos una línea de terapia sistémica. Aunque la autorización de comercialización implica una población más amplia con CCA, la mayoría de los pacientes presentará iCCA con alteraciones genéticas que afectan a *FGFR2*. Esta autorización ha estado basada en los datos de eficacia y seguridad procedentes del estudio *TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)*, un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo.

Los resultados del estudio a fecha final de corte de datos (1 de octubre de 2020), mostraron una TRO evaluada por un CRI del 41,7 % (en 43 pacientes, IC 95 %: 32,1; 51,9), una mediana de DR de 9,46 meses (IC 95 %: 7,62; 10, 35), y una mediana de SG fue de 21,7 meses (IC 95 %: 14, 5, No Estimable, NE). La eficacia medida como respuesta radiológica por RECIST, refleja el efecto del tratamiento, dado que la población incluida era pacientes que habían experimentado progresión a tratamiento(s) previo(s). No obstante, en el contexto de un diseño abierto de un solo brazo, las variables de tiempo hasta el evento, la de DR y los resultados informados por el paciente en forma de PRO se consideran de soporte, por lo que no se puede deducir directamente que las tasas y duración de respuesta se traduzcan directamente en un beneficio en términos de supervivencia.

Con respecto a la seguridad, los EA más frecuentemente notificados (≥ 20 %) han sido hiperfosfatemia, trastornos de las uñas, estreñimiento, alopecia, diarrea, boca seca, fatiga, náuseas, piel seca, aumento de AST, dolor abdominal, estomatitis, vómitos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, artralgia y disminución del apetito. Los EA graves más frecuentes fueron obstrucción intestinal y migraña. El perfil de seguridad es compatible con el perfil conocido de otros inhibidores del *FGFR* y de la población de pacientes con cáncer avanzado. Las alteraciones sobre los niveles plasmáticos de fosfato requieren un seguimiento con los ajustes pertinentes.

No disponemos de comparaciones con el resto de tratamientos disponibles para el tratamiento del CCA localmente avanzado y metastásico irreseccable tras progresión a una línea de terapia sistémica. A falta de otros tratamientos dirigidos de forma específica frente al gen *FGFR2*, pemigatinib y futibatinib son las principales opciones de tratamiento en pacientes con alteración documentada de *FGFR2*. El resto de tratamientos disponibles deberán de considerarse caso por caso en base al tipo de mutación documentada de manera mayoritaria, el perfil de seguridad de cada medicamento, y características individuales de los pacientes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con la principal opción terapéutica de futibatinib.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas		
Nombre	Pemigatinib ⁽³⁹⁾	Futibatinib ⁽⁴⁰⁾
Presentación	Comprimidos de 4,5 mg; 9 mg y 13,5 mg.	Comprimidos recubiertos con película, 4 mg.
Posología	El estado de positividad de la fusión del FGFR2 se debe conocer antes de iniciar el tratamiento. La dosis recomendada es de 13,5 mg de pemigatinib una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tratamiento. Si se omite una dosis de pemigatinib durante 4 o más horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada. El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre indicios de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En todos los pacientes, se debe iniciar una dieta baja en fosfatos cuando la concentración sérica de fosfato sea > 5,5 mg/dl y se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento para la reducción de fosfatos cuando la concentración sea > 7 mg/dl. Se debe reducir la dosis si hay toxicidades según lo indicado en FT.	Se debe confirmar el estado de positividad de la reordenación o fusión del gen FGFR2 antes del inicio del tratamiento. La dosis de inicio recomendada de futibatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día. Si se omite una dosis de futibatinib durante más de 12 horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe tomar una dosis adicional y se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En todos los pacientes, se recomiendan restricciones en la dieta que limiten la ingesta de fosfato como parte del tratamiento de la hiperfosfatemia. Se debe iniciar un tratamiento reductor de fosfato cuando el nivel de fosfato sérico sea ≥5,5 mg/dl. Se debe reducir la dosis si hay toxicidades según lo indicado en FT.
Indicación autorizada en FT o no	Pemigatinib en monoterapia está indicado 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.	Futibatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan progresado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico.
Eventos adversos	Los EA más frecuentes fueron hiperfosfatemia, alopecia, diarrea, toxicidad de las uñas, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, disgeusia, sequedad de boca, artralgia, ojo seco, hipofosfatemia, sequedad de piel, y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Los EA graves más frecuentes fueron hiponatremia y aumento de la	Los EA más frecuentes fueron hiperfosfatemia, trastornos de las uñas, estreñimiento, alopecia, diarrea, boca seca, fatiga, náuseas, piel seca, aumento de AST, dolor abdominal, estomatitis, vómitos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, artralgia y disminución del apetito.

	<p>creatinina en sangre. Los EA graves de trastornos oculares fueron desprendimiento de retina, neuropatía óptica isquémica no arterítica y oclusión de la arteria retiniana.</p>	<p>Los EA graves más frecuentes fueron obstrucción intestinal y migraña.</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Durante el tratamiento con pemigatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, incluido el zumo de pomelo.</p> <p>Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de pemigatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo. Pemigatinib no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante 1 semana después de finalizar el tratamiento. Teniendo en cuenta la farmacología de pemigatinib, no puede excluirse el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.</p> <p>La influencia de pemigatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Reacciones adversas como la fatiga y los trastornos visuales se han asociado a pemigatinib. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.</p>	<p>Durante el tratamiento con futibatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4/P-gp, como itraconazol, o con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp, como rifampicina</p> <p>Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con futibatinib y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de futibatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo. No se debe utilizar futibatinib durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la mujer justifique el posible riesgo para el feto. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 1 semana después de la última dosis. Teniendo en cuenta la farmacología de futibatinib, no se puede excluir el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.</p> <p>La influencia de futibatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o manipular máquinas en caso de que sientan fatiga o alteraciones visuales durante el tratamiento.</p>



Tabla 2. Resultados del estudio principal TAS-120-101. Fecha de corte de datos: 1 de octubre de 2020.

Resultados de eficacia TAS-120-101 (N = 103)	
Variable evaluada	Resultados
Variable principal	
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), n (%), (IC del 95 %)	43 (41,7 %), (32,1; 51,9)
Respuesta Completa (RC), n (%)	1 (1 %)
Respuesta parcial (RP), n (%)	42 (40,8 %)
Variables secundarias	
Duración de la Respuesta (DR) (mediana en meses) (IC del 95 %) ^a	9,69 (7,62; 17,05)
Duración de la Respuesta estimada (DRe), % , (IC del 95 %)	
3 meses	100 (100; 100)
6 meses	85,1 (69,8; 93,1)
9 meses	52,8 (34,2; 58,3)
12 meses	37,0 (18,4; 55,7)
Tasa de Control de la Enfermedad (TCE), n (%) (IC del 95 %)	85 (82,5 %) (73,8; 89,3)
Tiempo hasta la Respuesta (mediana en meses) (intervalo min; max)	2,50 (0,7; 7,4)

IC = Intervalo de Confianza

Notas:

- Los datos han sido evaluados según un Comité de Revisión Independiente (CRI) siguiendo los criterios RECIST v1.1.
 - La TRO corresponde a la confirmación de una respuesta RC o RP.
- Además del análisis principal presentado aquí, se llevó a cabo un análisis intermedio. Los resultados de ambos análisis coincidieron.
- ^a El IC del 95 % se calculó con el método de Clopper-Pearson.

Referencias

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(9):557-588.
2. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1):65.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión. 2013. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Pemigatinib_colangiocarcinoma_av.pdf. Acceso: diciembre de 2023.
4. Cai S, Sivakumar S. The 11th revision of the International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems and Cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022 Apr;11(2):276-279.
5. Javle M, Lee S, Azad NS, Borad MJ, Kate Kelley R, Sivaraman S, et al. Temporal Changes in Cholangiocarcinoma Incidence and Mortality in the United States from 2001 to 2017. *Oncologist.* 2022 Oct 1;27(10):874-883.
6. Kumar D, Bansal V, Raza SA, Thrift AP, Malaty HM, et Sealock RJ. (2022). Widening health disparities: increasing cholangiocarcinoma incidence in an underserved population. *Gastro Hep Advances,* 1(2), 180-185.
7. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, et La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1667-74.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Feb;34(2):127-140.
9. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588.
10. Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries. *J Hepatol.* 2022 Dec;77(6):1690-1698.
11. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ivosidenib for the treatment of biliary tract cancer. EMA/126932/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation withdrawal assessment report. Lytgobi 1-[[3S]-3-{4-amino-3-[[3,5-dimethoxyphenyl]ethynyl]-1Hpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]-2-propen-1-one. Treatment of biliary tract cancer EU/3/19/2146 Sponsor: Taiho Pharma Netherlands B.V. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/lytgobi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
13. Las cifras del cáncer en España 2024 – SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
14. Teresa Macarulla. Cáncer de vía biliar. SEOM. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/via-biliar>.
15. Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, Albazaz R, Manoharan P, Pereira SP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut.* 2023 Sep 28;gutjnl-2023-330029.
16. Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Jan;28(1):26-54.
17. Ramjeesingh R, Chaudhury P, Tam VC, Roberge D, Lim HJ, Knox JJ, et al. A Practical Guide for the Systemic Treatment of Biliary Tract Cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2023 Jul 25;30(8):7132-7150.
18. Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May;23(5):988-1000.
19. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023 Jul;79(1):181-208.



20. Ficha técnica de Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf.
21. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 16;402(10406):964.
22. 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 Oct;7(10):1116-1135.
23. Haber PK, Sia D. Translating cancer genomics for precision oncology in biliary tract cancers. *Discov Med*. 2019 Nov-Dec;28(155):255-265.
24. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, et Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):943-962.
25. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Biliary Tract Cancer: State of the Art and potential role of DNA Damage Repair. *Cancer Treat Rev*. 2018 Nov;70:168-177.
26. Kayhanian H, Smyth EC, et Braconi C. Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2017 Jul 15;9(7):268-280.
27. Carotenuto M, Sacco A, Forgione L, et Normanno N. Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and relevance to therapy. *Explor Target Antitumor Ther*. 2022;3(2):200-223.
28. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
29. Neumann O, Burn TC, Allgäuer M, Ball M, Kirchner M, Albrecht T, et al. Genomic architecture of FGFR2 fusions in cholangiocarcinoma and its implication for molecular testing. *Br J Cancer*. 2022 Nov;127(8):1540-1549.
30. Krook MA, Lenyo A, Wilberding M, Barker H, Dantuono M, Bailey KM, et al. Efficacy of FGFR Inhibitors and Combination Therapies for Acquired Resistance in FGFR2-Fusion Cholangiocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2020 Mar;19(3):847-857.
31. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol*. 2018 Nov;2:1-12.
32. Moncada S, Nervi B, Pinto M, et Abou-Alfa GK. Biliary tract cancer prognostic and predictive genomics. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(4):42.
33. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, et Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023 Mar;78(3):614-626.
34. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1427-34.
35. SEOM. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pemigatinib (Pemazyre®) en pacientes con colangiocarcinoma avanzado en progresión. [Internet]. 2013. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Pemigatinib_colangiocarcinoma_av.pdf.
36. Ficha técnica de Tibsovo® (ivosidenib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_es.pdf.
37. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf.
38. Ficha técnica de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf.
39. Ficha técnica de Pemazyre® (pemigatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_es.pdf.

40. Ficha técnica de Lytgobi® (futibatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_es.pdf.
41. Ficha técnica FDA de Truseltiq® (infigratinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214622s000lbl.pdf
42. Withdrawal assessment report Febseltiq (WD)®. International non-proprietary name: infigratinib. Procedure No. EMEA/H/C/005361/0000.
43. Información disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>.
44. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
45. European Public Assessment report. Lytgobi®. International non-proprietary name: futibatinib. Procedure No. EMEA/H/C/005627/0000.
46. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):228-239.
47. EPAR Pemazyre®. International non-proprietary name: pemigatinib. Procedure No. EMEA/H/C/005266/0000.
48. . Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Aug;45(8):1630-8.
49. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Aug;45(8):1630-8.
50. Abou-Alfa GK, Bibeau K, Schultz N, Yaqubie A, Millang B, Ren H, et al. Effect of FGFR2 Alterations on Overall and Progression-Free Survival in Patients Receiving Systemic Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Target Oncol*. 2022 Sep;17(5):517-527.
51. Brandi G, Deiana C, Galvani L, Palloni A, Ricci AD, Rizzo A, et al. Are FGFR and IDH1-2 alterations a positive prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma? An unresolved issue. *Front Oncol*. 2023 Apr 24;13:1137510.
52. Czauderna C, Kirstein MM, Tews HC, Vogel A, Marquardt JU. Molecular Subtypes and Precision Oncology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Med*. 2021 Jun 25;10(13):2803.
53. Liu S, et Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1637-47.
54. ESMO-MCBS Scorecards. Futibatinib. FEONIX-CCA2. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-377-1>
55. . 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;22(5):690-701.
56. EPAR Tibsovo®. International non-proprietary name: ivosidenib. Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000.
57. . EPAR Vitrakvi®. International non-proprietary name: larotrectinib. Procedure No. EMEA/H/C/004919/0000.
58. EPAR Rozlytrek®. International non-proprietary name: entrectinib. Procedure No. EMEA/H/C/004936/0000.
59. ESMO-MCBS Scorecards. FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin). ABC-06. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-315-1>.
60. Saborowski A, Lehmann U, et Vogel A. FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next? *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Sep 16;
61. 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;22(5):690-701.12:1758835920953293.

62. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov.* 2021 Feb;11(2):326-339.
63. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer.* 2016 Dec 15;122(24):3838-3847.
64. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):e462.
65. Human Medicines Research and Development Support Division. Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. EMA/845963/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf.
66. 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 May;21(5):671-684.
67. . ESMO-MCBS Scorecards. Pemigatinib. FIGHT-202. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>.
68. Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, Björkström NK, Cramer T, Lleo A, et al.. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019;39:63–78.
69. Xie Q, Wang L, Zheng S. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Dis Markers* 2020;2020:1817931.
70. 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;7:1116–35.
71. Sridharan V, Neyaz A, Chogule A, Baiev I, Reyes S, Barr Fritcher EG, et al. FGFR mRNA Expression in Cholangiocarcinoma and Its Correlation with FGFR2 Fusion Status and Immune Signatures. *Clin Cancer Res.* 2022 Dec 15;28(24):5431-5439.
72. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al.. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol* 2019;202:3065–75.
73. Maraz A, Takacs P, Lawson J, Santiago-Walker A, Pajor L, Sukosd F, et al.. Correlation between FGFR mutation and PD-L1 expression of urinary bladder cancers: a real-world based biomarker study. *J Clin Oncol* 2019;37:e16030.
74. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-1365.
75. . Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer.* 2020 Oct 15;147(8):2190-2198.
76. . Ahn S, Lee JC, Shin DW, Kim J, et Hwang JH. High PD-L1 expression is associated with therapeutic response to pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer. *Sci Rep.* 2020 Jul 23;10(1):12348.
77. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10.
78. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-158. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-335-1>.
79. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022 Aug;1(8):EVIDoA2200015.

