

1-Título: Durvalumab como tratamiento de primera línea de los tumores de la vía biliar localmente avanzados o metastásicos en combinación con gemcitabina y cisplatino

2-Resumen del posicionamiento terapéutico:

Nombre del fármaco a evaluar: Durvalumab (Imfinzi®).

Indicación: Durvalumab en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino) para el tratamiento de primera línea de los tumores de la vía biliar en estadio localmente avanzado o metastásico. Los tumores de la vía biliar incluyen los colangiocarcinomas intrahepáticos, los colangiocarcinomas extrahepáticos, y los tumores de la vesícula biliar.

La combinación de durvalumab y quimioterapia (gemcitabina y cisplatino) demostró en el estudio fase III Topaz-1 una mayor supervivencia respecto a quimioterapia sola como tratamiento de primera línea de los pacientes con un tumor de la vía biliar avanzado.

La dosificación de durvalumab en el estudio pivotal TOPAZ-1 fue de 1500 mg el día 1 de cada ciclo (ciclos de 21 días) junto con la administración de gemcitabina (1000 mg/m²) y cisplatino (25 mg/m²) que se administraban los días 1 y 8 de cada 21 días. Una vez completados 8 ciclos de quimioterapia y durvalumab, durvalumab se administraba en monoterapia con una dosis de 1500 mg cada 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1).

En el estudio TOPAZ-1 no se hallaron biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento, demostrándose la eficacia de durvalumab junto a la quimioterapia en todos los tumores de la vía biliar en estadio localmente avanzado o metastásico.

El 10 de noviembre de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la agencia europea del medicamento (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento Imfinzi®, en combinación con gemcitabina y cisplatino (GemCis) para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico. El 16 de diciembre del 2022, durvalumab fue aprobado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CVB irresecable o metastásico en combinación con quimioterapia (GemCis) (2).

Esta combinación fue aprobada previamente por la agenda americana del medicamento (FDA) (a fecha de 2-09-2022) para la misma indicación que en Europa (3).

Durvalumab en combinación con GemCis ha recibido una clasificación en la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO-MCBS) de 4. Esta puntuación está basada en el hecho que la combinación alcanza una supervivencia a los 2 años \geq al 10%, a pesar de que no cumple el criterio de HR \leq 0.65 o ganancia de \geq 3 meses en supervivencia global. (4).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicó en 2022 la guía terapéutica para los CVB, y posiciona la combinación de durvalumab y GemCis como una de las opciones de tratamiento de primera línea para adultos con CVB irresecable o metastásico (5).

3-Fecha de presentación del informe: Marzo 2023

4-Introducción

Con el nombre de carcinoma de las vías biliares (CVB) se incluye el cáncer de vesícula biliar, el colangiocarcinoma (CCA) y el cáncer de ampolla de Vater (6).

CCA es uno de los tumores malignos más comunes del tracto biliar y según la localización se clasifica en tres subtipos: CCA intrahepático, CCA hiliar y CCA extrahepático (7).

En occidente el CVB es un tumor raro, que representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales y <1% de todos los cánceres en general (8). Como tal, CVB se considera una enfermedad huérfana en el Reino Unido, Europa, EE. UU. y Asia, con opciones terapéuticas limitadas.

La incidencia en Europa se considera de 3 casos por 100.000 habitantes.

Según el informe de SEOM, en España se esperan 2648 nuevos casos de pacientes afectos de vesícula biliar en el año 2023 y 6695 nuevos casos de cáncer de hígado, siendo el CCA intrahepático un 10% de los tumores primarios de hígado.

Los CCA intrahepáticos es el segundo tumor más común de cáncer de hígado primario después del carcinoma hepatocelular. Se ha descrito que la incidencia y la mortalidad del CCA intrahepático está aumentando en todo el mundo (6).

Generalmente el CVB se presenta con síntomas inespecíficos, y ello hace que el diagnóstico sea difícil en fases iniciales. La mayoría de los pacientes se diagnostican en una fase avanzada (9).

Los CVB se caracterizan por su heterogeneidad clínica, patológica y molecular, mostrando una moderada respuesta a la quimioterapia y un pronóstico pobre con supervivencias menores al año en los pacientes metastásicos.

Sólo aquellos pacientes con enfermedad resecable (alrededor del 20% de los casos) pueden tener la opción quirúrgica curativa. El tratamiento adyuvante con capecitabina es el estándar tras la cirugía. La tasa de recurrencia es alta, con una mediana de supervivencia a los 5 años menor al 50% en esta población (10, 11).

Actualmente el tratamiento estándar para los pacientes afectos de un tumor de la vía biliar localmente avanzado o metastásico es la quimioterapia con gemcitabina (1000 mg/m²) y cisplatino (25 mg/m²) días 1, 8 cada 21 días (GemCis).

Este régimen fue establecido tras los resultados del estudio ABC-02 (12), que incluía pacientes con CVB avanzado, los cuales eran randomizados a ser tratados con GemCis o gemcitabina sola. El estudio alcanzó su objetivo primario; demostrar una mayor supervivencia en el grupo tratado con la combinación respecto al grupo tratado con gemcitabina (11,7 vs 8,1 meses (HR, 0,64; IC 95%, 0,52-0,80; p<0,001)). La supervivencia libre de progresión fue de 8,0 vs 5,0 meses (HR 0,63, p<0,001) respectivamente. La tasa de control de la enfermedad (respuestas y estabilizaciones) fue 81,4% en el grupo de la combinación y de 71,8% en el grupo tratado con gemcitabina (p=0,049).

Éste ha sido el único estudio positivo en primera línea de tratamiento desde su publicación en el año 2010, y desde entonces se ha establecido como el estándar de tratamiento para los CVB avanzados.

El estudio ABC-06 demostró un modesto beneficio en supervivencia en segunda línea de tratamiento cuando los pacientes afectos de un CVB se trataban con FOLFOX respecto hacerlo

con 5-fluorouracilo (15). El estudio incluía pacientes con CVB avanzado tras la progresión al tratamiento de primera línea con GemCis. La mediana de supervivencia alcanzada fue de 6.2 m en el brazo de FOLFOX y de 5.3 m en el brazo control, HR 0.69 (IC 95% 0.50-0.97), p 0.031 (13). En los últimos años se ha descrito que el CVB es un tumor rico en alteraciones moleculares potenciales dianas terapéuticas, y diferentes fármacos se han desarrollado o se están desarrollando para diferentes dianas, a destacar los inhibidores del gen *IDH1* para los CVB con mutaciones en *IDH1*, los inhibidores de *FGFR* para los pacientes con fusiones en *FGFR2*, entre otros (14). Todos estos fármacos han demostrado su eficacia hasta ahora tras el tratamiento estándar con quimioterapia (GemCis). La EMA ha aprobado el primer fármaco para los pacientes con CCA portadores de una fusión en *FGFR2* (pemigatinib)(15), sin embargo en nuestro país no existe ningún fármaco aprobado.

Podemos concluir que las opciones terapéuticas actuales en España para los CVB avanzados es muy pobre, siendo la única opción de tratamiento la quimioterapia basada en GemCis, con una supervivencia menor al año.

Mecanismo de acción e indicaciones en España del fármaco a evaluar:

Durvalumab es un anticuerpo IgG1 κ humano monoclonal completamente humano dirigido contra el ligando 1 de la muerte celular programada 1 (PD-L1; homólogo B7; B7H1). El fragmento cristizable (Fc) del dominio de la molécula de anticuerpo contiene una triple mutación en el dominio constante de la cadena pesada IgG1, lo que reduce la unión al componente del complemento C1q y los receptores Fc γ responsables de la mediación dependiente del anticuerpo.

En nuestro país durvalumab está aprobado y dispone de precio/reembolso para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

5- Evidencia que justifica la aprobación del fármaco

El estudio TOPAZ-1 (1) es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que tuvo como objetivo explorar la eficacia y seguridad de la combinación de durvalumab con GemCis frente a placebo junto con GemCis para el tratamiento de primera línea de CVB irreseccable o metastásico.

Características de los pacientes:

Un total de 685 pacientes fueron incluidos en el estudio: 341 pacientes en el grupo de durvalumab + GemCis y 344 pacientes en el grupo tratado con placebo + GemCis.

La mediana de edad del global de los pacientes fue de 64 años (20-85). 49.6% de los pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo femenino. Un 56.4% de los pacientes eran de origen asiático. Un 49.1% de los pacientes presentaban un ECOG 1. Respecto a las diferentes localizaciones tumorales; 55.9% presentaban un ICCA, 19.1% un ECCA y un 25% presentaban tumor en la vesícula biliar. Solo un 0.7% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban un

tumor con inestabilidad de microsatélites, y un 58.7% presentaba expresión de linfocitos mayor o igual al 1% en el tumor (TAP \geq 1%). Un 86% de los pacientes eran metastásicos en el momento de la inclusión en el estudio.

Las características basales demográficas de los pacientes muestran que pacientes incluidos en el estudio estaban bien balanceados en ambos brazos de tratamiento en términos de edad, sexo y raza, así como en términos de características de la enfermedad (ECOG y tipo de tumor primario).

Objetivo primario del estudio:

El objetivo primario del estudio TOPAZ-1 fue evaluar la supervivencia global de pacientes con CVB inoperable tratados con durvalumab y GemCis como tratamiento de primera línea en comparación con pacientes tratados con placebo y GemCis.

Objetivos secundarios del estudio:

Los objetivos secundarios del estudio TOPAZ-1 fueron los siguientes:

- Evaluar la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta, la duración de la respuesta para pacientes que recibieron durvalumab y GemCis en comparación con pacientes que recibieron placebo y GemCis de acuerdo con RECIST 1.1 mediante evaluaciones BICR (revisiones centralizadas de las imágenes).
- Evaluar los síntomas relacionados con la enfermedad, los impactos y la CVRS, tiempo hasta el deterioro clínico usando EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BIL21.
- Evaluar la eficacia de durvalumab y GemCis en comparación con placebo y GemCis mediante la expresión de PD-L1 de acuerdo con RECIST 1.1 utilizando evaluaciones del investigador
- Evaluar la farmacocinética de durvalumab cuando se usa en combinación con GemCis.
- Investigar la inmunogenicidad del durvalumab.
- Evaluar el perfil de toxicidad de la combinación de durvalumab y GemCis comparado con placebo y GemCis.

Resultados de eficacia del estudio:

Supervivencia:

La mediana de duración del seguimiento fue de 13,7 meses en el brazo de durvalumab y GemCis frente a 12,6 meses en el brazo de placebo y GemCis. Con una madurez del 61,9% para supervivencia global, TOPAZ-1 cumplió su objetivo principal al demostrar superioridad

estadísticamente significativa en la SG de durvalumab junto con GemCis frente a placebo junto con GemCis (12,1m vs 11,5m. HR: 0,80, IC del 95%: 0,66–0,97; p= 0,021).

Tras un seguimiento de 6,5 meses adicionales, en febrero del 2022 se realizó un análisis de supervivencia global actualizado con un 76,9% de madurez para supervivencia global, alcanzando una supervivencia global de 12,9 meses para durvalumab y GemCis vs 11,3 meses (HR:0,76 [IC 95%: 0,64–0,91]) en el grupo de placebo y CisGem .

La curva para la SG del estudio TOPAZ-1 se separó aproximadamente a los seis meses de tratamiento, después de lo cual hubo una separación clara y sostenida de las curvas a favor del brazo de durvalumab y GemCis. Esto está respaldado por las diferencias en las tasas de SG entre los brazos de tratamiento a los 12, 18 y 24 meses (54,3% vs 47,1%, 34,8% vs 24,1%, 23,6% vs 11,5%).

En el análisis de subgrupos pre-especificados, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos evaluados.

Se han presentado los resultados del estudio TOPAZ según la región del mundo a la que pertenecían los pacientes, así los pacientes de Asia presentaban una HR de 0.72 (0.56-0.93), los pacientes de Europa presentaban una HR de 0.86 (0.61-1.22) y los pacientes de Norteamérica presentaban una HR de 0.81 (0.39-1.09).

Respecto a las distintas localizaciones tumorales, los pacientes con un colangiocarcinoma intrahepático presentaban una HR de 0.76 (0.58-0.98), los pacientes con un colangiocarcinoma extrahepático presentaban una HR de 0.76 (0.49-1.19), y los pacientes con tumores de vesícula biliar presentaban una HR de 0.94 (0.65-1.37).

	Durvalumab + GemCis (n=341)	Placebo + GemCis (n=344)
Número de muertes, n (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
Número de pacientes censurados, n (%)	143 (41.9)	118 (34.3)
Hazard ratio	0.80	
97% CI para hazard ratio	0.64–0.99	
Nominal 95% CI for hazard ratio	0.66–0.97	
2-sided p-value	0.021	
Mediana SG, meses (95% CI)	12.8 (11.1–14.0)	11.5 (10.1–12.5)
Ratio de SG,% (95% CI)	12 meses	54.1 (48.4–59.4)
	18 meses	35.1 (29.1–41.2)
	24 meses	24.9 (17.9–32.5)
Mediana (95% CI) de duración de seguimiento (meses) en el total de los pacientes	16.8 (14.8–17.7)	15.9 (14.9–16.9)

Abreviaturas: CI: Intervalo de confianza; GemCis: gemcitabina + cisplatino; FAS: full analysis set; IA: interim analysis; SG: supervivencia global.

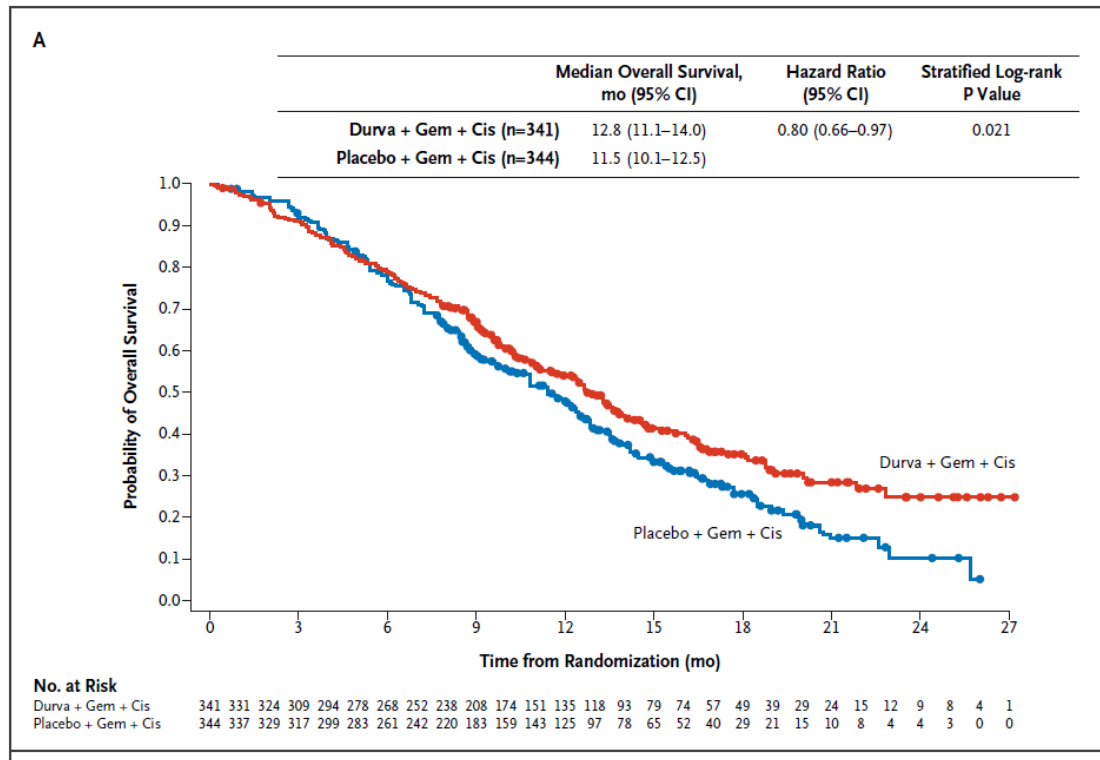
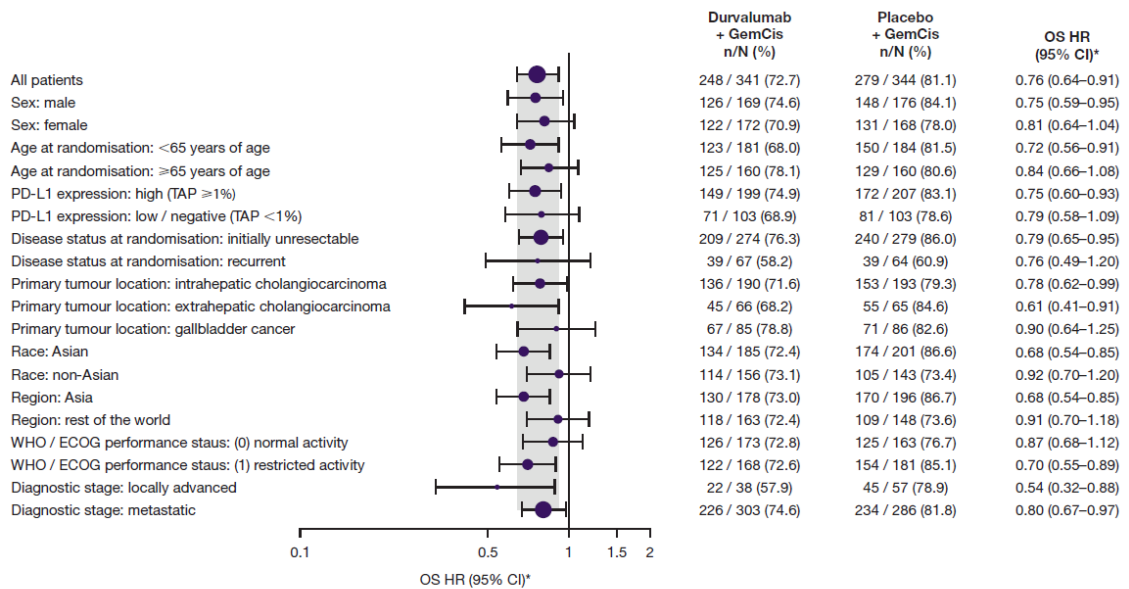


Gráfico de supervivencia del estudio TOPAZ-1



*Durvalumab + GemCis versus placebo + GemCis. An HR <1 favours durvalumab + GemCis
 CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GemCis, gemcitabine and cisplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand-1; TAP, tumour area positivity; WHO, World Health Organization

Análisis de subgrupos para la supervivencia en el estudio TOPAZ-1

Supervivencia libre de progresión:

El tratamiento con durvalumab y GemCis resultó en una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión en comparación con el grupo tratado con placebo y GemCis (HR: 0,75; IC del 95%: 0,63–0,89; p=0,001), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,2 meses (95% IC: 6,7–7,4) para el brazo de tratamiento con durvalumab y GemCis y 5,7 meses (IC 95%: 5,6–6,7) para el brazo de tratamiento con placebo.

El gráfico de la curva para la supervivencia libre de progresión se separó aproximadamente a los cuatro meses de tratamiento, después de lo cual hubo una separación sostenida de las curvas a favor del grupo de tratamiento con durvalumab y GemCis, que se mantuvo uniforme hasta el final. La diferencia sostenida de la SLP entre los subgrupos se refleja en la diferencia en las tasas de SLP a los 6, 9 y 12 meses entre los dos grupos de tratamiento (58.3% vs 47.2%, 34.8% vs 24.6%, 16% vs 6.6%).

En el análisis de subgrupos no se hallaron diferencias significativas entre grupos.

		SLP estudio TOPAZ-1	
		Durvalumab + GemCis (n=341)	Placebo + GemCis (n=344)
Total de eventos, n (%)		276 (80.9)	297 (86.3)
Mediana SLP, meses (95% CI)		7.2 (6.7–7.4)	5.7 (5.6–6.7)
Hazard ratio		0.75	
95% CI para hazard ratio		0.63–0.89	
2-sided p-value		0.001	
Supervivencia libre de progresión en el momento del corte de datos, n (%)		56 (16.4)	28 (8.1)
Ratio SLP, % (95% CI)	6 meses	58.3 (52.8–63.4)	47.2 (41.6–52.5)
	9 meses	34.8 (29.6–40.0)	24.6 (20.0–29.5)
	12 meses	16.0 (12.0–20.6)	6.6 (4.1–9.9)

Abreviaturas: CI: intervalo de confianza; DCO: data cut-off; FAS: full analysis set; GemCis: gemcitabina + cisplatina; IA: interim analysis; KM: Kaplan-Meier; SLP: supervivencia libre de progresión.

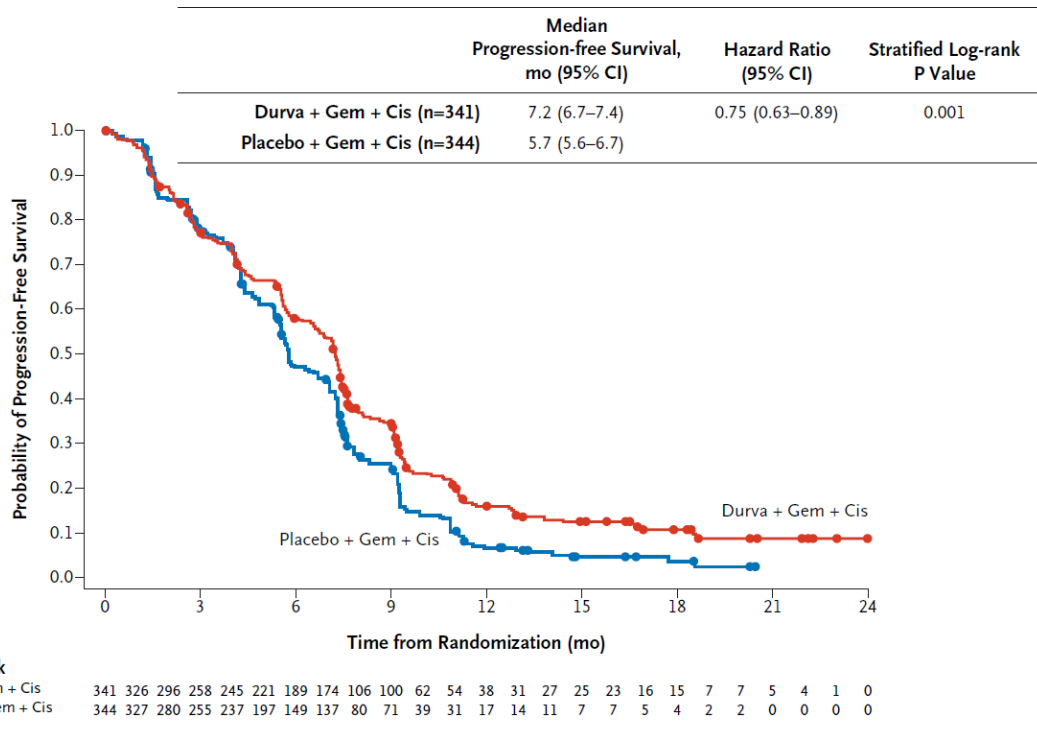


Gráfico de supervivencia libre de progresión del estudio TOPAZ-1

Tasa de respuesta:

En el análisis de los pacientes con enfermedad medible al inicio del tratamiento, hubo una mayor frecuencia de respuestas completas (2,1%) en el grupo tratado con durvalumab y GemCis en comparación con el grupo tratado con placebo y GemCis (0,6%).

Así mismo, se reportó un mayor porcentaje de respuestas parciales en el grupo experimental (24.6% vs 18.1%).

La tasa de respuestas objetivas (suma de la tasa de respuestas completas y parciales) fue del 26,7% para el grupo de tratamiento con durvalumab y GemCis y del 18,7% para el grupo tratado con placebo y GemCis.

La duración de respuesta se definió como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada hasta la fecha de la primera progresión o muerte en ausencia de progresión de la enfermedad. La mediana de duración de repuesta para los pacientes con una respuesta objetiva fue de 6,4 meses en el brazo de tratamiento con durvalumab y GemCis y de 6,2 meses en el brazo de tratamiento con placebo y GemCis.

Un mayor porcentaje de pacientes del brazo durvalumab y GemCis seguía en respuesta a los 9 (32,6% frente a 25,3%) y 12 meses (26,1% frente a 15,0%) frente al brazo de placebo y GemCis.

Calidad de vida:

Para evaluar la calidad de vida en el estudio TOPAZ-1 se utilizaron dos instrumentos PRO (*Patient Reported Outcomes*, resultados reportados por los pacientes): el EORTC-QLQ-C30 y el EORTC-QLQ-BIL21. Los criterios de valoración PRO evaluados incluyeron el tiempo hasta el deterioro clínico y la tasa de mejora de los síntomas.

El tiempo al deterioro clínico medido por EORTC QLQ-C30 mostró que no se observó ningún deterioro en la calidad de vida de los pacientes tratados en el brazo de tratamiento con durvalumab y GemCis en comparación con el brazo de tratamiento con placebo y GemCis.

Hubo una tendencia hacia una ligera mejoría en el tiempo al deterioro clínico para GHS (Global Health Status), funcionamiento emocional y social, fatiga, dolor, náuseas/vómitos, disnea, insomnio y diarrea en el grupo de durvalumab y GemCis en comparación con el grupo de tratamiento con placebo y GemCis. La tendencia de los ítems/escala restante favoreció al placebo.

De manera similar, el tiempo al deterioro clínico medido a través de EORTC QLQ-BIL21 también demostró que no hubo deterioro en la calidad de vida de los pacientes que recibieron durvalumab y GemCis, y los resultados mostraron una tendencia hacia una ligera mejoría en el tiempo hasta el deterioro clínico para el dolor abdominal, la ictericia, el dolor y la ansiedad en los pacientes del grupo de durvalumab. La tendencia para el resto de la escala/ítems favoreció al placebo.

Las tasas de mejora medidas por EORTC QLQ-C30 demostraron que no se observaron perjuicios en la calidad de vida en el brazo de tratamiento con durvalumab y GemCis en comparación con el brazo de tratamiento con placebo y GemCis. Además, se observó una tendencia hacia un ligero aumento en una mejora clínicamente significativa para el estado de salud global/calidad de vida, el funcionamiento [físico, emocional, social] y el insomnio en los pacientes del grupo de tratamiento con durvalumab + GemCis. La tendencia del resto de escalas/ítems favoreció a placebo + GemCis.

6-Seguridad

En el estudio de seguridad fueron incluidos 680 pacientes que habían recibido como mínimo una dosis de durvalumab (338 pacientes) o de placebo (342 pacientes).

El perfil de seguridad general de durvalumab y GemCis fue generalmente manejable y durvalumab no agregó toxicidad adicional a la observada con GemCis.

No se identificaron nuevas señales de seguridad a partir de los perfiles de seguridad conocidos. Casi todos los pacientes en ambos brazos de tratamiento experimentaron uno o más efectos adversos, independientemente de la causalidad. Sin embargo, la naturaleza y frecuencia de estos eventos fue consistente como lo esperado para la población de estudio seleccionada y el perfil de seguridad conocido de los tratamientos del estudio.

La mediana de duración del tratamiento fue de 7.3 meses en el brazo de durvalumab y GemCis y 5.8 meses en el brazo de placebo y GemCis.

En el grupo de durvalumab la intensidad de dosis relativa de durvalumab, gemcitabina y cisplatino fue de 100, 93.8 y 93.8 respectivamente. En el grupo placebo la intensidad de dosis relativa de durvalumab, gemcitabina y cisplatino fue de 100, 93.8, 93.8.

La aparición de efectos secundarios de cualquier grado ocurrió en 99.4% en el grupo de durvalumab y GemCis y en 98.8% en el grupo de placebo y GemCis. En el grupo experimental se registraron un 75.7% de efectos secundarios grado 3 o superior, y este porcentaje fue del 77.8% en el grupo de placebo.

El porcentaje de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento por la aparición de efectos secundarios fue del 13% en el grupo de durvalumab y del 15.2% en el grupo de placebo. En referencia a los efectos secundarios atribuidos al tratamiento que llevaron a la discontinuación del tratamiento, fue del 8.9% en el grupo de durvalumab y de 11.4% en el grupo de placebo. Los efectos secundarios atribuibles al tratamiento que llevaron a muerte fueron un 0.6% de los pacientes en el grupo de durvalumab (un evento isquémico cerebral y un fallo hepático) y un 0.3% en el grupo del placebo (un caso de polimiositis).

Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia fueron: anemia (48.2%), náuseas (40.2%), estreñimiento (32%), y neutropenia (31.7%) en el grupo de durvalumab.

En el grupo de placebo los efectos secundarios más frecuentes fueron: anemia (44.7%), náuseas (34.2%), y neutropenia (31%).

El porcentaje de efectos secundarios inmunomediados fue de 2.4% en el brazo de durvalumab y de 1.5% en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento por efectos secundarios inmunomediados fueron de un 0.9% y un 1,2% respectivamente.

TRAE comunes (que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes en los brazos de tratamiento con durvalumab o placebo o de Grado 3 o 4 con una incidencia de $\geq 2\%$ en cualquier de los brazos de tratamiento)				
Preferred term, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Anemia	163 (48.2)	80 (23.7)	153 (44.7)	77 (22.5)
Nausea	136 (40.2)	5 (1.5)	117 (34.2)	6 (1.8)
Estreñimiento	108 (32.0)	2 (0.6)	99 (28.9)	1 (0.3)
Neutropenia	107 (31.7)	68 (20.1)	102 (29.8)	72 (21.1)
Recuento de neutrófilos disminuido	91 (26.9)	71 (21.0)	106 (31.0)	88 (25.7)
Fatiga	91 (26.9)	11 (3.3)	90 (26.3)	12 (3.5)
Disminución del apetito	87 (25.7)	7 (2.1)	79 (23.1)	3 (0.9)

TRAE comunes (que ocurren en ≥ 10 % de los pacientes en los brazos de tratamiento con durvalumab o placebo o de Grado 3 o 4 con una incidencia de ≥ 2 % en cualquier de los brazos de tratamiento)				
Preferred term, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Recuento de plaquetas disminuido	70 (20.7)	33 (9.8)	79 (23.1)	29 (8.5)
Pirexia	68 (20.1)	5 (1.5)	56 (16.4)	2 (0.6)
Vómitos	62 (18.3)	5 (1.5)	62 (18.1)	7 (2.0)
Diarrea	57 (16.9)	4 (1.2)	51 (14.9)	6 (1.8)
Astenia	48 (14.2)	10 (3.0)	48 (14.0)	8 (2.3)
Dolor abdominal	47 (13.9)	2 (0.6)	58 (17.0)	9 (2.6)
Trombocitopenia	43 (12.7)	16 (4.7)	45 (13.2)	18 (5.3)
Prurito	38 (11.2)	NR	28 (8.2)	NR
Rash	38 (11.2)	3 (0.9)	27 (7.9)	0
Recuento de células blancas reducido	37 (10.9)	15 (4.4)	46 (13.5)	20 (5.8)
Dolor abdominal superior	35 (10.4)	0	30 (8.8)	1 (0.3)
Insomnio	32 (9.5)	NR	36 (10.5)	NR
Colangitis	29 (8.6)	22 (6.5)	18 (5.3)	11 (3.2)
Aumento de alanina aminotransferasa	29 (8.6)	4 (1.2)	35 (10.2)	2 (0.6)
Hipocalemia	28 (8.3)	10 (3.0)	17 (5.0)	4 (1.2)
Hiponatremia	22 (6.5)	7 (2.1)	22 (6.4)	8 (2.3)
Leucopenia	20 (5.9)	8 (2.4)	17 (5.0)	3 (0.9)
Hipertensión	20 (5.9)	6 (1.8)	20 (5.8)	7 (2.0)
Embolismo pulmonar	16 (4.7)	8 (2.4)	13 (3.8)	7 (2.0)
Sepsis	15 (4.4)	12 (3.6)	9 (2.6)	8 (2.3)
Infección del tracto biliar	14 (4.1)	11 (3.3)	7 (2.0)	7 (2.0)
Pneumonia	14 (4.1)	9 (2.7)	10 (2.9)	6 (1.8)
Daño agudo renal	13 (3.8)	11 (3.3)	7 (2.0)	5 (1.5)
Obstrucción biliar	11 (3.3)	7 (2.1)	10 (2.9)	8 (2.3)
Incremento de bilirrubina en sangre	10 (3.0)	4 (1.2)	23 (6.7)	10 (2.9)

Limitaciones del estudio:

El estudio TOPAZ-1 alcanza su objetivo primario, la mayor supervivencia para el grupo de pacientes con CVB avanzado tratados con durvalumab y GemCis respecto a los tratados con GemCis de forma estadísticamente significativa.

Sin embargo, el beneficio se demuestra con una separación tardía de las curvas de supervivencia, a partir de los 6 meses. Ello es comparable con otros tratamientos de inmunoterapia, con beneficios tardíos y sostenidos en el tiempo. Este beneficio tardío se ve reflejado en las cifras de supervivencia a los 24 meses, siendo del 24,9% en el grupo de durvalumab y de 10,4% en el grupo tratado con placebo. Esto es lo que ha permitido la puntuación de 4 en la escala de la ESMO.

Cuando analizamos la diferencia en las medianas de supervivencia entre los dos grupos de tratamiento, la diferencia es modesta. Nuevamente, es un fenómeno observado en otros estudios de inmunoterapia.

El estudio incluye un grupo heterogéneo de tumores, y no alcanza a definir un subgrupo que se beneficie más que otro del tratamiento de durvalumab y GemCis. No se puede definir un biomarcador predictivo.

7-Valoración del beneficio:

Durvalumab en combinación con cisplatino y gemcitabina ha recibido una clasificación en la ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO-MCBS) de 4, sobre una puntuación de 5. ESMO considera significativa una puntuación de 4 y de 5 en esta categoría. Esta puntuación está basada en el hecho que la combinación alcanza una supervivencia a los 2 años \geq al 10%, a pesar de que no cumple el criterio de $HR \leq 0.65$ o ganancia de ≥ 3 meses en supervivencia global (4).

Así mismo está recomendado como una opción de tratamiento en las recién publicadas guías europeas para el tratamiento de CVB (ESMO guidelines)(5). Las guías americanas recomiendan la combinación de durvalumab junto GemCis como tratamiento de elección en primera línea para los pacientes afectados de un CVB avanzado. (16).

8-Discusión y conclusión:

Los CVB avanzados son tumores poco frecuentes en nuestro medio, pero con muy mal pronóstico debido a su diagnóstico tardío, a su biología, y a sus escasas opciones terapéuticas. En el momento actual en nuestro país solo disponemos de una opción de tratamiento para estos enfermos, que es la quimioterapia basada en GemCis.

Desde el año 2010 en que se publicó el estudio ABC-02 que permitió establecer GemCis como tratamiento estándar, ningún otro estudio ha demostrado un resultado superior en primera línea de tratamiento.

El estudio TOPAZ-1 es un estudio fase 3 que evalúa la eficacia en forma de mejoría en la supervivencia global de la combinación de GemCis con durvalumab comparado con placebo y

GemCis. El estudio alcanza su objetivo primario con una HR de 0.80, que mejora 0.76 con un seguimiento más largo. Las curvas de supervivencia global están juntas al principio de la curva, y luego se separan de forma significativa, como sería de esperar del beneficio de la inmunoterapia. Al mismo tiempo la diferencia en las medianas de supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento es modesta, siendo la diferencia en la mediana de supervivencia global entre los dos grupos de 1,1 meses, y la reducción del riesgo de muerte del 20%. Más destacado es el beneficio a largo plazo, con una tasa de supervivencia a 24 meses del 24.9% en el grupo experimental y de un 10.4% en el grupo tratado con placebo.

El estudio consigue alcanzar el demostrar la positividad del resto de objetivos secundarios de eficacia; supervivencia libre de enfermedad, tasa de repuesta y duración de la respuesta. No obstante el beneficio es modesto, siendo la diferencia en la mediana de supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos de 1,5 meses.

En el análisis de subgrupos del estudio TOPAZ-1 no se ha demostrado ningún biomarcador que nos permita seleccionar los pacientes con un mayor beneficio a la adición del durvalumab. Existe incertidumbre sobre el beneficio del durvalumab en algunos grupos de pacientes, por ejemplo los pacientes con tumores de la vesícula biliar, necesitando datos de vida real con mayor número de pacientes para evaluar el beneficio real.

El grupo de pacientes incluido en el estudio TOPAZ-1 es muy heterogéneo, y el estudio no consigue definir los pacientes con un mayor beneficio con el tratamiento de durvalumab.

La combinación presenta un perfil de toxicidad manejable, no aportando durvalumab una mayor toxicidad a la quimioterapia GemCis. Así mismo, se demuestra en el análisis de calidad de vida, que la adición de durvalumab a GemCis no tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Si bien es cierto que en los CVB se están investigando distintos tratamientos dirigidos, algunos de los cuales ya han demostrado una eficacia prometedora, a día de hoy, todos los estudios han sido en líneas posteriores al tratamiento estándar de quimioterapia de la primera línea.

Las escasas opciones terapéuticas de los CVB, y el mal pronóstico que presentan estos pacientes, ponen de manifiesto la necesidad de nuevas terapias para mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.

La aprobación de la combinación de durvalumab y GemCis debe ser en primera línea de tratamiento en pacientes con CVB avanzado (localmente avanzado o metastásico).

9-Bibliografía

1-Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evidence. 2022;1(8).

2https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221216158036/dec_158036_es.pdf

3-

https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221216158036/dec_158

[036_es.pdf](#).

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2022/761069Orig1s035ltr.pdf

4-ESMO. ESMO-MCBS scorecard durvalumab for adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1> October 2022, 2022.

5- 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;34(2):127-40.

6- Banales JM, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:557–88.

7- World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. Version 02/2022. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

8-Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, et al. Biliary tract cancer: epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2016a;36:e194-e203.

9- Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17:557-588.

10-Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. Br J Surg 2018;105:848-856.

11- Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(5):663-73.

12- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81.

13- - Lamarca A, Palmer D, Wasan H, Ross P, Ma Y, Arora A, et al. 54MO Quality of life (QoL) and value of health (V-He) in advanced biliary cancers (ABC) treated with second-line active-symptom-control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+ FOLFOX) in the randomised phase III, multi-centre, open-label ABC-06 trial. Ann Oncol. 2022;33:S564-S5.

14- Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. ESMO Open 2022;7:100503.

15- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-84.

16- Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers Version 5.2022, 01/13/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

10-Declaración de conflicto de interés:

-Consultant or Advisory Role: Amgen, Servier, Incyte, Sanofi, AstraZeneca, Taiho, Celgene, Eisai.

-Research Funding: Celgene, AstraZeneca, BeiGene, Incyte. Speaking: AstraZeneca, Incyte, Servier, Roche, Eisai.