

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-192/V1/24102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con gemcitabina y cisplatino en cáncer de vías biliares irresecable o metastásico en primera línea

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2023

Introducción

El sistema biliar está constituido por los conductos biliares, intra y extrahepáticos y la vesícula biliar. El cáncer del tracto biliar o de vías biliares (CVB) representa < 1% de todos los cánceres e incluye los siguientes tipos tumorales: el colangiocarcinoma intrahepático (CCIH), el colangiocarcinoma extrahepático (CCEH), el cáncer de vesícula biliar y el tumor de la ampolla de Vater (ampuloma) ^(1,2,3). Aunque el colangiocarcinoma (CC) se considera un solo tipo tumoral, las diferencias a nivel molecular entre el CCIH y el CCEH obligan a considerar que se trata de dos entidades diferentes ⁽⁴⁾. La incidencia de los tumores de vías biliares es diferente según el tipo tumoral, y está en relación con los factores de riesgo inherentes a cada uno ⁽⁴⁾. El cáncer de vesícula biliar es dos veces más frecuente que los CC y el tumor de ampolla de Vater es el tipo menos frecuente, este último se incluye como tumor de vía biliar por su localización, pero histológicamente es diferente ^(1,2).

En España, se esperan 2.648 nuevos casos de cáncer de vesícula biliar en el año 2023 y 6.695 nuevos casos de cáncer de hígado, siendo el CCIH un 10% de los tumores primarios de hígado ^(5,6). La incidencia del CC es baja en los países desarrollados (0,3-3,5 casos por 100.000 habitantes/año), aunque es alta en regiones endémicas tales como son Tailandia y China, hasta 40 veces mayor ⁽⁷⁾. El riesgo de CVB aumenta con la edad y es más común en mujeres que en hombres ⁽²⁾. La mediana de edad al diagnóstico es de 50-70 años, siendo más frecuente en varones el CCIH y en mujeres, el de vesícula biliar ⁽⁸⁾.

Son tumores con mal pronóstico a corto plazo, fundamentalmente debido a la combinación de dos factores: la mayoría de los pacientes presentan enfermedad metastásica o localmente avanzada al diagnóstico (60%) ⁽³⁾ y, por otra parte, suele localizarse en zonas de difícil resección quirúrgica ⁽³⁾. A pesar de los avances que se han logrado en el conocimiento fisiopatológico, el pronóstico de los pacientes no ha mejorado de manera sustancial en las

últimas décadas con una supervivencia a los 5 años del 7-20% y con altas tasas de recurrencia tras la resección ^(9,10).

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo ^(2, 3), aunque es una opción en aproximadamente un 20% de los casos ^(5,11).

El objetivo del tratamiento en la enfermedad irreseccable y metastásica es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, con el control de los síntomas (dolor, náuseas, estreñimiento, diarrea, anorexia, pérdida de peso, ansiedad, depresión) y de las complicaciones más comunes relacionadas con la enfermedad, como infecciones (colangitis) y obstrucción biliar o duodenal ⁽³⁾.

Con la quimioterapia de primera línea la supervivencia es de aproximadamente 12 meses ⁽¹²⁾, y con una segunda línea se consiguen 6 meses más de supervivencia ⁽¹³⁾. La quimioterapia sistémica inicial es el tratamiento de elección en CVB localmente avanzado irreseccable. En CVB metastásico, la quimioterapia con cisplatino más gemcitabina constituye el tratamiento estándar en primera línea en pacientes que pueden recibir quimioterapia ⁽³⁾. El oxaliplatino puede ser una alternativa al cisplatino en pacientes con insuficiencia renal y se puede considerar la monoterapia con gemcitabina o fluoropirimidinas en pacientes frágiles ⁽²⁾.

Durvalumab en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino) ha sido autorizado en primera línea del CVB irreseccable o metastásico ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados y se debe asesorar a los pacientes sobre el impacto de la obesidad, estilos de vida y nutrición. La implementación temprana de la atención de apoyo y el control activo de los síntomas es importante para los pacientes con enfermedad avanzada, recurrente o metastásica, con un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

DURVALUMAB (IMFINZI®)

Durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de vías biliares irreseccable o metastásico.

Imfinzi® (durvalumab) 50 mg/ml se encuentra disponible como concentrado para solución para perfusión y se debe conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C).

La dosis recomendada de durvalumab es de 1500 mg en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino) cada 3 semanas, hasta 8 ciclos, seguido de 1500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable ⁽¹⁴⁾. Los pacientes con un peso corporal ≤ 36 kg deben recibir una dosis

de durvalumab basada en el peso de 20 mg/kg. No se recomienda el escalado o reducción de la dosis de durvalumab y puede ser necesario suspender o interrumpir la administración, de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual ⁽¹⁴⁾.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de durvalumab en menores de 18 años por lo que no se recomienda en este grupo de población. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática grave son muy limitados para extraer conclusiones en estos pacientes. Las mujeres en edad fértil deben evitar de forma fiable la concepción durante el tratamiento con durvalumab y durante un mínimo de 3 meses tras la última dosis de durvalumab ⁽¹⁴⁾.

Farmacología

La expresión del ligando-1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1) es una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario. PD-L1 puede ser inducido por señales inflamatorias y puede ser expresado tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células-T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células-T, así como la producción de citocinas ⁽¹⁴⁾.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1κ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80 (B7.1). Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T ⁽¹⁴⁾.

Eficacia (14,15,16)

Los datos de eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino) para el tratamiento de pacientes adultos con CVB (CCIH, CCEH y carcinoma de la vesícula biliar) no resecable o metastásico en primera línea, proceden del segundo análisis intermedio (AI2) del estudio pivotal de fase III TOPAZ-1 (D933AC00001) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

El estudio TOPAZ-1 evaluó la eficacia de durvalumab en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (grupo durvalumab+Gem/Cis) frente a la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (grupo placebo+Gem/Cis) en pacientes con CVB no tratado previamente, localmente avanzado no resecable o metastásico. Se incluyeron pacientes

adultos (≥ 18 años) con peso corporal > 30 kg, con adenocarcinoma del tracto biliar (CCIH, CCEH o carcinoma de vesícula biliar) avanzado o metastásico sin tratamiento previo o no resecable, o con recurrencia > 6 meses después de la cirugía con intención curativa sin tratamiento adyuvante previo, o pacientes con recurrencia > 6 meses después del tratamiento adyuvante (quimioterapia y/o radiación). Los pacientes debían tener al menos una lesión medible con criterios RECIST 1.1, estado funcional ECOG de 0 o 1, función adecuada de órganos y médula ósea y con niveles de bilirrubina sérica $\leq 2,0$ x el límite superior normal (ULN). Cualquier obstrucción biliar clínicamente significativa debía resolverse antes de la aleatorización. Los pacientes no podían haber recibido terapia inmunomediada previa, incluidos, entre otros, anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-PD-L2, excepto vacunas terapéuticas contra el cáncer. Los pacientes no podían haber recibido en los 14 días previos medicamentos inmunosupresores exceptuando los esteroides intranasales, inhalados o tópicos o inyecciones locales de esteroides. Los pacientes con hepatitis B debían haber recibido el tratamiento antiviral adecuado previo a la aleatorización.

Se excluyeron del estudio pacientes con carcinoma ampular, con metástasis cerebrales o carcinomatosis leptomeníngea, pacientes con trastornos autoinmunes o inflamatorios (excepto hipotiroidismo, vitíligo, alopecia, enfermedades crónicas de la piel que no requieran tratamiento sistémico, enfermedad celíaca), pacientes con inmunodeficiencia primaria activa o infección activa por tuberculosis y/o VIH y/o hepatitis C, pacientes con antecedentes de otra neoplasia maligna primaria (excepto cánceres de piel no melanoma, carcinoma *in situ*), alostrasplante, enfermedad intercurrente no controlada, terapia locorregional previa como radioembolización, mujeres embarazadas o lactantes.

Se requirió que los pacientes tuvieran una biopsia tumoral reciente o una muestra de tejido tumoral archivada disponible tomada ≤ 3 años antes de la aleatorización. La expresión de PD-L1 se evaluó en células tumorales e inmunitarias mediante el ensayo Ventana PD-L1 IHC SP263 y se expresó como área tumoral positiva (TAP, *tumour area positivity*, por sus siglas en inglés).

En total 685 pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir durvalumab+Gem/Cis (n=341) o placebo+Gem/Cis (n=344):

- Grupo A (durvalumab+Gem/Cis): durvalumab 1500 mg el día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (gemcitabina y cisplatino se administraron los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días) durante 8 ciclos. Después de completar el período de inducción, los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con durvalumab 1500 mg cada 4 semanas hasta la progresión clínica o radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o cualquier otro criterio de interrupción.

• Grupo B (placebo+Gem/Cis): placebo el día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (gemcitabina y cisplatino se administraron los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días) hasta 8 ciclos. Después de completar el período de inducción de quimioterapia, los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con placebo cada 4 semanas hasta progresión clínica o radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o cualquier otro criterio de interrupción.

Los pacientes clínicamente estables con progresión radiológica inicial de la enfermedad, según “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST v1.1) podían continuar recibiendo el tratamiento del estudio si obtenían beneficio. No se permitió el cruce entre brazos de tratamiento a la progresión.

Se permitieron retrasos en la dosis de durvalumab (o placebo) pero no la reducción de la dosis. Las modificaciones de dosis de gemcitabina/cisplatino se realizaron según la práctica clínica estándar local.

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas (\pm 1 semana) en las 24 primeras semanas y posteriormente, cada 8 semanas (\pm 1 semana) hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad por el investigador de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1.

La aleatorización se estratificó según el estado de la enfermedad (inicialmente irreseccable vs. recurrente) y por la localización del tumor primario (CCIH vs. CCEH vs. carcinoma de vesícula biliar).

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las principales variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR) y los resultados informados por los pacientes (PRO) en los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BIL21. La SLP, TRO y DR fueron evaluadas por el investigador de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. Solo la SLP se controló por multiplicidad. Los síntomas, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) referidos por los pacientes se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (fatiga, dolor, náuseas/vómitos, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento y diarrea) y su módulo específico para el cáncer de vías biliares, EORTC QLQ-BIL21 (dolor abdominal, prurito, ictericia, pérdida de peso, dolor, ansiedad y cansancio). También se incluyó como variable secundaria la asociación del nivel de expresión de PD-L1 con las variables anteriores (SLP, TRO, DR y SG).

Se preespecificaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se determinó que el estudio cumpliría su objetivo principal (SG) si el grupo A era significativamente superior desde el punto de vista estadístico al grupo B, ya sea en el segundo análisis intermedio (AI2) o en el

análisis final. El AI2 con fecha de corte de datos el 11 de agosto de 2021 se llevó a cabo cuando habían ocurrido 424 (61,9% de madurez) de los 496 eventos esperados de SG (74% de madurez). Posteriormente se proporcionaron los resultados de un análisis exploratorio con fecha de corte de datos del 25 de febrero de 2022, con 6,5 meses más de seguimiento. La mediana de duración del seguimiento en AI2 fue de 9,8 meses y de 12,0 meses en la actualización de datos posterior (exploratorio).

De los 685 pacientes aleatorizados, 338 (99,1%) pacientes en el grupo de durvalumab+Gem/Cis y 342 (99,4%) en el grupo de placebo+Gem/Cis recibieron el tratamiento del estudio. En el AI2, 275 (81,4%) pacientes del grupo experimental (durvalumab+Gem/Cis) y 322 (94,2%) en el grupo de control (placebo+Gem/Cis) habían suspendido el tratamiento, el 56,2% vs. 69,6% por progresión radiológica de la enfermedad, el 12,7% vs. 13,5% por progresión clínica sin evidencia de progresión radiológica, el 5,9% vs. 5,3%, por efectos adversos (EA), 1,8% (6 pacientes) vs. 0,6% (2 pacientes) habían fallecido, y el 4,8% vs. 5,2% había suspendido el tratamiento por otros motivos, respectivamente.

Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento: 50,4% hombres, mediana de edad de 64 años (rango: 20 a 85), 53,3% < 65 años, 12,3% ≥ 75 años, 37,2% de raza blanca, 56,4% asiáticos, 2% de raza negra o afroamericanos, el 49,1% con ECOG PS 0 y 50,9% ECOG PS 1. En cuanto a la localización del tumor primario, 55,9% tenía CCIH, 19,1% CCEH y un 25,0% carcinoma de vesícula biliar. El 91,1% presentaba histología de adenocarcinoma. En el 19,1% de los pacientes la enfermedad era recurrente, en el 80,7% irreseccable y en el 86,0% metastásica, y un 13,9% de los pacientes tenía CVB localmente avanzado. Un 6,5% vs. 8,7% de los pacientes del grupo experimental y control, respectivamente, habían recibido quimioterapia citotóxica previa, el 3,2% vs. 2,3%, radioterapia, el 19,6% vs. 18,6% cirugía con intención curativa previa, respectivamente.

Para la expresión de PD-L1 se determinó el área tumoral positiva (TAP). El TAP es la proporción de células con expresión de PD-L1 positivo en células tumorales y en células inmunitarias en relación con el área total del tumor. Hubo datos de la expresión de PD-L1 en 608 pacientes (300 pacientes del grupo de durvalumab+Gem/Cis y 308 del grupo de placebo+Gem/Cis). El 58,7% de los pacientes tenían TAP ≥ 1% y el 30,1% TAP < 1% y no se conocía en el 11,2%.

Resultados

Los resultados de eficacia del AI2 del ensayo TOPAZ-1 (mediana de seguimiento de 9,8 meses) se muestran en la tabla 1. En las figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG y de SLP, respectivamente, del AI2.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio TOPAZ-1 ⁽¹⁴⁾

Variable eficacia	Segundo análisis intermedio (AI2) ^a	
	Durvalumab + gemcitabina y cisplatino (n=341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n=344)
Variable principal: Supervivencia global (SG)		
Evento de muerte n (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Mediana de SG (meses) (IC 95%) ^b	12,8 (11,1 - 14,0)	11,5 (10,1 - 12,5)
HR (IC 95%) ^c	0,80 (0,66 – 0,97)	
Valor p ^{c,d}	0,021	
Mediana de seguimiento en todos los pacientes (meses)	10,2	9,5
Tasa de SG a 12 meses (%) (IC 95%)	54,1 (48,4-59,4)	48,0 (42,4-53,4)
Tasa de SG a 24 meses (%) (IC 95%)	24,9 (17,9-32,5)	10,4 (4,7-18,8)
Variables secundarias		
Supervivencia libre de progresión (SLP) por investigador		
Eventos n (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%) ^b	7,2 (6,7 – 7,4)	5,7 (5,6 – 6,7)
HR (IC 95%) ^c	0,75 (0,63 – 0,89)	
Valor p ^{c,e}	0,001	
Mediana de seguimiento en todos los pacientes (meses)	7,2	5,6

Tasa de SLP a 12 meses (%) (IC 95%)	16,0 (12,0-20,6)	6,6 (4,1-9,9)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) por investigador		
TRO ^f n, (%)	91 (26,7)	64 (18,7)
RC, n(%)	7 (2,1)	2 (0,6)
RP, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
Duración de la respuesta (DR) por investigador		
Mediana de DR (meses) (IC 95%) ^b	6,4 (5,9 - 8,1)	6,2 (4,4 - 7,3)
Tiempo hasta el deterioro (TTD)		
Mediana de TTD EORTC QLQ-C30 (meses) (IC 95%)	7,4 (5,6 - 8,9)	6,7 (5,6 - 7,9)
HR (IC 95%)	0,87 (0,69 - 1,12)	
Valor-p	0,279	

Abreviaturas: DR = duración de la respuesta; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global, SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; TRO = tasa de respuesta objetiva; TTD = tiempo hasta el deterioro.

^a Fecha corte de datos: 11 de agosto de 2021.

^b Calculado mediante Kaplan-Meier. IC para la mediana derivada basada en el método de Brookmeyer-Crowley.

^c El análisis de la HR se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor de p bilateral se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada, ambos ajustados según el estado de la enfermedad y la ubicación del tumor primario.

^d En el análisis intermedio (corte de datos el 11 de agosto de 2021), el valor p de SG fue 0,021, que cumplió con el límite para la significación estadística de 0,0238 para un alfa de dos caras general del 4,9%, basado en un gasto alfa de Lan-DeMets Función con límite tipo O'Brien Fleming con el número real de eventos observados.

^e En el análisis intermedio (corte de datos el 11 de agosto de 2021), el valor p de SLP fue de 0,001, que cumplió con el límite para la significación estadística de 0,0481 para un alfa de dos caras general del 4,9%, basado en un gasto alfa de Lan-DeMets función con límite tipo Pocock con el número real de eventos observados.

^f Respuesta objetiva confirmada

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SG del ensayo TOPAZ-1 (A12). Fecha corte datos de 11 de agosto de 2021 ⁽¹⁵⁾

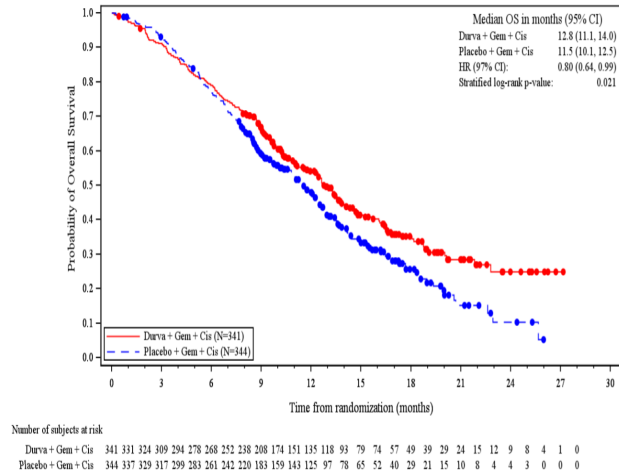
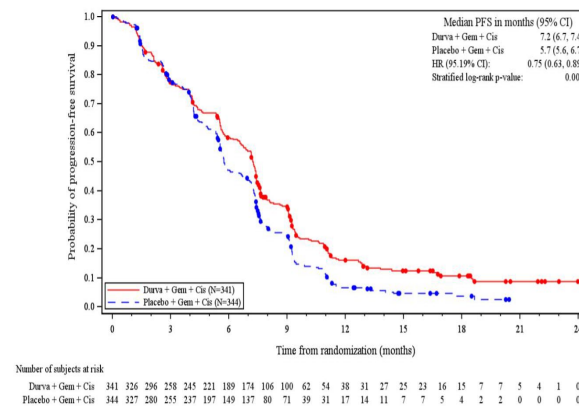
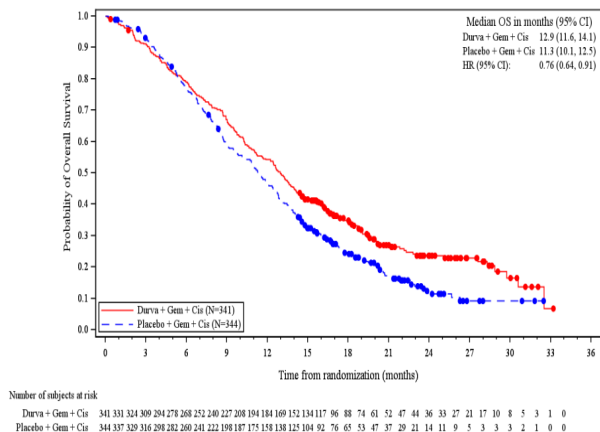


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST 1.1) del ensayo TOPAZ-1 (A12, corte de datos del 11 de agosto de 2021) ⁽¹⁵⁾



En el análisis exploratorio de SG, con mediana de duración del seguimiento de 12,0 meses y fecha de corte de datos de 25 de febrero de 2022, (6,5 meses después del análisis intermedio con una madurez de SG del 77%), la mediana de SG fue de 12,9 meses (IC 95%: 11,6–14,1) con durvalumab+Gem/Cis y de 11,3 meses (IC 95%: 10,1–12,5) con placebo+Gem/Cis (HR 0,76; IC 95%: 0,64–0,91). En la figura 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG del análisis exploratorio.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SG del ensayo TOPAZ-1 (corte de datos del 25 de febrero de 2022) ⁽¹⁵⁾



Tratamiento después de la progresión

Un total de 145 (42,5%) pacientes en el grupo durvalumab+Gem/Cis y 156 (45,3%) en el grupo de placebo+Gem/Cis recibieron tratamiento posterior para el CVB. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia citotóxica (40,2% vs. 45,3% en el grupo de durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente), el 3,5% vs. 4,7% recibió terapia dirigida, en el 0,9% vs. 4,7% inmunoterapia, 1,5% vs. 2,6% taxanos, 0,3% vs. 0,3% antiangiogénicos y el 4,4% vs. 8,1% otros tratamientos, respectivamente.

De acuerdo con el protocolo, los pacientes clínicamente estables con progresión radiológica por criterios RECIST 1.1 tenían la opción de continuar el tratamiento si se consideraba que podían obtener beneficio. Un total de 138 de 685 pacientes aleatorizados (20,1%) recibieron tratamiento después de la progresión, 68 en el brazo de durvalumab+Gem/Cis y 70 en el brazo de tratamiento placebo+Gem/Cis. La mediana de duración del tratamiento después de la progresión fue de 1,48 meses (rango: 0,1 a 13,1) en el brazo de durvalumab+Gem/Cis y de 1,45 meses (rango: 0,1 a 11,6) en el brazo de placebo+Gem/Cis. La mediana de SG fue de 13,27 (IC 95%: 10,18-14,72) meses con durvalumab+Gem/Cis y de 12,85 (IC 95%: 11,63-14,88) meses en el grupo de placebo+Gem/Cis. La mediana de tiempo desde la progresión hasta la muerte también fue similar entre los brazos. Las HR estimadas fueron de 0,99 (IC 95%: 0,64-1,50) para la SG, de 0,93 (IC 95%: 0,66-1,30) para la SLP y de 1,07 (IC 95%: 0,41-2,81) para TRO.

Resultados comunicados por los pacientes (PRO)

Las tasas de cumplimiento de los cuestionarios para evaluar la calidad de vida percibida por los pacientes fueron alrededor del 80% hasta el ciclo 20, si bien, el número de cuestionarios recibidos disminuyó a partir del ciclo 12.

El análisis de los PRO en las diferentes escalas del cuestionario EORTC QLQ-C30, no mostró beneficio del grupo experimental vs. control. El análisis de los PRO con el cuestionario EORTC QLQ-BIL21 (diseñado para pacientes con CVB) no sugiere diferencias entre los grupos de tratamiento.

Análisis de subgrupos

El Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SG se muestra en la figura 1 del anexo. El análisis se realizó utilizando un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, ajustando el estado de la enfermedad (inicialmente irrecusable o recurrente) y la ubicación del tumor primario (CCIH, CCEH o cáncer de vesícula biliar) y un modelo de Cox no estratificado para otros subgrupos con el tratamiento como la única covariable. Dado el carácter exploratorio de los análisis de subgrupos, los resultados se deben interpretar con la debida cautela.

El resultado es consistente en la mayoría de los subgrupos, aunque con interacción dudosa en el caso de la raza y la zona geográfica ($p=0,093/p=0,099$ respectivamente), si bien la raza y región geográfica no fueron criterios de estratificación en el ensayo TOPAZ-1.

Las infecciones por trematodos son endémicas en Asia, particularmente en varios países con altas tasas de reclutamiento para el ensayo pivotal TOPAZ-1. El colangiocarcinoma relacionado con trematodos se considera epidemiológica y fisiopatológicamente diferente del colangiocarcinoma no relacionado con trematodos. Aunque parece claro que el colangiocarcinoma relacionado con trematodos tiene una carga mutacional diferente y más compleja ⁽¹⁷⁾, los datos sobre su diferente pronóstico son limitados y se desconoce cómo esto puede influir en la respuesta al tratamiento. Se presentó un análisis exploratorio de subgrupos de SG, en el que se agruparon los pacientes reclutados en países considerados endémicos para trematodos (Tailandia, Japón, Taiwán y Corea del Sur) y se compararon con el resto de pacientes del estudio TOPAZ-1. El beneficio en supervivencia de la combinación de durvalumab con la quimioterapia (durvalumab+Gem/Cis) frente a la quimioterapia (Gem/Cis) parece mayor en los países endémicos para trematodos (HR para SG de 0,67) que en el resto de países (HR para SG de 0,89), sin interacción ($p=0,1043$) y este patrón prevalece en los análisis descriptivos de subgrupos de SLP, si bien se trata de un análisis exploratorio, sujeto a sesgos.

Se realizó un análisis *post-hoc* retrospectivo de subgrupos para evaluar la eficacia por expresión tumoral de PD-L1 expresado según el área tumoral (TAP $\geq 1\%$ vs. TAP $< 1\%$), con fecha de corte de datos de 25-febrero-2022. La información sobre la expresión de PD-L1 estuvo disponible para 612 pacientes (89,3%), el 58,7% de los pacientes tenían TAP $\geq 1\%$ y el 30,1% TAP $< 1\%$, y TAP desconocida en el 11,2%. En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis de subgrupos de SG por expresión de PD-L1 por TAP y en la figura 4 el Forest-Plot del

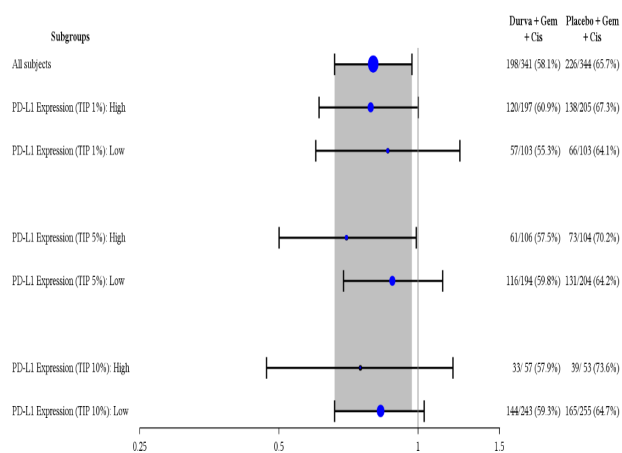
ensayo TOPAZ 1. Los resultados según PD-L1 no presentan diferencias entre sí, salvo una interacción dudosa ($p=0,089$) cuando se toma el 5% como punto de corte, a favor de los pacientes con valores superiores.

Tabla 2. Resultados de supervivencia global del análisis post-hoc retrospectivo de subgrupos por expresión de PD-L1 por TAP del ensayo TOPAZ-1⁽¹⁵⁾

	TAP <1% (N = 206)		TAP ≥1% (N = 406)	
	D+Gem/Cis N = 103	P+Gem/Cis N = 103	D+Gem/Cis N = 199	P+Gem/Cis N = 207
Mediana SG (meses) (IC 95%)	11,6 (9,6-14,1)	10,3 (8,9-12,7)	13,3 (11,7-15,7)	11,3 (9,5-12,6)
HR (IC 95%)	0,79 (0,58-1,09)		0,75 (0,60-0,93)	
	TAP <5% (N = 399)		TAP ≥5% (N = 213)	
	D+Gem/Cis N = 195	P+Gem/Cis N = 204	D+Gem/Cis N = 107	P+Gem/Cis N = 106
Mediana SG (meses) (IC 95%)	12,5 (10,0-13,7)	11,5 (9,7-12,8)	14,2 (10,8-17,7)	10,9 (7,9-12,1)
HR (IC 95%)	0,87 (0,69-1,09)		0,62 (0,45-0,84)	
	TAP <10% (N = 311)		TAP ≥10% (N = 113)	
	D+Gem/Cis N = 151	P+Gem/Cis N = 160	D+Gem/Cis N = 58	P+Gem/Cis N = 55
Mediana SG (meses) (IC 95%)	13,7 (12,4-16,1)	12,0 (9,9-12,8)	13,3 (8,7-17,7)	9,6 (7,7-12,8)
HR (IC 95%)	0,74 (0,58-0,95)		0,67 (0,43-1,01)	

AI2= Segundo análisis intermedio; Cis= cisplatino; D= durvalumab; Gem= gemcitabina; IC= intervalo de confianza; SG= supervivencia global; D+Gem/Cis= durvalumab + gemcitabina + cisplatino; P+Gem/Cis= placebo+gemcitabina+cisplatino; TAP = área tumoral positiva

Figura 4. Forest-Plot de supervivencia global por expresión de PD-L1 del ensayo TOPAZ 1 (Análisis post hoc) ⁽¹⁵⁾



Seguridad ^(14,15)

El perfil de seguridad de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en primera línea del CVB irreseccable, avanzado o metastásico procede de 680 pacientes (338 del brazo durvalumab+Gem/Cis y 342 del brazo placebo+Gem/Cis) que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio TOPAZ-1 en el A12 (corte de datos de 11 de agosto de 2021). En el momento del corte de datos, el 18,6% y el 5,8% de los pacientes en el grupo durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente, continuaban en tratamiento.

La mediana de la exposición fue similar en ambos brazos durante la fase de inducción (combinación con quimioterapia), mientras que en la fase de mantenimiento fue ligeramente mayor en el brazo durvalumab+Gem/Cis. La mediana de duración del tratamiento en el periodo con quimioterapia fue de 5,60 meses en el brazo durvalumab+Gem/Cis y 5,52 meses en el brazo placebo+Gem/Cis y en el periodo de mantenimiento (sin quimioterapia) fue de 3,22 meses y 2,76 meses, respectivamente. La mediana de duración de la quimioterapia fue comparable en ambos grupos. La mediana de duración del tratamiento de cada componente de la combinación fue de 7,46, 5,52 y 5,52 meses para durvalumab, gemcitabina y cisplatino, respectivamente en el brazo durvalumab+Gem/Cis y de 6,42, 5,52 y 5,44 meses para placebo, gemcitabina y cisplatino, respectivamente, en el brazo de placebo+Gem/Cis. La mediana del número de ciclos de durvalumab fue de 10 (rango: 1 a 29), un 30,8% \geq 12 ciclos. La mediana del número de ciclos de placebo fue de 8 (rango: 1 a 26), un 19,6% \geq 12 ciclos. La mediana del número de ciclos con gemcitabina fue de 8 en ambos grupos de tratamiento y la mediana de ciclos de cisplatino fue de 8 en el brazo de durvalumab+Gem/Cis y de 7,5 meses en el brazo de placebo+Gem/Cis.

En general, los pacientes pudieron tolerar hasta 8 ciclos de Gem/Cis cuando se administraron en combinación con durvalumab. El 52,0% de los pacientes recibieron los 8 ciclos de gemcitabina en cada grupo de tratamiento respectivo y el 59,2% y el 50,0% de los pacientes recibieron los 8 ciclos de cisplatino en el grupo de durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente.

Los efectos adversos (EA) por cualquier causa y grado ocurrieron en el 99,4% de los pacientes del grupo de durvalumab+Gem/Cis y 98,8% de los pacientes del grupo de placebo+Gem/Cis, 92,9% vs. 90,1%, respectivamente, posiblemente relacionados con el tratamiento (EART). Los EA notificados con más frecuencia, posiblemente relacionados con el tratamiento ($\geq 10\%$) con durvalumab+Gem/Cis vs. placebo+Gem/Cis fueron: anemia (39,6 vs. 36,0%), náuseas (34,3 vs. 28,7%), neutropenia (29,3 vs. 28,7%), disminución del recuento de neutrófilos (26,3 vs. 30,4%), astenia (21,9 vs. 21,6%) y descenso del recuento de plaquetas (18,9 vs. 20,8%). Se informaron EA de grado 3 o 4 en el 75,7% vs. 77,8%, de los pacientes del grupo experimental y control, respectivamente, EART en un 62,7% vs. 64,9% respectivamente, (10,9% EART con durvalumab). La frecuencia EA de grado 3 o 4 en el grupo de durvalumab fue en general similar a la observada en el grupo de placebo, siendo los EA grado 3-4 notificados con más frecuencia ($\geq 5\%$) con durvalumab+Gem/Cis vs. placebo+Gem/Cis: anemia (23,7 vs. 22,5%), disminución del recuento de neutrófilos (21,0 vs. 25,7%), neutropenia (20,1 vs. 21,1%), disminución del recuento de plaquetas (9,8 vs. 8,5%), trombocitopenia (4,7 vs. 5,3%) y disminución del recuento de glóbulos blancos (4,4 vs. 5,8%), la mayoría se relacionan con la quimioterapia. La colangitis (infección relativamente frecuente en pacientes con tumores de vías biliares) fue más frecuente en el brazo experimental (6,5%) en comparación con el brazo control (3,2%).

Los EA graves (EAG) se comunicaron en el 47,3% de los pacientes del grupo durvalumab+Gem/Cis vs. 43,6% en el grupo placebo+Gem/Cis (incluidos EA que ocasionaron la muerte), en un 5,9% vs. 0%, respectivamente, se relacionaron con el tratamiento del estudio. Los EAG más frecuentes ($\geq 2\%$) en el brazo experimental vs. control fueron: colangitis (7,4 vs. 5,0%), pirexia (3,8 vs. 2,3%), anemia (3,3 vs. 1,2%), sepsis (3,3 vs. 2,6%), insuficiencia renal aguda (2,4 vs. 1,2%), obstrucción biliar (1,8 vs. 2,0%), neumonía (1,8 vs. 2,0%), infección del tracto biliar (1,5 vs. 2,0%) y dolor abdominal (0,3 vs. 2,3%). En 4 pacientes del brazo experimental y en un paciente del grupo control se notificó como EAG un accidente cerebrovascular isquémico (3 pacientes fallecieron, 2 del grupo de durvalumab y uno del grupo de placebo). De los 8 (2,4%) EAG con insuficiencia renal aguda en el grupo de durvalumab, 4 estuvieron relacionados con cisplatino, ninguno se consideró relacionado con durvalumab. Los procedimientos de drenaje y colocación de stents biliares durante el tratamiento fueron similares en ambos grupos de tratamiento (17% en el brazo de durvalumab+Gem/Cis vs. 18% placebo+Gem/Cis).

A fecha de corte de datos del AI2, se habían notificado 424 muertes, 198 en el brazo de durvalumab (58,1%) y 226 en el brazo de placebo (65,7%). Según el investigador, la mayoría de estas muertes fueron atribuibles al cáncer subyacente. Se informaron 12 (3,6%) muertes en el grupo durvalumab+Gem/Cis y 14 (4,1%) en el grupo de placebo+Gem/Cis por EA, si bien, solo 2 (0,6%) y una (0,3%), respectivamente, se relacionaron con el tratamiento. En 4 (1,2%) vs. 5 (1,5%) pacientes en el grupo experimental y control, respectivamente, las muertes fueron por infecciones, en 4 (1,2%) vs. 1 (0,3%), respectivamente se relacionaron con el sistema nervioso (accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico) en pacientes con factores de riesgo, en 0 (0%) vs. 3 (0,9%), respectivamente relacionadas con el aparato respiratorio, 2 (0,6%), vs. 1 (0,3%), respectivamente fueron por problemas gastrointestinales, y una en cada grupo de tratamiento, relacionadas con problemas hepáticos. Un paciente falleció por sepsis biliar y otro por insuficiencia hepática y un paciente falleció por muerte súbita en el brazo durvalumab+Gem/Cis.

Durvalumab se puede asociar con reacciones adversas inmunomediadas como neumonitis, hepatitis, colitis, endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis), nefritis y exantema/dermatitis. La incidencia de EA inmunomediados (EAim) fue mayor en el brazo de durvalumab+Gem/Cis (12,7%) que en el brazo de placebo+Gem/Cis (5,3%), en un 10,7% y 4,4% EART respectivamente, los EAim de grado 3-4 se comunicaron en el 2,4% vs. 1,2%, respectivamente y los EAim graves en el 1,8% de cada brazo de tratamiento. La mayoría de los EAim en el brazo durvalumab+Gem/Cis fueron de bajo grado (35 de 43 pacientes, 81%) y la incidencia de EAim graves fue la misma en ambos brazos (1,8%). Veintiocho (8,3%) pacientes del brazo durvalumab+Gem/Cis y 12 (3,5%) del brazo de placebo+Gem/Cis recibieron corticosteroides para EAim y 20 (5,9%) vs. 4 (1,2%) pacientes, respectivamente, recibieron tratamiento endocrino. La suspensión por EAim se informó en 3 (0,9%) pacientes del brazo durvalumab+Gem/Cis y en 4 (1,2%) del brazo placebo+Gem/Cis. No se informaron muertes por EAim en el grupo de durvalumab+Gem/Cis mientras que hubo una (0,3%) muerte en el grupo de brazo de placebo+Gem/Cis. En el 6,5% vs. 2,9%, respectivamente, los EAim se resolvieron. Los EAim más frecuentes que se comunicaron en al menos 2 pacientes del brazo de durvalumab+Gem/Cis fueron: hipotiroidismo (5,9 vs. 1,5%), dermatitis/erupción cutánea (3,6 vs. 0,3%), neumonitis (0,9 vs. 0,3%), eventos hepáticos inmunomediados (1,2 vs. 0,6%), diarrea/colitis (0,6 vs. 0,3%), insuficiencia adrenal (1,2 vs. 0,3%), hipertiroidismo (0,6 vs. 0%).

La incidencia de EA hepáticos (no solo EAim) fue comparable en ambos brazos de tratamiento (27,2% y 26,3% con durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente, EART en el 10,7 vs. 11,4%), también los EA hepáticos de grado 3-4 fueron comparables en ambos brazos de tratamiento (9,5% vs. 12,6%, respectivamente, y EART en el 2,7 vs. 2,9%). En relación a los parámetros bioquímicos, se produjeron aumentos de las enzimas hepáticas, ALT y AST, así como de los niveles de bilirrubina $\geq 3 \times$ ULN en ambos brazos de tratamiento

(ALT: 38 vs. 34,9%; AST: 39,7 vs. 33,6%; bilirrubina: 18,8 vs. 33,7% en los brazos de durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente). Aunque hubo pacientes que cumplían los criterios de la ley de Hy en ambos brazos (36 (10,7%) en el brazo durvalumab+Gem/Cis y 50 (14,7%) en el brazo placebo+Gem/Cis), no se confirmó en ningún caso.

En los pacientes con CVB con frecuencia se realizan procedimientos invasivos para el drenaje biliar, lo que generalmente implica una mayor incidencia de colangitis e infecciones del tracto biliar. Estas infecciones fueron más frecuentes en el brazo de durvalumab+Gem/Cis (15%) que en el brazo de placebo+Gem/Cis (8,5%) y, la mayoría fueron graves. Un paciente falleció por este motivo y otro suspendió el tratamiento por infección de vías biliares. El riesgo de colangitis es mayor con stents metálicos/plásticos durante más de 3-4 meses.

Los resultados de las pruebas hematológicas y bioquímicas estuvieron equilibrados en ambos brazos de tratamiento y en relación con lo esperado para la quimioterapia, si bien, los cambios en los parámetros renales ocurrieron con una frecuencia ligeramente mayor en el brazo durvalumab+Gem/Cis.

Las discontinuaciones del tratamiento por EA se informaron en el 13,0% vs. 15,2% de los pacientes del grupo de durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente, en el 8,9% y 11,4% EART, respectivamente, en el 6,2% las suspensiones del tratamiento por EA fueron por durvalumab (2,4% EART). No se permitió reducciones de dosis de durvalumab, pero si el retraso en la administración de la dosis o las suspensiones temporales hasta la resolución de los EA. Las modificaciones de dosis por EA se comunicaron en el 65,7% y 71,3%, de los pacientes, respectivamente (36,1% relacionadas con durvalumab vs. 29,1% con el grupo control). Los retrasos e interrupciones temporales de la administración ocurrieron en el 59,2% y 62,3% de los pacientes, respectivamente (36,1% se debieron a durvalumab). Los EA más frecuentes que dieron lugar a modificación de la dosis de la quimioterapia (Gem/Cis) en el brazo de durvalumab+Gem/Cis frente al de placebo+Gem/Cis fueron la disminución del recuento de neutrófilos (20,7 vs. 24,0%), neutropenia (21,0 vs. 20,8%), disminución del recuento de plaquetas (11,2 vs. 11,1%), anemia (8,3 vs. 7,0%), disminución de glóbulos blancos (5,3 vs. 5,8%) y trombocitopenia (3,8 vs. 6,7%). Los EA más frecuentes en ambos brazos fueron las toxicidades hematológicas que se informaron con una frecuencia similar.

En general, no se observaron diferencias significativas con respecto a EA o EA de grado 3-4 por edad, raza, región geográfica o ECOG (0/1). El pequeño tamaño de algunos subgrupos no permite extraer conclusiones de un peor perfil de seguridad en algún subgrupo y los datos en pacientes ≥ 75 años son muy limitados. El perfil de seguridad en pacientes con expresión de PD-L1 TAP<1% y TAP $\geq 1\%$ no mostró diferencias significativas.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad. La incidencia de EA de cualquier grado, EA de grado 3-4, EAG, EA con resultado de muerte y EA que llevan a suspender el tratamiento fueron comparables entre los grupos de tratamiento en el estudio pivotal TOPAZ-1.

Inmunogenicidad

Los datos de inmunogenicidad del ensayo TOPAZ-1 proceden de 240 pacientes (población evaluable por anticuerpos anti-fármaco, ADA) que recibieron durvalumab+Gem/Cis. Dieciséis (6,7%) pacientes del grupo durvalumab+Gem/Cis y 19 (8,2%) del grupo de placebo+Gem/Cis fueron ADA positivo y hubo 2 pacientes en cada grupo de tratamiento con anticuerpos neutralizantes (nAb) contra durvalumab. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad de durvalumab. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ADA en la eficacia. Estos resultados deben considerarse preliminares debido al bajo número de pacientes positivos para ADA.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (18) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Con los resultados de ensayo TOPAZ-1 que compara durvalumab en combinación con quimioterapia (durvalumab+Gem/Cis) con la quimioterapia (placebo+Gem/Cis) en pacientes con cáncer de vías biliares irresecable o metastásico, utilizando el formulario 2a para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable principal de eficacia, se obtiene una puntuación de “4”⁽¹⁹⁾ que se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico. La valoración de 4 en la escala ESMO está relacionada con la observación de una tasa de supervivientes a los 2 años con una diferencia del 14,5% en el análisis más maduro (febrero de 2022), a pesar que no cumple el criterio de HR $\leq 0,65$ o ganancia de ≥ 3 meses en SG. Analizando las gráficas de supervivencia, se observa una separación tardía de las curvas, a partir de los 6 meses, y que a los dos años solo quedan 36 y 14 pacientes a riesgo (23,6% en grupo durvalumab en combinación con Gem/Cis y 11,5% en grupo Gem/Cis, respectivamente), en línea con otros estudios, en los que la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica es inferior a un año (3,20), si bien, la duración de este beneficio está por confirmar. Los resultados de TOPAZ-1 muestran un beneficio en supervivencia modesto con durvalumab en combinación con gemcitabina/cisplatino en comparación con el tratamiento de referencia actual (gemcitabina/cisplatino) en primera línea del CVB irresecable o metastásico. La diferencia de medianas -1,6 meses- podría estar subestimando la diferencia; un cálculo de la media restringida por área bajo la curva muestra un beneficio que podría ser de 2,19 meses (fig. 3 del anexo). Influye en el resultado que el 20-25% de pacientes que fallecen en menos de 5-6 meses no obtienen beneficio alguno. Quizá

un análisis aún más maduro podría mostrar si aparecen algunos largos supervivientes y sostener así un beneficio clínico más relevante, pero por el momento esto no se observa.

En cuanto a seguridad, aunque se trata de un tercer fármaco que se añade a una quimioterapia ya de por sí muy tóxica, no se registró incremento de efectos adversos graves, aunque sí hubo aumento de infecciones del tracto biliar (15,0% vs. 8,5%, la mayoría requiriendo hospitalización). Se comunicaron reacciones inmunomediadas con durvalumab en un 6% adicional de pacientes, la mayoría de grado 1-2 y manejables con corticoides y tratamiento sistémico.

No se han observado cambios en la calidad de vida con la adición de durvalumab a la quimioterapia ⁽¹⁵⁾. Los resultados de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BIL21 relacionados con el tiempo al deterioro clínico del ensayo pivotal no supuso un deterioro adicional en la calidad de vida de los pacientes tratados en el brazo de tratamiento con durvalumab y Gem/Cis en comparación con el brazo de tratamiento con placebo y Gem/Cis ⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la relevancia del beneficio clínico, en espera de confirmar la posibilidad de largos supervivientes, presenta incertidumbres, especialmente en lo relacionado con un posible mayor efecto del tratamiento en población asiática.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La muestra original prevista era de 474 pacientes, pero fue aumentada con el estudio ya en marcha, a la vez que se aumentó la HR prevista. El primer paciente fue incluido en abril de 2009 y el último, en diciembre de 2020, pero en abril de 2020, el tamaño de muestra aumentó a 672 pacientes y la HR objetivo pasó de 0,70 a 0,75.

La heterogeneidad de la población reclutada es una de las principales limitaciones del estudio pivotal, con predominio de pacientes asiáticos (56%). El estudio no fue diseñado para definir los pacientes con un mayor beneficio con el tratamiento de durvalumab. Precisamente, el aumento de la muestra buscaba tener una representación mayor en los subgrupos. Sin embargo, los resultados en los subgrupos no asiáticos presentan posible interacción y las diferencias entre la enfermedad en Asia y en otros lugares añaden incertidumbre al posible mayor efecto del tratamiento en población asiática. También existe incertidumbre en los pacientes con tumores de la vesícula biliar, necesitando datos de vida real con mayor número de pacientes para evaluar el beneficio real. Otras limitaciones hacen referencia a las modificaciones del tamaño de la muestra mientras el ensayo estaba en curso. Los resultados en SG y SLP al añadir durvalumab a la quimioterapia de combinación (gemcitabina+cisplatino) son modestos. Aunque los datos de seguridad son limitados, y que la toxicidad de durvalumab se añade a la de la quimioterapia, el perfil de toxicidad de la

quimioterapia es el previo conocido y el de durvalumab es consistente con el de otras indicaciones aprobadas.

El colangiocarcinoma relacionado con trematodos tiene una carga mutacional diferente y más compleja. Los datos sobre su diferente pronóstico son limitados y se desconoce cómo esto puede influir en la respuesta a la inmunoterapia. Aunque parece poco probable que los datos del estudio TOPAZ-1 puedan abordar estas incertidumbres (dado que no hay datos sobre sujetos con antecedentes previos de infección por trematodos), un análisis exploratorio que agrupa a pacientes de países endémicos de trematodos (Tailandia, Corea del Sur, Japón y Taiwán) mostró una tendencia a mejorar la magnitud del efecto del tratamiento en comparación con los pacientes reclutados en otros países. La mayor carga mutacional puede estar relacionada con una mayor carga inmunógena, y esto puede aportar una hipótesis a la posible interacción que favorece la eficacia de durvalumab en pacientes asiáticos, si bien, el posible beneficio adicional del tratamiento con anti PD-L1 en el colangiocarcinoma relacionado con trematodos sigue siendo una hipótesis ⁽¹⁵⁾.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio con independencia de su nivel de expresión tumoral de PD-L1. Las muestras de tejido tumoral fueron analizadas de manera retrospectiva para determinar la expresión de PD-L1 en células tumorales y en células inmunitarias se utilizó el test VENTANA PD-L1 (SP263) IHC y el algoritmo TAP. De los 685 pacientes aleatorizados, 608 (88,8%) proporcionaron una muestra de tejido tumoral de calidad y en cantidad suficiente para determinar la expresión de PD-L1. Aunque los resultados por PD-L1 podrían ser compatibles con una eficacia algo mayor en pacientes con mayor expresión de PD-L1, las limitaciones de un análisis *post hoc* e incompleto de subgrupos y el hecho de que haya una interacción dudosa cuando se toma el 5% como punto de corte (y no en el 1% ni en el 10%) impiden por el momento concluir que PD-L1 sea un factor predictivo de respuesta en pacientes con CVB avanzado. Una posible limitación de la puntuación TAP es definir las áreas tumorales en situaciones en las que las muestras tienen una histología complicada con varias células no neoplásicas presentes entre las células tumorales.

El esquema de quimioterapia administrado en el ensayo TOPAZ-1 es el recomendado para el tratamiento de primera línea del CVB no resecable o metastásico en las guías de práctica clínica ^(2,3,21,22). La administración de 8 ciclos de quimioterapia (Gem/Cis) se basó en los resultados del ensayo ABC-02 en CVB ⁽¹²⁾. En otros estudios se permitieron más de 8 ciclos de Gem/Cis [FUGA-BT ⁽²³⁾ y un estudio en población japonesa ⁽²⁴⁾] pero la duración del tratamiento fue similar al ensayo ABC-02 y con resultados de SG y SLP similares. Los resultados de los estudios mencionados y los de un estudio que evaluó la terapia de mantenimiento con Gem/Cis en pacientes con cáncer avanzado de vías biliares sin progresión después del 6-8 ciclos de Gem/Cis ⁽²⁵⁾ muestran la incertidumbre del beneficio de la continuación de Gem/Cis más allá de los 8 ciclos. Aunque podría haberse estudiado el

mantenimiento con gemcitabina en monoterapia, tras los 8 primeros ciclos de tratamiento, como se recoge en otros diseños (KEYNOTE-966) ⁽²⁶⁾, solo se administró placebo de mantenimiento en la rama control.

La mayoría de los estudios en enfermedad avanzada han agrupado diferentes subtipos de CVB para lograr tamaños de muestra adecuados; sin embargo, hay diferencias en la epidemiología, la presentación clínica, la historia natural, la terapia quirúrgica, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de cada uno de ellos (1). El análisis de subgrupos del ensayo TOPAZ según la localización del tumor mostró una HR de 0,78 (IC 95%: 0,62-0,99) para CCIH, de 0,61 (IC 95%: 0,41-0,91) para CCEH y de 0,90 (IC 95%: 0,64-1,25) para el carcinoma de vesícula biliar, si bien, no hay evidencia que sugiera que el cáncer de vesícula biliar no se beneficie del tratamiento, se considera un balance beneficio/riesgo positivo de la combinación durvalumab+Gem/Cis en la población por ITT, independientemente de la ubicación del tumor primario, si bien, persisten incertidumbres debido a la heterogeneidad de la población estudiada.

Evaluaciones por otros organismos

El NICE ha iniciado la evaluación de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en CVB irreseccable o avanzado [ID4031] pero los resultados no se esperan hasta octubre de 2023 [GID-TA10920] ⁽²⁷⁾. La agencia canadiense *Canada's Drugs and Health Technology Agency* (CADTH) recomienda durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CVB irreseccable localmente avanzado o metastásico (metastásico al inicio o > 6 meses después de finalizada la terapia adyuvante) que no han recibido tratamiento previo, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, con buen estado funcional a la espera de un acuerdo comercial. En la recomendación se incluyen pacientes con CCIH, CCEH y cáncer de vesícula biliar, quedando excluidos los pacientes con cáncer de ampolla de Vater. Los pacientes deben (28). La agencia francesa *Haute Autorité de santé* (HAS) en septiembre de 2022, emitió un comunicado con la decisión de autorización para el acceso anticipado durante un año, renovable, para durvalumab en combinación con quimioterapia basada en gemcitabina/cisplatino en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CVB avanzado o metastásico siguiendo el protocolo de uso terapéutico ⁽²⁹⁾.

La última guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) recomienda la combinación de durvalumab con gemcitabina y cisplatino como tratamiento de primera línea en el CVB (Categoría IA) ⁽²⁾.

Discusión

Más de un 65% de los pacientes con CVB (CCIH, CCEH o carcinoma de vesícula biliar) se diagnostican en una etapa avanzada, irresecable o metastásica (11,30). Aproximadamente un 20% son candidatos a tratamiento curativo con resección quirúrgica (11), sin embargo, entre el 60-70% recaen ⁽³⁾, requiriendo un control activo de los síntomas y/o quimioterapia sistémica paliativa. En la enfermedad metastásica la supervivencia de los pacientes es inferior a un año ^(3,20) y a los 5 años es del 5% en pacientes con CVB irresecable ⁽²⁰⁾.

El tratamiento estándar actual en primera línea del CVB avanzado es la quimioterapia, que logra el control inicial de la enfermedad y mejora la SG frente al mejor tratamiento de soporte ^(22,31,32). La combinación de gemcitabina con cisplatino es la que ha mostrado beneficio en SG particularmente en pacientes con buen estado funcional ⁽³³⁾. Otras opciones son 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina o gemcitabina en monoterapia o la quimioterapia de combinación (5-FU + oxaliplatino, 5-FU + cisplatino, gemcitabina + capecitabina o gemcitabina + oxaliplatino) ⁽³³⁾. Recientemente, el ensayo TOPAZ-1 ha mostrado que durvalumab en combinación con Gem/Cis mejora la mediana de SG y de la SLP en comparación con la quimioterapia sola (Gem/Cis) ^(16,34). No hay un tratamiento que se pueda considerar estándar en pacientes con CVB que progresan a una primera línea, si bien, hay ensayos clínicos en curso con diferentes esquemas de quimioterapia (13,30). En el ensayo TOPAZ-1 el 40% y 45% de los pacientes del brazo de durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente, recibieron quimioterapia citotóxica posterior ⁽¹⁵⁾.

Los resultados de los estudios ABC-02 ⁽¹²⁾, FUGA-BT (23) y BT22 ⁽²⁴⁾ muestran mayor supervivencia con la combinación Gem/Cis frente a gemcitabina en monoterapia, con mediana de SG de 13,0 meses con Gem/Cis en pacientes con ECOG de 0-1 ⁽³⁵⁾. En pacientes con deterioro de la función renal, se puede sustituir el cisplatino por oxaliplatino ^(36,37). El esquema GEMOX (gemcitabina+oxalipatino) no se administró en el estudio TOPAZ-1 por lo que no está recomendada la administración de durvalumab con GEMOX. La monoterapia con gemcitabina podría ser adecuada en pacientes con un ECOG PS de 2 o con factores de fragilidad (36,38). Un metaanálisis de los ensayos ABC-02 y BT22 mostró que el beneficio de la combinación Gem/Cis fue independiente de la edad, el sexo, el estadio del tumor (localmente avanzado o metastásico), el tratamiento previo (cirugía o stent) y el sitio del tumor primario (intrahepático o extrahepático vs. vesícula biliar vs. ampular), aunque los subgrupos con menos probabilidades de beneficiarse fueron aquellos con tumores ampulares y con peor estado funcional ⁽³⁹⁾. El tratamiento más utilizado actualmente en segunda línea en colangiocarcinoma es el esquema FOLFOX modificado (5-FU + ácido folínico (leucovorina) + oxalipatino), evaluado en el ensayo ABC-06 que incluyó 162 pacientes con CVB avanzado y que habían progresado a un tratamiento previo con cisplatino-gemcitabina ⁽¹³⁾. El esquema FOLFOX mostró mejorar la SG frente al mejor cuidado de

soporte (mediana de SG de 6,2 vs. 5,3 meses, respectivamente, HR 0,69; IC 95%: 0,5-0,97; $p=0,031$)⁽¹³⁾.

Hay estudios que han evaluado la quimioterapia de intensificación con tres agentes. El esquema FOLFIRINOX modificado (5-FU-ácido folínico (leucovorina)irinotecán-oxaliplatino) no ha mostrado ser superior a la combinación de Gem/Cis⁽⁴⁰⁾. Con la administración de 6 ciclos de la combinación cisplatino-gemcitabina-nabpaclitaxel en un ensayo de fase II abierto, de un solo brazo (63% con CCIH, 15% CCIH y 22% cáncer de vesícula biliar, el 78% enfermedad metastásica y el 22% enfermedad localmente avanzada), tras una mediana de seguimiento de 12,2 meses (IC 95%: 9,4-19,4), la mediana de SLP fue de 11,8 meses (IC 95%: 6,0-15,6) y la mediana de SG de 19,2 meses (IC 95%: 13,2 a no alcanzada), el 16% suspendieron el tratamiento por EA y la neutropenia fue el EA de grado ≥ 3 más frecuente (33%)⁽⁴¹⁾. Los resultados del ensayo de fase III SWOG-1815 que compara la combinación cisplatino-gemcitabina-nabpaclitaxel con Gem/Cis por el momento no han aportado beneficio en SG (41).

En un estudio de fase II aleatorizado, abierto realizado en 18 hospitales de Francia y Alemania, en pacientes con CVB localmente avanzado (no resecable) o metastásico (colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula biliar o carcinoma ampular) y estado funcional de 0 o 1, se administró gemcitabina (1000 mg/m²) y oxaliplatino (100 mg/m²) con o sin cetuximab (500 mg/m²) cada 2 semanas como tratamiento de primera línea, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de SLP (variable principal) fue 6,1 meses (IC 95%: 5,1-7,6) en el grupo de quimioterapia más cetuximab y de 5,5 meses (IC 95%: 3,7-6,6) en el grupo de quimioterapia solo, y la mediana de SG fue de 11,0 meses (IC 95%: 9,1-13,7) y 12,4 meses (IC 95%: 8,6-16,0), respectivamente. Los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron neuropatía periférica (24% vs. 15% en el grupo de quimioterapia más cetuximab vs. quimioterapia solo, respectivamente), neutropenia (22 vs. 16%) y aumento de las transaminasas (22 vs. 15%). En el 25% vs. 17%, respectivamente fueron EAG relacionados con el tratamiento. Un paciente falleció por neumonía atípica relacionada con el tratamiento en el grupo de quimioterapia sola. La adición de cetuximab a gemcitabina y oxaliplatino no mejoró la actividad de la quimioterapia en pacientes con cáncer biliar avanzado⁽⁴²⁾.

TOPAZ-1 es el primer ensayo de fase III aleatorizado y doble ciego con un inhibidor de PD-L1 (durvalumab) en pacientes con CVB irresecable o metastásico en primera línea (16). Este estudio comparó la eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con Gem/Cis (n=341) frente a Gem/Cis (n=344), y posterior tratamiento de mantenimiento con durvalumab o placebo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable en pacientes con CVB irresecable o metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1(15). El tratamiento se podría mantener si se consideraba que aportaba beneficio clínico. En momento del corte de datos de 11-agosto-2021, se habían presentado 5 enmiendas

importantes al protocolo, relacionadas con actualizaciones del tamaño de la muestra y los supuestos estadísticos, la madurez y los eventos de SG requeridos para el AI2 y análisis final, que se realizaron antes del desenmascaramiento, siendo poco probable que hayan tenido impacto en los resultados de eficacia del estudio ⁽¹⁵⁾. Aunque el diseño y metodología del estudio se considera adecuado, se incluyó una población heterogénea (pacientes con CCHI, CCEH y carcinoma de vesícula biliar), que requirió la evaluación del balance beneficio/riesgo en todos los subgrupos importantes. La variable principal de eficacia fue la SG, las siguientes variables en la jerarquía solo se analizaron si el grupo experimental era superior al grupo control en SG, y solo la SLP se controló por multiplicidad. Se preespecificaron dos análisis intermedios y un análisis final de los resultados. Hubo pocas desviaciones importantes del protocolo, aunque fueron más frecuentes en el brazo experimental, la diferencia entre los grupos de tratamiento puede atribuirse a 8 pacientes que fueron aleatorizados al brazo de durvalumab+Gem/Cis, pero recibieron una primera dosis única de placebo+Gem/Cis por error ⁽¹⁵⁾.

El régimen de quimioterapia del estudio TOPAZ-1 (Gem/Cis) es el actualmente recomendado para el tratamiento del CVB en primera línea por las guías de práctica clínica (2,3,21) y el número máximo de ciclos de quimioterapia (Gem/Cis) permitidos fue de 8, en base a los resultados de estudios previos en CVB ^(12,23,24). No se ha demostrado que haya beneficio más allá de 8 ciclos de Gem/Cis (25). En el estudio se incluyeron pacientes con CVB avanzado de nuevo diagnóstico después de la cirugía con o sin tratamiento adyuvante o con enfermedad irreseccable y sin metástasis cerebrales activas. Hubo menor número de pacientes con CCEH que con CCHI, que puede explicarse por el hecho de que el CCEH, aunque más frecuente, es más probable tratarse en etapas más tempranas debido a la colestasis sintomática, lo que probablemente redujo el grupo de pacientes con CCEH avanzado susceptible de entrar en el estudio. Las localizaciones de las metástasis fueron principalmente en el hígado, ganglios linfáticos distantes, peritoneo y pulmones. Con respecto a las categorías de expresión de PD-L1 (según lo determinado por el ensayo SP263 y el algoritmo de positividad de células tumorales/inmunes, TAP), en el 11% de los pacientes no se conocía y alrededor de un tercio tenía PD-L1 negativo (TAP <1 %), y un 16% de los pacientes por ITT tenía PD-L1 TAP ≥10%.

En el corte de datos del AI2 (11 de agosto de 2021), cuando se habían producido 424 muertes (62% madurez para SG) en la población ITT, 198 en el brazo de intervención y 226 en el brazo de control y mediana de seguimiento de 9,8 meses, el estudio cumplió el criterio principal de valoración y, por tanto, este análisis se consideró el análisis final. En el momento del AI2, 63 (18,6%) pacientes del brazo durvalumab+Gem/Cis y 20 (5,8%) pacientes del brazo placebo+Gem/Cis seguían recibiendo tratamiento. La mediana de SG fue de 12,8 meses y 11,5 meses, con durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente (HR 0,80; IC 97%: 0,64; 0,99; p= 0,021), diferencia estadísticamente significativa. Las curvas Kaplan-Meier de SG inicialmente se superpusieron, pero se separaron en el mes 5. Un análisis exploratorio de SG

con 6,5 meses más de seguimiento (corte de datos del 25 de febrero de 2022), cuando habían ocurrido 517 eventos de SG (77% de la madurez) obtuvo datos similares al del AI2, la mediana de SG fue de 12,9 meses en el brazo experimental frente a 11,3 meses en el control brazo (HR 0,76) ⁽¹⁵⁾. Los resultados obtenidos por el brazo de control (placebo+Gem/Cis) son consistentes con los que se obtuvieron en el ensayo pivotal (mediana de SG de 11,7 meses) ⁽¹²⁾.

Los criterios de valoración secundarios del estudio TOPAZ-1 proporcionan evidencia adicional del beneficio clínico de la combinación durvalumab+Gem/Cis. Los resultados de SLP evaluada por el investigador en el AI2 cuando se habían producido 573 eventos (84% de madurez) en la población ITT, mostraron una mediana de SLP de 7,2 meses con durvalumab+Gem/Cis y de 5,7 meses con placebo+Gem/Cis (HR 0,75; IC 95,19%: 0,63; 0,89, p = 0,001). La TRO evaluada por el investigador fue del 27% en el brazo experimental y del 19% en el brazo de control y la mediana de DR fue de 6,4 y 6,2 meses, respectivamente, aunque las curvas de Kaplan-Meier muestran una respuesta sostenida más allá de los 9 meses en una minoría de pacientes en el brazo de durvalumab+Gem/Cis ⁽¹⁵⁾.

Las mejoras en la SG y SLP en pacientes tratados con durvalumab+Gem/Cis comparado con los que recibieron placebo+Gem/Cis se observaron de manera consistente en todos los subgrupos preespecificados analizados. Por otro lado, se observa una posible interacción con tendencia a un mayor efecto del tratamiento en las poblaciones asiáticas donde es más frecuente la infección por trematodos. Se realizó un análisis exploratorio de subgrupos de SG en el que se reclutaron pacientes en países considerados endémicos para trematodos (Tailandia, Japón, Taiwán y Corea del Sur), observándose que en estos países la magnitud del beneficio en supervivencia de la combinación durvalumab+Gem/Cis parece mayor (HR para SG 0,67) que en el resto (HR para SG 0,89), este patrón prevalece en los análisis descriptivos de subgrupos de SLP. Dado que no hubo registro de pacientes con antecedentes médicos de infección por trematodos en el ensayo, el posible beneficio adicional del tratamiento con anti PD-L1 en el colangiocarcinoma relacionado con trematodos sigue siendo una hipótesis ya que otros factores podrían explicar la diferencia observada entre Asia y otras regiones.

La heterogeneidad de la población incluida y el carácter exploratorio de los análisis de subgrupos preespecificados implica interpretar los resultados de los mismos con cautela. De hecho, la ampliación *a posteriori* de la muestra se justificó porque, dada esa gran heterogeneidad, se requeriría que el beneficio se confirmase en los subgrupos predefinidos.

La expresión de PD-L1 estaba disponible para el 89% de los pacientes del ensayo TOPAZ-1. Los resultados de eficacia parecen mejores en pacientes con alta expresión de PD-L1, si bien, no se observó un patrón claro en las curvas de Kaplan-Meier de SG y SLP. Aunque existe plausibilidad biológica de un mayor beneficio con la adición de durvalumab al esquema de quimioterapia Gem/Cis en pacientes con alta expresión de PD-L1, en base a los resultados del

estudio TOPAZ-1, es difícil establecer un punto de corte para el cual esta diferencia en eficacia sea relevante, más aún cuando la expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación. Se realizó una prueba de interacción *post hoc* de subgrupos por el estado de PD-L1 para SG usando umbrales TAP del 1% y 5%: ninguna de las dos interacciones fue significativa a un nivel de interacción nominal del 5%. Se añadieron también los datos con un punto de corte del 10%. Según se ha calculado, solo con el punto de corte del 5% se observa una interacción, y esta es dudosa, con $0,05 < p < 0,1$.

Los datos disponibles de pacientes tratados con durvalumab más allá de la progresión, según lo permitido por el protocolo del estudio TOPAZ-1, no respaldan una recomendación general con respecto a la duración del tratamiento en este contexto. El 20,1% de los pacientes recibió tratamiento más allá de la progresión, la mediana de duración del tratamiento más allá de la progresión fue de 1,48 meses en el brazo durvalumab+Gem/Cis y de 1,45 meses en el brazo placebo+Gem/Cis y la mediana de SG fue de 13,27 vs. 12,85 meses con durvalumab+Gem/Cis y placebo+Gem/Cis, respectivamente. La mediana del tiempo desde la progresión hasta la muerte también fue similar entre los brazos. La HR de SG fue de 0,99 (IC 95%: 0,64, 1,50), la HR de SLP fue de 0,93 (IC 95%: 0,66, 1,30). El 79,4% (54 pacientes) suspendió durvalumab en el brazo durvalumab+Gem/Cis y el 95,7% (67 pacientes) el placebo en el brazo placebo+ Gem/Cis.

En cuanto al perfil de seguridad de la combinación de durvalumab con Gem/Cis en pacientes con CVB en el estudio TOPAZ-1 fue consistente con el perfil de toxicidad conocido para durvalumab y para la quimioterapia. La incidencia de EA de cualquier grado (99,4 vs. 98,8%), EART (93 vs. 90%), EA de grado 3-4 (75,7 vs. 77,8%), EAG (47 vs. 44%), EAG relacionados con el tratamiento (16 vs. 17%) y EA que llevaron a suspender (13,2 vs. 15,2%) o modificar/retrasar dosis por EA (36,1 vs. 29%) fue comparable entre los grupos de tratamiento (durvalumab+Gem/Cis vs. placebo+Gem/Cis, respectivamente) ⁽¹⁵⁾. Los datos de seguridad en pacientes ≥ 75 años son muy limitados al estar escasamente representados.

En el estudio pivotal se notificaron 12 y 14 muertes por EA en el brazo de durvalumab+Gem/Cis y en el brazo de placebo+Gem/Cis, respectivamente. Las infecciones fueron el principal EA asociado a la muerte en estos 26 pacientes (4 y 5, respectivamente). Hubo una muerte por sepsis biliar en el grupo experimental, otra por insuficiencia hepática y 4 por accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos y un paciente falleció por muerte súbita ⁽¹⁵⁾.

Los EA más frecuentes en el brazo durvalumab+Gem/Cis fueron: anemia, náuseas, estreñimiento, neutropenia, fatiga, disminución del apetito, trombocitopenia y aumento de las transaminasas, la mayoría se relacionan con la quimioterapia. Ninguno de estos EA tuvo etiología inmunomediada, y ninguno de los pacientes fue tratado con corticosteroides

sistémicos. Los EAG más frecuentes fueron: colangitis, pirexia, anemia, sepsis, insuficiencia renal aguda y obstrucción biliar. La incidencia de EAim fue mayor en el brazo experimental (13%) que en el brazo control (5%) y fueron mayoritariamente de grado 1-2 y manejables con corticosteroides y tratamiento endocrino. Los EAim más frecuentes en el grupo de durvalumab fueron hipotiroidismo y erupción cutánea/dermatitis ⁽¹⁵⁾.

Un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con Gem/Cis en pacientes italianos en vida real, confirma los resultados obtenidos en el ensayo clínico TOPAZ-1 (43). En este estudio, después de una mediana de seguimiento de 8,5 meses, la combinación de durvalumab con quimioterapia estándar (Gem/Cis) obtuvo una mediana de SLP de 8,9 meses (IC 95%: 7,4-11,7). La mediana de SG fue de 12,9 meses (IC 95%: 10,9-12,9). La TRO confirmada evaluada por el investigador fue del 34,5% y la tasa de control de la enfermedad fue del 87,6%. Se produjeron EA de cualquier grado en el 94,5% de los pacientes, EA de grado 3-4 en el 35,2%, EAim en el 22,7% y EAim de grado 3-4 en el 2,1% de los pacientes ⁽⁴³⁾.

En los pacientes con CVB se suelen realizar procedimientos invasivos para el drenaje biliar, lo que generalmente implica una mayor incidencia de colangitis e infecciones del tracto biliar. Los procedimientos de drenaje y colocación de stents biliares en el estudio TOPAZ-1 se informaron en el 17% y 18% en el brazo experimental y control, respectivamente. Las infecciones del tracto biliar fueron más frecuentes en el brazo de durvalumab+Gem/Cis (15%) que en el brazo de placebo+Gem/Cis (8,5%), la mayoría graves que requirieron hospitalización, aunque se recuperaron con tratamiento antibiótico, con excepción de un paciente que falleció. Se ha notificado un aumento del riesgo de colangitis principalmente en asociación con el stent biliar.

No hay evidencia suficiente para establecer la expresión de PD-L1 como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en CVB avanzado. Si bien, dado que aproximadamente el 40% de los pacientes con tumores de vías biliares presentan alteraciones genéticas potencialmente tratables con tratamientos dirigidos, se recomienda el análisis molecular mediante técnicas de secuenciación NGS (por sus siglas en inglés; *next generation sequencing*) al inicio de la primera línea o durante la misma ^(2,17,44). Varios inhibidores de FGFR2 (infigratinib, TAS120, pemigatinib) se están evaluando actualmente en ensayos clínicos aleatorizados en colangiocarcinoma avanzado con reordenamientos de FGFR, versus gemcitabina/cisplatino en el entorno de primera línea ⁽²⁾. Otros enfoques han llevado a evaluar medicamentos con indicaciones agnósticas, tal es el caso de pembrolizumab para tumores con inestabilidad de microsatélites (< 1% de los colangiocarcinomas) o alta carga tumoral mutacional (TMB > 10 mutaciones/Mb) (45), o inhibidores de TRK (larotrectinib o entrectinib) para tumores con reordenamientos de NTRK

(<5% de los colangiocarcinomas) (46,47). Sin embargo, solo se ha incluido un pequeño número de pacientes con CVB en estos ensayos.

La frecuencia de pacientes con tumores de vías biliares MSI-H/dMMR es <1% (1). En estos casos, pembrolizumab ha mostrado un beneficio clínico en el ensayo de fase II multicohorte KEYNOTE-158 en pacientes refractarios a tratamiento estándar ^(48,49). Pembrolizumab fue el primer inhibidor de PD-L1 aprobado en colangiocarcinoma irresecable o metastásico en base a la presencia de una alteración molecular MSI-H o dMMR (50) y puede considerarse una alternativa terapéutica en pacientes con cáncer biliar/colangiocarcinoma MSI-H o dMMR irresecable o metastásico en segunda línea o posterior, si bien, la limitación más relevante de los datos de pembrolizumab en este contexto es el limitado tamaño de la muestra (n=22) y que los datos proceden de una fase temprana de investigación (fase II) sin comparador. En cuanto a la seguridad, hay menor toxicidad derivada de no usar la quimioterapia, que sería la alternativa a pembrolizumab en CVB más allá de una primera línea.

En el estudio TOPAZ-1 no se hallaron biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento, la indicación autorizada de durvalumab junto a la quimioterapia incluye todos los tumores de la vía biliar en estadio localmente avanzado o metastásico (colangiocarcinoma intra y extrahepático y tumores de vesícula biliar).

Optimizar el tratamiento de primera línea es un objetivo en estos pacientes, ya que después de la progresión, sólo del 15-35% de los pacientes pueden recibir tratamiento de segunda línea ⁽³⁾.

Conclusión

Durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino hasta un máximo de 8 ciclos seguido del tratamiento de mantenimiento con durvalumab ha mostrado un efecto modesto en la SG (variable principal) respecto al tratamiento estándar actual (8 ciclos de gemcitabina+cisplatino), en el ensayo pivotal de fase III TOPAZ-1, en pacientes con cáncer de vías biliares (colangiocarcinoma intra y extrahepático y cáncer de vesícula biliar) irresecable o metastásico en primera línea. Las diferencias en SG fueron estadísticamente significativas (mediana de 12,8 meses con durvalumab+Gem/Cis vs. 11,5 meses con placebo+Gem/Cis, HR 0,80; IC 95%: 0,66–0,97; p = 0,021). La diferencia de medianas podría estar infraestimando ligeramente el beneficio. Un análisis posterior podría tal vez confirmar la presencia de largos supervivientes, lo que por el momento no se puede concluir. También las diferencias en SLP (variable secundaria) fueron estadísticamente significativas (mediana de 7,2 vs. 5,7 meses, respectivamente; HR 0,75 (IC 95%: 0,63–0,89); p = 0,001). Este beneficio en eficacia con la adición de durvalumab a Gem/Cis no tiene impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Los análisis de sensibilidad y de subgrupos fueron en general, consistentes con el

análisis principal, pero la población del ensayo es heterogénea al incluir un importante grupo de pacientes del área asiática (56,4%), donde la epidemiología y la etiopatogenia del cáncer de vías biliares presenta diferencias importantes con nuestro medio. El análisis de subgrupos no ha permitido encontrar ningún subgrupo de pacientes donde se pueda maximizar el beneficio, salvo la mayor solidez y una posible mayor magnitud del mismo en asiáticos.

El perfil de seguridad de la combinación durvalumab+Gem/Cis en la indicación evaluada es coherente y está en línea con la experiencia previa con durvalumab y la quimioterapia, sin que se hayan notificado nuevos problemas de seguridad. La incidencia EA de cualquier grado, EA de grado 3-4, EAG, EA con resultado de muerte y EA que llevan a la interrupción de tratamiento fue comparable entre los brazos de tratamiento. Los EA más frecuentes de la combinación durvalumab+Gem/Cis son anemia, náuseas, estreñimiento, neutropenia, astenia, disminución del apetito, trombocitopenia y elevación de las transaminasas. Durvalumab se puede asociar con reacciones adversas inmunomediadas como neumonitis, hepatitis, colitis, endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, DM tipo 1 e hipofisitis), nefritis y exantema/dermatitis. Estas reacciones se presentaron en un 6% adicional de pacientes que recibieron durvalumab; fueron mayoritariamente de grado 1-2 y controlables con corticoides y tratamiento sistémico. También hubo más infecciones de las vías biliares (15,0% vs. 8,5%), la mayoría de las cuales requirieron hospitalización. El perfil de seguridad general de durvalumab es comparable al de otros inhibidores de PD-L1 aprobados en monoterapia o en combinación para el tratamiento de diferentes tumores.

La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad y no se ha podido determinar su efecto sobre la eficacia.

Teniendo en cuenta los datos disponibles, durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CVB irresecable o metastásico sería una opción de tratamiento en primera línea frente a la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino cuando no está contraindicada la inmunoterapia, considerando el perfil de seguridad y las comorbilidades de los pacientes. Por el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

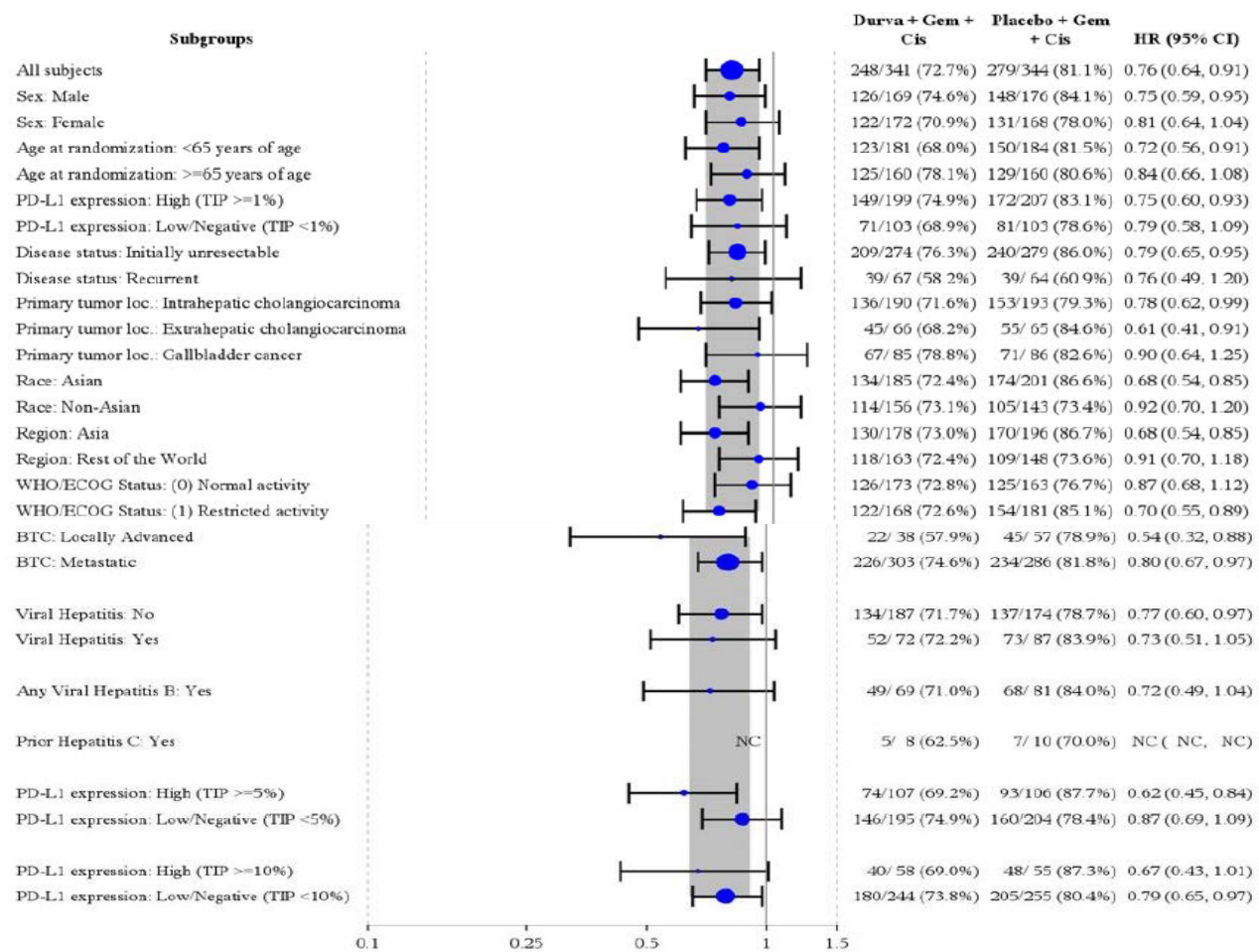
El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Sociedad Española de Gastroenterología (SEG), Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Resultados de las principales variables de eficacia del ensayo TOPAZ-1 (fecha corte datos 11-agosto-2021) y actualización de datos de SG según corte de datos de fecha 25 de febrero de 2022

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Variable principal: SG	Durvalumab+Gemcitabina+Cisplatino N=341	Gemcitabina+Cisplatino N (344)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%) (*)
Fecha de corte datos 11-agosto-2021					
Eventos, n (%)	198 (58,1%)	226 (65,7%)	0,80 (0,66 – 0,97)	0,021	12 (IC 95%: 7 a 89)
Mediana del tiempo de supervivencia (meses) (IC 95%)	12,8 (11,1 - 14,0)	11,5 meses (10,1 – 12,5)	Diferencia 1,3 meses		
Tasa de SG a 12 meses (%) (IC 95%)	54,1 (48,4-59,4)	48,0 (42,4-53,4)			
Tasa de SG a 24 meses (%) (IC 95%)	24,9 (17,9-32,5)	10,4 (4,7-18,8)			
Fecha corte datos 25-febrero-2022					
Eventos, n (%)	248 (72,7%)	279 (81,1%)	0,76 (0,64 – 0,91)	-	
Mediana del tiempo de supervivencia (meses) (IC 95%)	12,9 (11,6 - 14,1)	11,3 meses (10,1 – 12,5)	Diferencia 1,6 meses		
Tasa de SG a 12 meses (%) (IC 95%)	54,3 (48,8-59,4)	47,1 (41,7-52,3)			
Tasa de SG a 24 meses (%) (IC 95%)	23,6 (18,7-28,9)	11,5 (7,6-16,2)			

Figura 1. Forest Plot: Análisis de subgrupos para la supervivencia global (exploratorio) en la población por intención de tratar (ITT) del ensayo TOPAZ-1 (fecha de corte de datos de 25-febrero-2022) (15)



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; Cis = cisplatino; Durva = durvalumab; gem = gemcitabina; HR = razón de riesgo.

Figura 2. Forest-Plot de supervivencia global por expresión de PD-L1 del ensayo TOPAZ 1 (Análisis post hoc) (15).

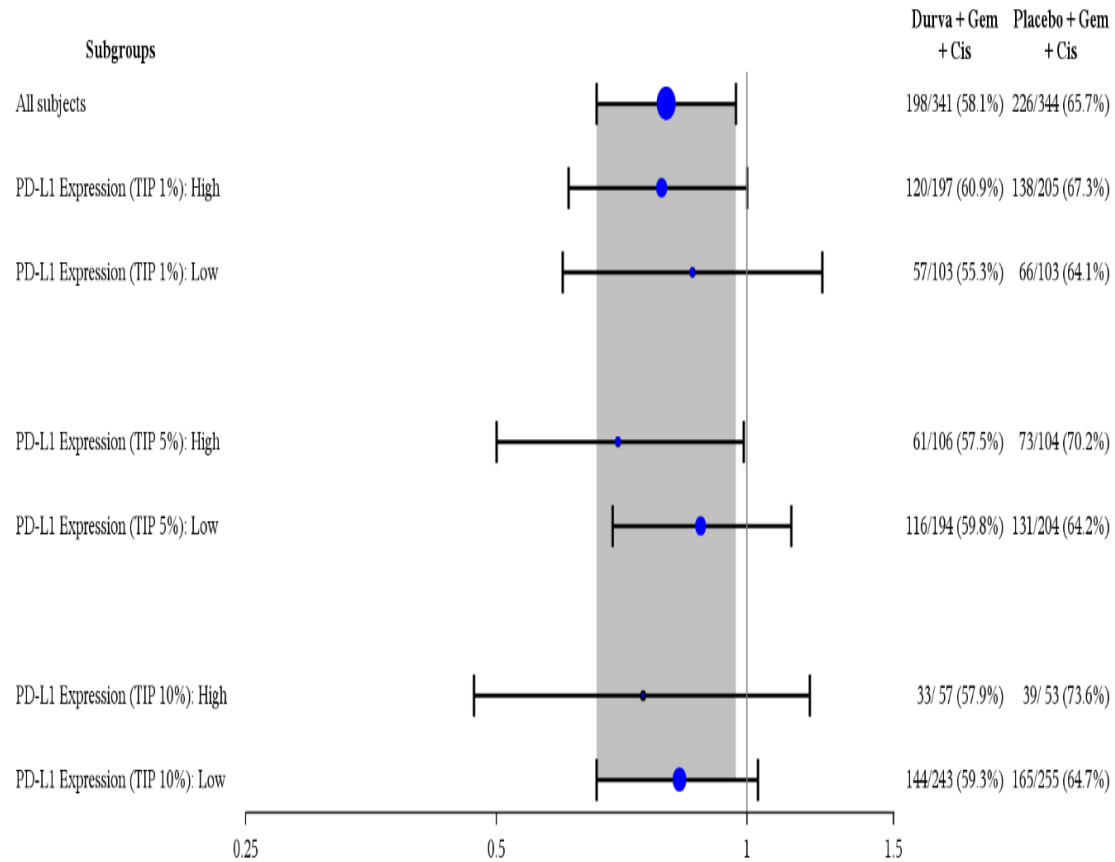
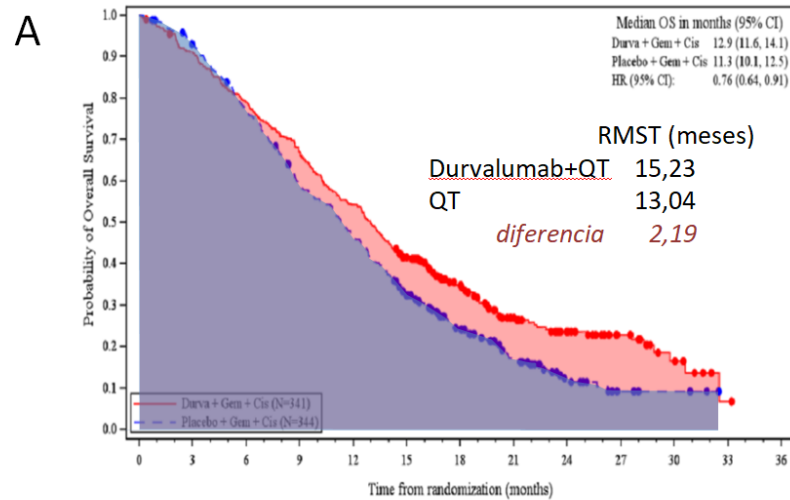
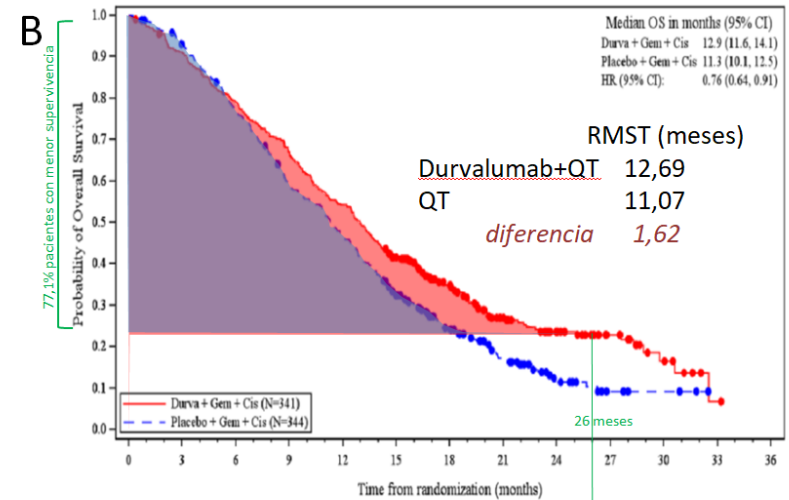


Figura 3. Estimación de las medias restringidas de supervivencia (restricted mean survival time, RMST) a partir de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del estudio pivotal TOPAZ-1 (corte de datos a 25 febrero de 2022, EPAR). Según valoración de toda la curva (51) (A) y restringido por pacientes a riesgo (52) (B).



Number of subjects at risk

Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
Placebo + Gem + Cis	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	3	2	1	0	0



Number of subjects at risk

Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
Placebo + Gem + Cis	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	3	2	1	0	0

Referencias

- ¹ Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
- ² Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- ³ 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;23 (5):988-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>.
- ⁴ SEOM. Pembrolizumab (Keytruda®) en tumores sólidos, irreseccable o metastásico. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_pembrolizum_ab.pdf
- ⁵ Informe SEOM de evaluación de fármacos: durvalumab (Imfinzi®) en primera línea para tumores de la vía biliar metastásicos. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_durvalumab_via_biliar.pdf
- ⁶ Sociedad Española de oncología médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- ⁷ Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1353-7. doi: 10.1053/jhep.2001.25087.
- ⁸ Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int*. 2019;39(Suppl 1):19-31. doi: 10.1111/liv.14095.
- ⁹ Macarulla T. Cáncer de vía biliar. 09/01/2023. Sociedad Española de Oncología médica (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/via-biliar>. Consultado enero 2023.
- ¹⁰ Alabraba E, Joshi H, Bird N, Griffin R, Sturgess R, Stern N, et al. Increased multimodality treatment options has improved survival for Hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Sep;45(9):1660-1667. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.002.
- ¹¹ Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37: 1015-1027
- ¹² Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
- ¹³ Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

- ¹⁴ Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf.
- ¹⁵ EPAR Imfinzi® (durvalumab) Procedimiento N°. EMEA/H/C/004771/II/0046. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf(Fecha publicación 02/05/2023).
- ¹⁶ 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).
- ¹⁷ 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. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
- ¹⁸ Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
- ¹⁹ ESMO MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1> (acceso enero 2023).
- ²⁰ Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 11;13(20):5074. doi: 10.3390/cancers13205074.
- ²¹ Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Abbott DE, Ahmed A, Anaya DA, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jul;21(7):694-704. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035.
- ²² 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. doi: 10.1002/jhbp.870.
- ²³ Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol*. 2019;30 (12):1950–1958. doi:10.1093/annonc/mdz402.
- ²⁴ Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103(4):469-74. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779.
- ²⁵ Hyung J, Kim B, Yoo C, Kim KP, Jeong JH, Chang HM, et al. Clinical Benefit of Maintenance Therapy for Advanced Biliary Tract Cancer Patients Showing No Progression after First-Line Gemcitabine Plus Cisplatin. *Cancer Res Treat*. 2019 Jul;51(3):901-909. doi: 10.4143/crt.2018.326.
- ²⁶ 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.

- ²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for treating unresectable or advanced biliary tract cancer [ID4031]. In development [GID-TA10920]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10920>
- ²⁸ Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GPI_KAS.pdf.
- ²⁹ Haute Autorité de santé (HAS) Décision n°2022.0308/DC/SEM du 22 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZ. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/imfinzi_ap107_decision_et_avis_ct.pdf.
- ³⁰ Lamarca A, Hubner R, David Ryder W, Valle J. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2328–2338. doi:10.1093/annonc/mdu162.
- ³¹ Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7(6):593-600.
- ³² Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4581-4586.
- ³³ Healey MJ, Seal B, Princic N, Black D, Malangone-Monaco E, Azad NS, Smoot RL. Real-World Analysis of Treatment Patterns, Healthcare Utilization, Costs, and Mortality Among People with Biliary Tract Cancers in the USA. *Adv Ther.* 2022 Dec;39(12):5530-5545. doi: 10.1007/s12325-022-02342-8.
- ³⁴ Rizzo A, Brandi G. First-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer ten years after the ABC-02 trial: "And Yet It Moves!" *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100335. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100335.
- ³⁵ Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, et al. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1468-1482.
- ³⁶ Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW. Chemotherapy for Advanced Gallbladder Cancer (GBC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Apr 13;103328. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103328.
- ³⁷ Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine þ cisplatin in unresectable gallbladder cancer: results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019;123:162-170.
- ³⁸ Lamarca A, Benafif S, Ross P, et al. Cisplatin and gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer (ABC) and persistent jaundice despite optimal stenting: effective intervention in patients with luminal disease. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1694-1703.
- ³⁹ Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, Bridgewater J, Okusaka T. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol.* 2014;25(2):391-8. doi: 10.1093/annonc/mdt540.

- ⁴⁰ Phelip JM, Desrame J, Edeline J, et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2022;40(3):262-271.
- ⁴¹ Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nabpaclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):824-830.
- ⁴² Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 819–28. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70212-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70212-8)
- ⁴³ Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, Niger M, Lavacchi D, Pressiani T, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data. *Liver Int.* 2023 Aug;43(8):1803-1812. doi: 10.1111/liv.15641.
- ⁴⁴ Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):829-40. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.
- ⁴⁵ 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;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
- ⁴⁶ Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion: positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-739.
- ⁴⁷ Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400–409. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.
- ⁴⁸ Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- ⁴⁹ Macarulla T, Barrero M, Adeva J, Castillo Trujillo OA, Muñoz Martín AJ, Peinado Martín P, et al. Epidemiological biliary tract cancer characterization: A patient cohort from the Spanish RETUD registry. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:4_suppl, 480–480
- ⁵⁰ European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/003820/II/0109. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- ⁵¹ Seruga B, Pond GR, Hertz PC, Amir E, Ocana A, Tannock IF. Comparison of absolute benefits of anticancer therapies determined by snapshot and area methods. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2977-2982. doi: 10.1093/annonc/mds174. Epub 2012 Jun 24. PMID: 22734009.
- ⁵² Alegre Del Rey EJ, Díaz Navarro J, Fénix Caballero S, et al. Area-based method for assessing survival benefit in Kaplan-Meier curves. *Eur J Clin Pharm* 2017;19:105–11.