

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 106-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE)

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es actualmente la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, suponiendo un 18% de las muertes por cáncer en 2020 (1).

En Europa, la tasa de incidencia ajustada por edad del CP es de 53,5 por cada 100.000 habitantes/año (2). En España, el CP es el tipo de cáncer responsable de una mayor mortalidad (21.918 muertes en 2020), siendo ligeramente superior a la observada a nivel mundial.

Debido a su alta mortalidad, su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (41.143 pacientes en 2020).

Se estima que el CP será el tercer tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en España en 2022 (30.948), situándose por detrás del cáncer colorrectal, y de mama.

En varones, se estima que el CP habrá sido el tercero más frecuentemente diagnosticado en 2022 en España (22.316). En mujeres, se estima que el CP habrá sido el tercero más frecuentemente diagnosticado en 2022 en España (8.632).

La incidencia global de los tumores relacionados con el tabaco seguirá mostrando una tendencia lenta, pero continua, a disminuir debido a la disminución del hábito tabáquico en los hombres desde hace años.

De forma general, ha habido un descenso de la mortalidad por cáncer en las últimas décadas. Sin embargo, este descenso no es uniforme en todos los tumores ni por sexo, siendo el cáncer de pulmón el caso más significativo, con un fuerte incremento de la mortalidad en mujeres en las últimas décadas debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico, mientras que continúa la tendencia descendente en varones (3).

Las estimaciones se han basado en estimaciones a partir de datos previos a la pandemia de la Covid-19 lo que puede afectar a la fiabilidad de las mismas (3).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) o de células no pequeñas (CPCNP), que representan el 80-85% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón microcíticos (CPM) o de células pequeñas (CPCP) (2).

El CPM se caracteriza por ser muy agresivo, letal y ampliamente metastásico (4), y está altamente relacionado

con el hábito tabáquico (5). De hecho, casi todos los casos son atribuibles al consumo de tabaco (6).

El CPM es muy sensible a quimioterapia (QT) y radiación, aunque el rápido desarrollo de mecanismos de resistencia a la QT citotóxica condiciona que la mayoría de pacientes recaiga en el primer año desde el inicio del tratamiento. El CPM no tratado (sin tratamiento oncológico activo) tiene un resultado fatal en 2-4 meses (7).

El sistema de estadificación más utilizado es el VALSG (*Veterans Affair Study Group*), que tradicionalmente ha clasificado al CPM en 2 subgrupos en función de la extensión de enfermedad: enfermedad limitada a tórax (ELT) y enfermedad extensa (EE). En el momento del diagnóstico inicial, aproximadamente el 70% de los pacientes son diagnosticados como EE, y el 30% restante, se clasificaría como enfermedad limitada a tórax (ELT) (7) (8). El CPM-EE se define como la enfermedad que afecta más allá del hemitórax ipsilateral, incluyendo derrame pleural maligno, derrame pericárdico maligno o metástasis a distancia.

La clasificación TNM 8ª edición aporta mayor valor pronóstico que la clasificación clásica EE/ EL, aunque esta última es de uso más extendido (9).

Esta clasificación clínica que no requiere confirmación quirúrgica es fácil de establecer y tiene claras implicaciones pronósticas y terapéuticas ya que incluirá tratamientos radicales (quimiorradioterapia) con intención curativa, mientras que la EE estará basada en QT con una intención exclusivamente paliativa (8).

Algunos de los síntomas que pueden sufrir estos pacientes son: tos, dolor torácico, dificultad para respirar, dolor óseo, dolor abdominal o de espalda, dolor de cabeza, debilidad, convulsiones y dificultades en el habla (9) (10).

Esta enfermedad también provoca un fuerte impacto psicológico a los pacientes, que pueden desarrollar estrés, ansiedad y depresión, entre otros. Por ello, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (11).

Los pacientes con CPM tienden a ser mayores (el 44% es > 70 años), tienen más comorbilidades y tienen un mal *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status en el momento del diagnóstico (2).

Estos pacientes presentan una supervivencia del 40% al año de diagnóstico y una supervivencia del 5% a 5 años (8) (12).

La mediana de la supervivencia global (SG) para pacientes con CPM-EE que reciben tratamiento es de aproximadamente 8 a 13 meses, con una supervivencia a 5 años inferior al 2% (7) (8).

Durante muchos años, el tratamiento estándar en primera línea para pacientes con CPM-EE ha sido la quimioterapia basada en platino con etopósido (6).

Varios estudios con cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido (a diferentes dosis) han mostrado resultados consistentes, lo que sugiere que su eficacia es equivalente en pacientes con CPM-EE (13).

En aquellos casos en los que se produce una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia, la irradiación craneal profiláctica (ICP) ha demostrado que disminuye el riesgo de progresión cerebral y que aumenta la supervivencia global (SG), además la radioterapia torácica de consolidación tras la quimioterapia puede aumentar el tiempo libre de progresión y la SG en pacientes seleccionados (13). Sin embargo, actualmente el uso de ICP es controvertido, sobre todo en pacientes con PS>2 / edad avanzada

Los pacientes diagnosticados con CPM-EE suelen presentar una tasa de respuesta del 60-80% a la combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido y un 20% de respuestas completas (8).

A pesar de presentar una elevada tasa de respuesta inicial, los pacientes tratados con compuestos de platino suelen recaer en un tiempo corto (aproximadamente 6 meses) y menos del 2% sobreviven más de 2 años, presentando un pronóstico muy desfavorable (7) (14). En este entorno paliativo, el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia y frenar el deterioro de la calidad de vida.

La falta de terapias efectivas había provocado que el pronóstico del CPM-EE no mejorara prácticamente en los últimos 30 años hasta la publicación de los primeros estudios que introducían la combinación de anti PD-1/ anti-PD-L1 con quimioterapia convencional en primera línea con resultados positivos en términos de SG (15).

La primera inmunoterapia que obtuvo resultados positivos y satisfactorios en el tratamiento en primera línea del CPM-EE en los últimos 30 años fue atezolizumab combinado con carboplatino y etopósido. Por ello, esta combinación ha supuesto un nuevo estándar de tratamiento para el CPM-EE en primera línea de tratamiento en pacientes con ECOG 0-1 desde que recibiera la aprobación por la Comisión Europea en septiembre de 2019 (15) (16) (17).

La segunda inmunoterapia aprobada ha sido durvalumab, objeto de este informe (18).

De acuerdo a la última revisión de la guía SEOM de 2019 sobre CPM, se recomienda la combinación de quimioterapia e inmunoterapia como primera línea en CPM-EE en caso de no haber contraindicación a la inmunoterapia (6) (19) (20) (21).

Los regímenes preferidos para el tratamiento sistémico del CPM-EE, según si existe contraindicación para inmunoterapia o no según el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (6), las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), (22) las guías de la SEOM (19) y el informe de G-BA (23), se resumen en la tabla 1 del anexo y consisten en:

- Durvalumab (24) (25) (26). + etopósido (27) + carboplatino/cisplatino (combinación objeto de estudio en este IPT) (28) (29). Combinación clasificada como categoría 1 según el NCCN y categoría IA según las guías ESMO.
- Atezolizumab (30) (31) + etopósido (27) + carboplatino (28) (combinación aprobada por la CE en septiembre de 2019). Combinación clasificada como categoría 1 según el NCCN y categoría IA según las guías ESMO.

Otros regímenes recomendados y recogidos también en la tabla 1, son:

- Etopósido (27) + carboplatino (28). Combinación clasificada como categoría 2A según el NCCN y categoría IA según las guías ESMO..
- Etopósido (27) + cisplatino (29). Combinación clasificada como categoría 2A según el NCCN y categoría IB según las guías ESMO..

La incorporación de durvalumab ofrece una nueva oportunidad en esta dirección y amplía las opciones de tratamiento de primera línea de QT con inmunoterapia, ofreciendo mejores resultados que la QT en monoterapia.

DURVALUMAB (IMFINZI®)

Durvalumab, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPM-EE (24) (25). Fue autorizado en Europa en agosto del 2020 (33).

Además, en monoterapia, está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino (24) (25).

Durvalumab se presenta como un concentrado para solución para perfusión (50 mg/ml). Está disponible en envases que contienen un vial de 2,4ml de concentrado (120mg de durvalumab) (24) o un vial de 10ml de concentrado (500mg de durvalumab) (25). La dosis recomendada en CPM-EE de durvalumab son 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (24) (25).

Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de

20mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg (24) (25).

Durvalumab se debe administrar antes de la quimioterapia en el mismo día (24) (25).

No se recomienda escalado o reducción de la dosis. Puede ser necesario suspender o interrumpir la administración, de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individuales (24) (25).

Farmacología

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1κ), que bloquea de manera selectiva la interacción del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) con el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y CD80.

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.

La expresión del 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 (p. ej., IFN-γ) 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. Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células-T, así como la producción de citocinas (24) (25).

Eficacia

La eficacia de durvalumab se evaluó en el ensayo CASPIAN (NCT03043872), un ensayo multicéntrico fase III, abierto, aleatorizado, de tres brazos diseñado para comparar la eficacia y seguridad de durvalumab, con o sin tremelimumab, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino (D + T + EP, brazo 1; D + EP, brazo 2) con la de etopósido y carboplatino o cisplatino (EP solo, brazo 3) como tratamiento de primera línea en pacientes con CPM-EE.

El ensayo se inició el 27 de marzo de 2017 y actualmente sigue en curso, aunque ya se completó la fase de reclutamiento. La fecha prevista de fin es el 30 de diciembre de 2022. Incluyó pacientes de 23 países, entre los que se encuentra España con 10 centros participantes (34). Se reclutaron 972 pacientes de los cuales 805 fueron aleatorizados (35).

Los principales criterios de inclusión del ensayo fueron: no haber recibido tratamiento previo para CPM-EE, estado funcional ECOG de 0 o 1, peso corporal > 30 kg, perfil adecuado para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para CPM, esperanza de vida de al menos 12 semanas, al menos una lesión diana por RECIST v1.1 y función adecuada de

órganos y médula ósea. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas y estables sin esteroides y anticomiciales durante al menos 1 mes antes del tratamiento del estudio fueron elegibles.

Se excluyeron del ensayo pacientes con antecedentes de radioterapia torácica; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes, incluido el síndrome paraneoplásico (SPN); uso de inmunosupresores sistémicos dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa, hepatitis B o C, infección por VIH; o pacientes que recibieron la vacuna viva atenuada dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de durvalumab (24) (25).

Se han reclutado un total de 971 pacientes en el ensayo, de los cuales 805 pacientes fueron finalmente asignados al azar a cada grupo de tratamiento en una proporción de 1: 1: 1. La aleatorización se estratificó mediante la terapia planificada basada en platino (carboplatino o cisplatino) en el ciclo 1, de acuerdo a 3 brazos:

- Brazo 1 (n=268): durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopósido y carboplatino o cisplatino.

- Brazo 2 (n=268): durvalumab 1500 mg + etopósido y carboplatino o cisplatino.

- Brazo 3 (n=269): carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el Día 1 y etopósido (80-100 mg/ m²) por vía intravenosa los Días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días. Recibieron entre 4 y 6 ciclos (26).

En el brazo de durvalumab + EP (Brazo 2), los pacientes recibieron 1500 mg de durvalumab en infusión IV cada 3 semanas por 4 dosis durante la fase de combinación de QT, seguido de 1500 mg de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas en infusión IV hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para los pacientes aleatorizados a los Brazos 1 y 2, el etopósido y el carboplatino o el cisplatino se limitaron a un esquema tras la aleatorización de 4 ciclos cada 3 semanas de inmunoterapia combinado con quimioterapia. La monoterapia con durvalumab continuó cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de durvalumab en monoterapia más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según el criterio del investigador.

A los pacientes aleatorizados al Brazo 3 se les permitió recibir hasta 6 ciclos de etopósido y carboplatino o cisplatino. Después de completar etopósido + platino, se permitió irradiación craneal profiláctica (ICP) solo en el Brazo 3 según el criterio del investigador.

Las evaluaciones tumorales se realizaron en la semana 6 y la semana 12 desde la fecha de aleatorización, y posteriormente cada 8 semanas hasta la progresión objetiva confirmada de la enfermedad. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron cada 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los objetivos primarios del ensayo fueron: supervivencia global (SG) del brazo 1 y 2 frente al brazo control activo.

El objetivo secundario clave fue la supervivencia libre de progresión (SLP) igualmente del brazo 1 y 2 frente al brazo control activo. Otros objetivos secundarios fueron la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), la supervivencia libre de progresión a los 6 meses (SLP6), la supervivencia libre de progresión a los 12 meses (SLP12), la supervivencia global a los 18 meses (SG18), la inmunogenicidad de durvalumab, parámetros de farmacocinética, y los Resultados Comunicados por el Paciente (RCPs) utilizando el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) QLQ-C30 y el módulo complementario de cáncer de pulmón QLQ-LC13. La SLP y la TRO se evaluaron mediante evaluaciones realizadas por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1.

Como variables exploratorias se incluyeron: el tiempo desde randomización hasta la segunda progresión (SLP2), el tiempo desde randomización hasta la primera terapia subsiguiente o muerte (TPTS), y el estudio de biomarcadores.

Los datos demográficos basales de la población general del ensayo fueron los siguientes: varones (69,6%), edad ≥ 65 años (39,6%), edad media de 63 años (intervalo: 28 a 82 años), blanco (83,8%), asiático (14,5%), fumadores actuales o en el pasado (93,1%), nunca fumadores (6,9%), estado funcional ECOG 0 (35,2%), estado funcional ECOG 1 (64,8%), Estadio IV (90,3%), el 24,6% de los pacientes recibieron cisplatino y el 74,1% de los pacientes recibieron carboplatino. En el Brazo 3, el 56,8% de los pacientes recibieron 6 ciclos de etopósido + platino y el 7,8% de los pacientes recibió ICP (26).

Ha habido 3 cortes de datos en el estudio CASPIAN: el primero, 11 de marzo del 2019 (con su correspondiente cierre de la base de datos en abril del 2019), el segundo el 27 de enero del 2020 (con el cierre de la base de datos el 03 de marzo del 2020) y el tercero el 22 de marzo del 2021 con una mediana de seguimiento de 39,4 meses (36).

En el análisis intermedio planificado (primario), cuyo corte de datos tuvo lugar el 11 de marzo de 2019, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en su variable primaria: en la mediana de la SG en la población por intención de tratar (ITT) con durvalumab + etopósido + platino (Brazo 2) frente a etopósido + platino solo (Brazo 3) [HR: 0,73 (IC 95%: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. Por otra parte, durvalumab + etopósido + platino demostró una mejora en la SLP evaluada por el investigador con RECIST v1.1 frente a etopósido + platino solo [HR: 0,78 (IC 95%: 0,645; 0,936)].

En el análisis de seguimiento planificado (mediana: 25,1 meses) cuyo corte de datos tuvo lugar el 27 enero del 2020, la combinación de durvalumab + etopósido + platino (Brazo 2) continuó demostrando una mejor SG frente a etopósido + platino (Brazo 3).

Los resultados de SG, SLP, TRO y DR del análisis de seguimiento planificado se resumen en las tablas 2 y 3. Las

curvas de Kaplan-Meier para SG y SLP se presentan en las figuras 1 y 2 (26).

Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia del ensayo CASPIAN^a (26).

Variables de eficacia	Brazo 2: durvalumab + etopósido y carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido + carboplatino o cisplatino (n=269)
Variables primarias		
SG		
Número de fallecimientos (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR estratificado ^b (IC 95%)	0,75 (0,625; 0,910)	
Valor-p ^c	0,0032	
SG a los 18 meses (%) (IC 95%)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
SG a los 36 meses (%) (IC 95%)	17,6 (13,3; 22,4%)	5,8 (3,4%; 9,1)
HR estratificado ^b (IC 95%)	0,71 (0,60; 0,86)	
Valor-p	0,0003	
Variables secundarias		
SLP INV (RECIST v1.1)		
Número de acontecimientos (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Mediana SLP (meses) (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR estratificado (IC 95%) ^b	0,80 (0,665; 0,959)	
SLP a los 6 meses (%) (IC 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)
SLP a los 12 meses (%) (IC 95%)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)
TRO n (%) INV (RECIST v1.1) (IC 95%)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)
RC n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
RP n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Mediana DR (meses) (IC 95%)^{d,e}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)

Abreviaturas: SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión; INV = evaluado por el investigador; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

^a Análisis de seguimiento de SG, SLP, TRO y DR en el corte de datos del 27 de enero de 2020.

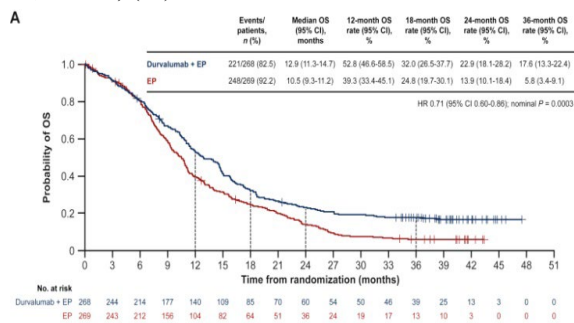
^b El análisis se realizó usando el test de rango logarítmico estratificado, ajustado para la terapia de platino planificada en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino), y usando los tests de rango del enfoque de asociación.

^c En el análisis intermedio (fecha de corte de datos el 11 de marzo de 2019), el valor de p de la SG fue 0,0047, que cumplió con el límite para declarar una significación estadística de 0,0178 para un alfa general de 4%, basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming con el número real de acontecimientos observados.

^d Respuesta Objetiva Confirmada.

^e Análisis post-hoc.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SG (seguimiento 39,4 meses) (21).



Las mejoras en la SG a favor de los pacientes que recibieron durvalumab + etopósido + platino en comparación con los que recibieron solo etopósido + platino, se observaron consistentemente en los subgrupos preespecificados definidos a lo largo de los distintos análisis, incluyendo el análisis con mediana de seguimiento a 39,4 meses, según las características clínicas y demográficas basales y en el análisis preespecificado de sensibilidad del efecto de covariables adicionales en la estimación de HR (ver figura 2) (21).

Figura 2. Forest plot de SG por subgrupos (seguimiento a 39,4 meses).

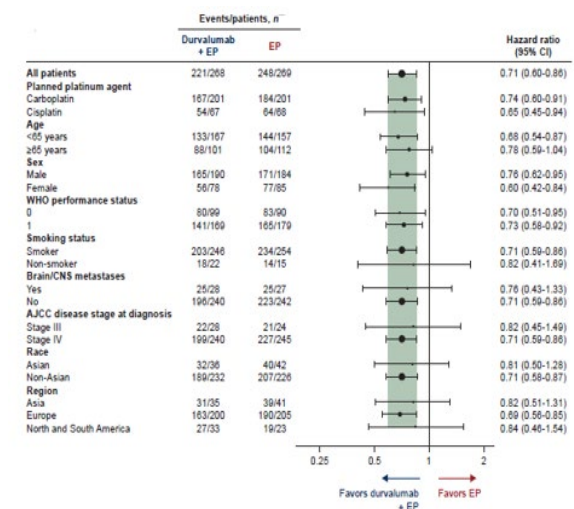


Figure 1. Overall survival in the intention-to-treat population: durvalumab plus EP versus EP.
(A) Kaplan-Meier graph of overall survival. (B) Subgroup analysis of overall survival.
Size of circle is proportional to the number of events across both treatment arms.
Smokers are defined as patients who currently use or have previously used cigarettes, cigars, pipe tobacco, or tobacco for smoking; non-smokers are defined as patients who have never used these products.
AJCC, American Joint Committee on Cancer; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; EP, etoposide plus either cisplatin or carboplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; WHO, World Health Organization.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La SLP (objetivo secundario) no se pudo probar formalmente en el análisis intermedio dentro del procedimiento de test múltiples (MTP), ya que tanto los grupos D + EP como D + T + EP debían alcanzar significación estadística para la SG antes de pasar a la SLP, algo que no ocurrió con el brazo D+T+EP. Por tanto, el

análisis de la SLP para D + EP frente a EP solo puede considerarse descriptivo (26).

La naturaleza abierta del ensayo aumenta la probabilidad de sesgo del investigador en las tasas de respuesta y SLP (26).

Debido al diseño del estudio, no se puede diferenciar el efecto del tratamiento con durvalumab durante las fases de inducción (combinado con QT) y mantenimiento (en monoterapia). Sin embargo, alguna evidencia clínica (mejora numérica en la TRO) del efecto beneficioso temprano de D + EP durante la inducción, así como la eficacia en los criterios de valoración exploratorios (SLP2) respaldan la ventaja del mantenimiento (26).

Un análisis exploratorio ad-hoc de los resultados de PD-L1 disponibles (52% de la población por intención de tratar (ITT)) muestra una escasa expresión de inmunohistoquímica (IHC) en células tumorales e inmunitarias. Aunque los Forest-Plot que representan la posible relación de estos resultados con los eventos de SG sugieren que el beneficio de D + EP frente a EP se mantiene en los diferentes subgrupos de expresión de PD-L1, el papel de la expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de la inmunoterapia de punto de control en el CPM sigue siendo incierto (26).

Según se indica en el EPAR, el protocolo y el plan de análisis primario se modificaron durante la realización del estudio. Cabe destacar que los objetivos primarios del estudio pasaron de ser SG y SLP a solo SG en la versión 4 del protocolo de octubre de 2018. La SLP pasó a ser objetivo secundario, que resultó en un cambio en su nivel de evaluación: inicialmente por revisores centrales independientes enmascarados (RCIE) y posteriormente por el investigador. Para demostrar que no se había comprometido la integridad del estudio, el titular de autorización presentó la cronología que relacionaba la evidencia externa y las enmiendas del protocolo, junto con el porcentaje de eventos de SG en cada uno de los hitos correspondientes (26).

En el EPAR se destaca que la proporción de pacientes con metástasis cerebral (10,2%) fue menor que en la práctica clínica (15-20%). Aunque probablemente se deba a que solo se permitieron pacientes con metástasis asintomática o tratada como criterio de inclusión (26).

Los datos de pacientes con CPM-EE de 75 años o mayores son limitados, habiéndose reclutado un total de 41 pacientes, el 7,6% de los brazos D+ EP y EP (19 pacientes, 7,1% en el brazo de D+ EP; 22 pacientes, 8,2% en el brazo de EP) (24) (25) (26).

Sin embargo, por otra parte, el diseño del ensayo se puede considerar cercano a la práctica clínica real, ya que permitía a criterio del investigador: la elección de platino en la quimioterapia (cisplatino o carboplatino), la administración de hasta 6 ciclos de etopósido-platino en el grupo control, la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas y la administración de la ICP en el grupo control.

Evaluaciones por otros organismos

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

No ha emitido una recomendación sobre el uso en el National Health Service (NHS) de durvalumab en combinación para el CPM-EE porque el titular de autorización retiró su solicitud. La compañía confirmó en noviembre del 2020 que no tenía la intención de presentar una solicitud para la evaluación porque era poco probable que la tecnología fuera a representar un uso rentable de los recursos del NHS (37).

Haute Autorité de Santé (HAS)

Emitió una opinión favorable para el reembolso de durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino para la 1L de pacientes con CPM-EE en marzo del 2021. El comité quiso destacar que no hay datos disponibles en pacientes con ECOG>1 y que los datos son limitados en pacientes con metástasis cerebrales. Considerando diferentes aspectos, el comité concluyó que el beneficio clínico de durvalumab es sustancial en esta nueva indicación (38).

Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Emitió el 01 de abril de 2021 la justificación a la resolución de la evaluación del beneficio de durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en 1L en CPM, donde concluyen que hay indicios de un beneficio mínimo añadido en pacientes adultos con CPM-EE (23).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

En julio de 2021 el CADTH recomendó el uso de durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en pacientes con CPM-EE (39).

Por otra parte, a nivel nacional se publicó en España en julio de 2021 un protocolo farmacoclínico sobre las condiciones de uso de la principal alternativa a durvalumab: el "Protocolo farmacoclínico de evaluación, seguimiento y discontinuación del tratamiento con atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso en primera línea" aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia para su implementación a través de VALTERMED. En este protocolo se recogen los 4 criterios de inclusión, 10 de exclusión y 2 de discontinuación de los pacientes candidatos a recibir tratamiento con atezolizumab en el panorama nacional (32).

A destacar como criterios de inclusión: no haber recibido tratamiento previo para CPM-EE y tener ECOG 0-1. A destacar como criterios de exclusión: antecedentes de enfermedades autoinmunes y algunas enfermedades de afectación pulmonar, metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes, enfermedades cardiovasculares significativas. Entre los criterios de discontinuación del tratamiento, se encuentran: la presencia de efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento que impidan seguir infundiendo con seguridad al paciente o toxicidad

inaceptable y la progresión de la enfermedad evaluada por RECIST v1.1 o progresión clínica (32).

Seguridad

El perfil de seguridad de durvalumab en monoterapia en diferentes tumores y estadios se ha estudiado a través de los resultados de 9 ensayos clínicos con un total de 3006 pacientes (26).

Por su parte, el perfil de seguridad de durvalumab en combinación con EP (D + EP) en CPM-EE se ha basado en los resultados de 531 pacientes incluidos en el ensayo CASPIAN (26).

Los resultados de seguridad obtenidos en el ensayo CASPIAN pueden diferir de los obtenidos en otros ensayos por diferentes razones: el CPM-EE en primera línea es un escenario completamente diferente con una supervivencia menor, dada la agresividad de la enfermedad (baja supervivencia), lo que también implica una exposición menor. Además, durvalumab combinado con quimioterapia se administró a una dosis fija, que difiere significativamente de la otra autorizada (10 mg/kg cada 2 semanas), usada en otros ensayos y otras indicaciones terapéuticas.

La mediana de ciclos recibidos de durvalumab en el brazo experimental (D + EP) del estudio CASPIAN fue de 7 (rango: 1-25), con una mediana de duración del tratamiento de 28 semanas. La mediana de dosis recibidas de etopósido fue de 12, de carboplatino fue de 4 y de cisplatino fue de 4. La mediana de ciclos recibidos de etopósido, de carboplatino y de cisplatino fue de 4 en todos los casos (26).

El total de pacientes con al menos un efecto adverso (EA), en el estudio CASPIAN, fue elevado y similar en ambos brazos de tratamiento (98,1% vs. 97% con durvalumab en combinación con quimioterapia y quimioterapia, respectivamente), así como los EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento (45,7% brazo D + EP vs. 51,9% brazo EP) y los EA grado 5 (4,9% brazo D + EP vs. 5,6% brazo EP).

El 89,4% de pacientes del brazo D + EP desarrollaron algún EA relacionado con el tratamiento (causalidad relacionada con cualquiera de los tratamientos de estudio, evaluada por el investigador), mientras que el 90,2% de pacientes del brazo EP presentaron EA relacionados con el tratamiento.

Los EA más frecuentes con durvalumab en combinación con quimioterapia ($\geq 15\%$) vs. quimioterapia en el estudio CASPIAN fueron: neutropenia, anemia, náuseas, alopecia, estreñimiento, disminución del apetito, trombocitopenia, fatiga, vómitos, astenia, y leucopenia; con una frecuencia bastante similar al brazo de quimioterapia sola. Estos datos se resumen en la tabla 4. Si bien, un porcentaje menor de pacientes sufrió neutropenia, anemia, alopecia, estreñimiento, trombocitopenia y vómitos en el brazo de durvalumab con quimioterapia, frente al brazo que recibió solo quimioterapia. Según los datos de CASPIAN, durvalumab + etopósido + platino tuvo un perfil de

seguridad bien tolerado consistente con los análisis previos (36).

Los EA de grado 3-4 más frecuentes con durvalumab en combinación con quimioterapia ($\geq 5\%$) vs. quimioterapia en el estudio CASPIAN fueron: neutropenia (24,2% en el brazo de D + EP vs. 33,1% en el brazo de EP), anemia (9,1% en el brazo de D + EP vs. 18% en el brazo de EP), leucopenia (6,4% en el brazo de D + EP vs. 5,3% en el brazo de EP), disminución del recuento de neutrófilos (6,4% en el brazo de D + EP vs. 6,4% en el brazo de EP), trombocitopenia (5,7% en el brazo de D + EP vs. 9,4% en el brazo de EP), neutropenia febril (5,3% en el brazo de D + EP vs. 6,4% en el brazo de EP) (26).

En cuanto a los efectos adversos graves (EAG), un porcentaje menor de pacientes dentro del brazo de D + EP experimentaron EAG (30,9% de los pacientes) que en el brazo de EP (36,1% de los pacientes). Los EAG de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 2\%$) con quimioterapia vs. durvalumab en combinación con quimioterapia en el estudio CASPIAN fueron: neutropenia febril, anemia, neumonía, trombocitopenia y neutropenia. Estos datos se resumen en la tabla 5.

Los efectos adversos de especial interés (EAEI) en el ensayo incluyeron neumonitis, eventos hepáticos, diarrea/colitis, insuficiencia adrenal, diabetes tipo I, dermatitis/rash, eventos pancreáticos y reacciones relacionadas con la infusión.

No hubo casos confirmados de la ley de Hy's o riesgo de sufrir daño hepático en ninguno de los brazos en el ensayo CASPIAN.

El porcentaje de muertes fue de 57,8% en el brazo experimental y del 67,3% en el control. La principal causa de fallecimiento en todos los pacientes estuvo relacionada con la enfermedad, en el brazo experimental y en el brazo control (50,4% vs. 56,9%).

Un número similar de pacientes murió por EA en ambos brazos de CASPIAN (4,9% en el brazo de D + EP vs. 5,6% en el brazo de EP). La mayoría de esos EA de grado 5 se asociaron a toxicidad hematológica, infecciones y/o trastornos respiratorios-torácicos, pero las muertes por neumonía fueron más frecuentes en el brazo D + EP. Solo 1 paciente del brazo D + EP experimentó la muerte relacionada con un EA inmunomediado de hepatotoxicidad. Las muertes de 2 pacientes del grupo de EP se clasificaron como debidas a "neumonitis", pero una revisión de las narrativas no encontró pruebas sólidas para este diagnóstico.

La proporción de pacientes con eventos adversos inmunomediados (EAim) fue significativamente mayor en el brazo D + EP que en el brazo EP. Sin embargo, la mayor parte de esta diferencia se puede atribuir a trastornos tiroideos manejables de bajo grado y erupciones cutáneas, y muy pocos pacientes del brazo D + EP experimentaron eventos más graves. Además, actualmente la mayoría de los oncólogos tienen experiencia en el manejo de EAim, lo que permite su detección temprana y manejabilidad. Se recoge la información relacionada con los EAim en la tabla 6 (26).

No se permitieron las reducciones de dosis para durvalumab. En caso de EA de Grado 2, durvalumab se discontinuó hasta resolución o Grado ≤ 1 . En caso de ocurrir un EA de Grado 3, durvalumab se discontinuó permanentemente.

Las discontinuaciones del tratamiento por algún EA ocurrieron en proporciones similares en ambos brazos (9,4%), aunque su patrón difirió ligeramente: los EA de naturaleza hematológica predominaron en el brazo EP, mientras que los EAim y los trastornos torácicos prevalecieron en el brazo D + EP.

Las interrupciones/retrasos del tratamiento por un EA también fueron similares en el brazo experimental (46,8%) que en el control (46,6%) (26).

La seguridad no varió de forma significativa en los diferentes subgrupos, aunque los pacientes ≥ 75 años, presentaron mayor incidencia de AAG (aproximadamente 50%), EA de grado 5, y EA que derivaron en la discontinuación permanente del tratamiento, aunque los datos son limitados en esta población.

Debido a que los riesgos de combinar la ICP con inmunoterapia se desconocían en el momento del inicio del estudio, no se permitió la ICP en los 2 brazos de inmunoterapia del ensayo. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de la ICP con durvalumab en pacientes con CPM-EE (26).

En relación a la inmunogenicidad, en el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con durvalumab 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF), 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento (24).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable.

De acuerdo con el sistema de puntuación de ESMO para este producto, el nivel de beneficio clínico estimado es de 3 puntos magnitud moderada (40). En esta escala, los valores que indican un beneficio sustancial son 4 y 5.

DISCUSIÓN

El CPM es una enfermedad muy agresiva y el 70% de los pacientes presenta CPM-EE en el momento del diagnóstico, lo que limita la mediana de SG a 10-12 meses (26).

La quimioterapia basada en platino combinada con etopósido, ha sido el estándar de tratamiento desde los años 80 (26).

Aunque inicialmente los pacientes responden a la terapia citotóxica y la radioterapia, la aparición de resistencias precoces, convierten a esta enfermedad en una patología de pronóstico sombrío, con medianas de tiempo hasta progresión de 4-6 meses (26) y supervivencia a 5 años <10%.

Sin embargo, en los últimos años, estudios clínicos han demostrado un beneficio prometedor al agregar un inhibidor del punto de control inmunológico (ICI) a la quimioterapia estándar (26).

El CPM aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores y es una de las neoplasias que presentan más carga mutacional tumoral (*tumor mutation burden* [TMB]), generando un mayor número de neoantígenos, y siendo, por tanto, una de las que más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de estos estudios son modestos. Estos resultados pueden deberse a que el CPM presenta un fenotipo inmunosupresor como son la disminución de antígenos de presentación como HLA, B2M y TAP-1, reducción de receptores implicados en la muerte celular, así como aumento de células inmunosupresoras Tregs (T regulatory cells). Con respecto al posible valor del biomarcador PD-L1, la expresión en células tumorales es inferior a otros tumores, aproximadamente del 16%, y en los estudios no se observa una relación clara entre la expresión de PD-L1 con los resultados (40).

En el estudio CASPIAN, la expresión basal de PD-L1 se determinó mediante el anticuerpo de SP263. El 59% (471) de los pacientes randomizados en los 3 brazos de tratamiento, tenían muestra tumoral disponible para el análisis de expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 se realizó de forma satisfactoria en 277 pacientes (51,6%), incluidos en los brazos de D+PE y PE. No se detectaron desequilibrios en las características basales de la población en función de la expresión de PD-L1, y desafortunadamente, tampoco se detectaron interacciones significativas entre la expresión de PD-L1 y la eficacia terapéutica. Más recientemente se han presentado los resultados del análisis de TMB determinada en tumor, usando la plataforma Foundation One CDx. tTMB resultó evaluable en 283, el 35% de la ITT. tTMB no mostró valor predictivo de beneficio en SG para la combinación de D +/- T+PE vs PE (20).

Las recientes aprobaciones de atezolizumab y de durvalumab (objeto de este informe) en combinación con QT para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPM-EE representan las primeras terapias aprobadas con beneficio de SG para esta población de pacientes desde la aprobación de etopósido en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados hace décadas.

Estas aprobaciones se basaron en los datos de dos ensayos controlados aleatorizados, IMpower133 (atezolizumab) y CASPIAN (durvalumab). Ambos ensayos demostraron una mejora estadísticamente significativa en la SG cuando los

anticuerpos anti-PD-L1 se agregaron a la QT basada en platino en comparación con la QT sola.

Un análisis exploratorio ad-hoc sobre los resultados de la IHC de PD-L1 de las muestras disponibles en el ensayo CASPIAN no muestra una relación clara con la eficacia en términos de SG (26).

Aunque el papel de la expresión de IHC de PD-L1 como un biomarcador predictivo para la inmunoterapia en puntos de control en el CPM-EE no parece claro, habrá que llevar a cabo más investigaciones al respecto. El resultado general del ensayo CASPIAN, en consonancia con los resultados del estudio IMpower133 realizado con atezolizumab, muestra que la terapia inmuno-oncológica que actúa sobre el punto de control de PD-L1 tiene cierta actividad al combinarla con quimioterapia con etopósido y un agente de platino en la configuración de primera línea de CPM-EE, si bien su aporte es modesto (26),

Los primeros estudios con inmunoterapia en pacientes con CPM-EE se realizaron con ipilimumab (anti-CTLA-4). Un estudio de fase III (NCT01450761) aleatorizado, doble ciego, completado en mayo de 2017, evaluó la eficacia y seguridad de ipilimumab o placebo con etopósido y platino, seguido de mantenimiento con ipilimumab o placebo en pacientes con CPM-EE recién diagnosticado, pero no se encontraron diferencias significativas en la respuesta global (RG), en la mediana de SG ni en la mediana de la SLP. Otros estudios, aún en curso, están evaluando ipilimumab en combinación con inhibidores PD-1 en CPM, si bien no se encuentra autorizado en Europa en esta indicación (41) (43).

En IMpower133, un ensayo controlado con placebo que evaluó el beneficio de agregar atezolizumab a carboplatino con etopósido, los pacientes que recibieron atezolizumab con etopósido y carboplatino (n=201) demostraron una mejor SG (HR: 0,70; IC95%: 0,54-0,91; p=0,0069), con una mediana de SG de 12,3 meses en comparación con 10,3 meses en pacientes que recibieron etopósido y carboplatino (n=202) (30). Las Tasas de Respuestas Objetivas (TRO) evaluadas por el investigador obtenidas en el grupo experimental y control no mostraron diferencias a favor del uso de atezolizumab (60,2% atezolizumab + etopósido+ carboplatino vs 64,4% etopósido + carboplatino) (45).

En CASPIAN, los pacientes que recibieron durvalumab con etopósido y cisplatino o carboplatino (n=268) también demostraron una mejor SG (HR: 0,73; IC95%: 0,59-0,91; p=0,0047) con una mediana de SG de 12,9 meses en comparación con 10,5 meses en los pacientes que recibieron etopósido y cisplatino o carboplatino (n=269). Los perfiles de seguridad de ambos fármacos coincidieron en general con las toxicidades conocidas de las terapias con inhibidores de puntos de control inmunológico (44).

De acuerdo con los resultados de eficacia, durvalumab más EP retrasó el empeoramiento de los síntomas informados por el paciente (incluidos los cinco síntomas clave relacionados con la enfermedad preespecificados: tos, HR 0,78; disnea, 0,79; dolor torácico HR 0,76; fatiga HR 0,82; pérdida de apetito HR 0,70), así como los cinco dominios

funcionales del paciente y el estado de salud global / CdV, en comparación con EP.

El análisis por Modelo de Efecto Mixto para Medidas Repetidas (MMRM) mostró que los pacientes en ambos brazos experimentaron reducción en los síntomas relacionados con la enfermedad (tos, disnea, dolor en el pecho y fatiga) durante 12 meses o hasta la progresión.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos a favor de durvalumab más EP en cuanto a la mejora en la pérdida de apetito desde el inicio, lo que puede sugerir un mejor control del tumor (cambio en la mediana ajustada desde el momento basal: -12,7 vs -8,2; diferencia estimada: -4,5; IC99%: -9,04, -0,04; p nominal = 0,009) (20) (46).

La HR fue favorable para todos los síntomas como pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, disnea e insomnio (QLQ-C30), y hemoptisis, dolor en hombro/brazo, dolor torácico, y otra sintomatología dolorosa (QLQ-LC13)(20).

Sin embargo, al valorar los resultados de calidad de vida, hay que tener en cuenta la limitación de la falta de enmascaramiento del estudio, a diferencia del estudio pivotal con atezolizumab.

Los ensayos IMpower133 y CASPIAN tuvieron medianas de seguimiento diferentes (22,9 meses en IMpower133 vs 39,4 meses en CASPIAN). Ambos estudios alcanzaron sus objetivos primarios, mostrando una mejora significativa en la SG.

Los criterios de inclusión en ambos ensayos fueron similares, si bien hubo diferencias en los criterios relativos a los pacientes con metástasis cerebrales:

El ensayo CASPIAN, a diferencia del ensayo de atezolizumab IMpower133, permitía incluir pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas no tratadas y pacientes con metástasis cerebrales estables tratadas. El ensayo de atezolizumab solo permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales asintomáticas tratadas. Sin embargo, la relevancia de esa pequeña diferencia en la aplicabilidad de ambos tratamientos no se conoce.

En ambos ensayos se excluyeron pacientes con, antecedentes de enfermedad autoinmune (24) (25) (30)

En cuanto a los brazos control, se pueden destacar algunas diferencias: en el brazo control de IMpower133, los pacientes recibieron 4 ciclos o menos de carboplatino; mientras que en el brazo de control de CASPIAN, los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de carboplatino o cisplatino e ICP de forma opcional si estaba indicado (21) (47) (48).

Por otra parte, en una comparación indirecta ajustada realizada por investigadores chinos en abril de 2021, y teniendo en cuenta sus limitaciones, atezolizumab frente a durvalumab obtuvo una HR para la SLP de de 0,96 (IC95 0,72-1,29), que supone una diferencia no significativa; y una HR para la SG de HR 0,93 (IC95 0,67-1,30). Por tanto, con la evidencia disponible actualmente, no sería posible establecer superioridad en SG ni SLP de un fármaco sobre otro (49).

La incidencia de EAim fue del 41% en IMpower133, más alta que los datos históricos, y del 20% en el ensayo CASPIAN. Una razón de esta diferencia podría ser el diseño del ensayo de IMpower133, que fue doble ciego, y CASPIAN fue abierto. Esto podría haber permitido a los investigadores atribuir mejor la toxicidad (47).

De acuerdo a una reciente revisión sistemática y meta-análisis que siguió las pautas de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), en el que se incluyeron 38 ensayos y 20,173 pacientes con cáncer de pulmón, se demostró que, para los pacientes con CPM, la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) más el estándar de tratamiento (SOC) confiere ventajas superiores sobre el SOC, como lo indica la SG.

La terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) dio como resultado una supervivencia significativamente prolongada tanto en pacientes con CPNM como con CPM en comparación con la QT (HR: 0,74; IC95%: 0,70-0,79 y HR: 0,82; IC95%, 0,75-0,90], respectivamente) (50).

De acuerdo a un meta-análisis en el que se incluyeron 5 artículos elegibles, tanto la SG (HR: 0,83; IC95%: 0,75-0,91; p<0,001) como la SLP (HR: 0,80; IC95%: 0,73-0,86; p<0,001) se prolongaron significativamente por la combinación de ICI + QT. Además, las tasas de EAs de grado 3 fueron similares entre los regímenes combinados de ICI y QT convencional (riesgo relativo = 1,05; IC95%: 0,98-1,12; p = 0,17) (51).

La descripción general de los EAs sugiere que el comparador de quimioterapia (etopósido + cis/carboplatino) es ligeramente más tóxico particularmente en lo que respecta a los EAs hematológicos, pero esto puede deberse a que el protocolo permite una exposición más prolongada a la quimioterapia (6 frente a 4 ciclos) en este brazo (26).

Aunque la mayoría de problemas de seguridad en el estudio se relacionaron con la combinación base de EP, la posible aparición de EAim relacionados con durvalumab requiere vigilancia constante por los clínicos (23).

No se dispone de datos sobre pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas. Según el informe emitido por G-BA, dado que la incidencia de metástasis cerebrales es particularmente alta inicialmente en el CPM-EE y es particularmente relevante para el curso de la enfermedad, la obtención de datos significativos al respecto habría sido de particular importancia (23).

En este informe, también se evalúan los resultados de la cohorte global del ensayo CASPIAN y de la cohorte china del mismo ensayo, donde concluye que, en general, durvalumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia parece representar un pequeño beneficio adicional (23).

En cuanto a la cohorte china, el titular de autorización presentó datos de la misma con un protocolo de estudio idéntico y un plan de análisis estadístico para el estudio global de la población, pero con un análisis separado. Un total de 61 pacientes fueron asignados aleatoriamente al

brazo de intervención y 62 pacientes al brazo de comparación. El reclutamiento tuvo lugar después de que la cohorte mundial hubiera completado su fase de reclutamiento.

Actualmente hay un ensayo clínico fase II activo (NCT03382561), de diseño abierto en Estados Unidos, promovido por el National Cancer Institute (NCI) que pretende evaluar si la adición de nivolumab a cisplatino (o carboplatino) y etopósido mejorará los resultados en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPM-EE. Se ha establecido la SLP como objetivo primario. Se espera que incluya 150 pacientes y finalice a mediados de 2022(52).

Por otra parte, también hay un ensayo clínico fase III activo (NCT04005716), de diseño doble ciego en China que pretende comparar la eficacia de tislelizumab + cisplatino o carboplatino + etopósido frente a placebo + cisplatino o carboplatino + etopósido como tratamiento de primera línea en pacientes con CPM-EE previamente no tratado. Se espera que incluya 457 pacientes y finalice a finales del 2023 (53).

CONCLUSIÓN

El CPM-EE es una enfermedad severa y mortal, con una esperanza de vida de 3-6 meses sin tratamiento (38) y una mediana de supervivencia de 8 a 13 meses para pacientes tratados (7) (8). Algunos de los síntomas que sufren los pacientes que padecen esta enfermedad son: tos, dolor torácico, dificultad para respirar, dolor óseo, dolor abdominal o de espalda, dolor de cabeza, debilidad, convulsiones y dificultades en el habla (9) (10).

La combinación de durvalumab con quimioterapia basada en platino consiguió una mediana de SG (variable principal) de 12,9 meses vs. 10,5 meses para la quimioterapia estándar, con un valor de HR estratificado de 0,75 (IC95% 0,62-0,91) $p=0,0032$, según los últimos de datos a 3 años, el 17,6% de los pacientes permanecían vivos en el brazo D+EP frente al 5,8% del brazo EP. El resultado es consistente en los diferentes subgrupos estudiados. Resultados en variables subrogadas están en consonancia con los resultados en SG.

La toxicidad con durvalumab combinado con la quimioterapia no fue superior a la del brazo control, salvo en los relativos a los EA inmunorelacionados, pero ello no supuso un mayor número de abandonos frente al grupo control. Por otra parte, un menor porcentaje de pacientes del brazo de durvalumab en combinación con QT sufrieron anemia, neutropenia y trombocitopenia (entre otros); frente al brazo de quimioterapia sola. En pacientes ≥ 75 años la toxicidad fue superior a otros grupos etarios.

En general, el beneficio aportado en términos de SG y SLP de la combinación de durvalumab con quimioterapia con respecto a la quimioterapia estándar es modesto, aunque clínicamente relevante ya que se trata de un tumor muy agresivo donde durante décadas no se ha avanzado en su manejo, pudiendo por ello considerarse durvalumab en combinación con etopósido-platino como una opción terapéutica adecuada en CPM-EE.

Hasta el momento no se han podido identificar biomarcadores predictivos (PD-L1 u otros) que puedan condicionar la selección de los pacientes para la combinación de durvalumab con platino-etopósido en la primera línea de tratamiento del CPM-EE, por lo tanto, cualquier paciente candidato a recibir terapia podría recibir esta combinación (20).

La alternativa a durvalumab para el CPM-EE es atezolizumab, para el cual hay establecido un protocolo farmacoclínico sobre sus condiciones de uso. Con la evidencia disponible hasta ahora, no sería posible establecer superioridad en SG ni SLP de un fármaco sobre otro, si bien, durvalumab presenta datos de seguimiento a más largo plazo.

Con atezolizumab y durvalumab se tendrá en cuenta lo siguiente:

Los datos en pacientes con metástasis cerebrales con inmunomoduladores son muy limitados

El tratamiento con durvalumab o atezolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

Por todo ello, se recomienda durvalumab, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino como una alternativa adecuada para el tratamiento en primera línea de adultos con CPM-EE.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **IMFINZI**[®] (durvalumab) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino, en el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE).*

GLOSARIO

CPCNP: (NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer, por sus siglas en inglés) carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

CPCP: (SCLC: Small Cell Lung Cancer, por sus siglas en inglés) carcinoma de pulmón de células pequeñas.

CPM: (SCLC: Small Cell Lung Cancer, por sus siglas en inglés) carcinoma de pulmón microcítico.

CPNM: (NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer, por sus siglas en inglés) carcinoma de pulmón no microcítico.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

EA: eventos adversos

EAEI: eventos adversos de especial interés.

EAG: efectos adversos graves.

EAIM: eventos adversos inmunomediados.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EE: estadio extendido.

ELT: enfermedad limitada a tórax EORTC: Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer.

G-BA: (Gemeinsame Bundesausschuss, por sus siglas en alemán), Comisión Federal Conjunta.

HAS: (Haute Autorité de Santé, por sus siglas en francés) Alta Autoridad de la Salud .

ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario.

ICP: irradiación craneal profiláctica.

IHC: inmunohistoquímica.

IQWiG: (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, por sus siglas en alemán), Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud.

ITT: (Intention-to-treat; por sus siglas en inglés) intención de tratar.

MMRM: (mixed model for repeated measures; por sus siglas en inglés) Modelo de Efecto Mixto para Medidas Repetidas.

MTP: (Multiple Testing Procedure; por sus siglas en inglés) procedimiento de test múltiples.

NCI: (National Cancer Institute, por sus siglas en inglés) Instituto Nacional de Cancer

NHS: (National Health System, por sus siglas en inglés) sistema nacional de salud.

NICE: (National Institute for Health and Care Excellence, por sus siglas en inglés) Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica.

PD-1: receptor de muerte programada 1.

PD-L1: (Programmed Death-ligand 1; por sus siglas en inglés) ligando 1 de muerte programada.

QLQ-C30: cuestionario de la EORTC C30-versión 3.

QLQ-LC13: (QLQ-Lung Cancer 13, por sus siglas en inglés) módulo suplementario del cuestionario de la EORTC versión 3 para cáncer de pulmón.

RCIE: (BICR: Blinded Independent Central Review; por sus siglas en inglés) revisores centrales independientes enmascarados.

RCP: (PRO: Patient Reported Outcomes, por sus siglas en inglés) resultados comunicados por el paciente.

RECIST: (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; por sus siglas en inglés) Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

SA: (Scientific Advice, por sus siglas en inglés) asesoramiento científico.

SLP: (PFS: Progression-Free Survival, por sus siglas en inglés) supervivencia libre de progresión.

SLP2: tiempo desde randomización hasta la segunda progresión.

SOC: (Standard of Care, por sus siglas en inglés) estándar de tratamiento.

SPN: síndrome paraneoplásico.

TPTS: tiempo desde randomización hasta la primera terapia subsiguiente o muerte.

VALSG: (Veterans Affairs Study Group, por sus siglas en inglés) grupo de estudio pulmonar de la administración de veteranos.

REFERENCIAS

1. Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lungfact-sheet.pdf> [Consultado en agosto 2021]
2. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr et al. ESMO Clinical Practice Guidelines on Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>[Consultado en agosto 2021]
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. [Internet] Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf[Consultado en mayo 2022].
4. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. Nat Rev Cancer. 2017 Dec;17(12):725-737. doi: 10.1038/nrc.2017.87. Epub 2017 Oct 27. Erratum in: Nat Rev Cancer. 2017 Nov 10; PMID: 29077690. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077690/>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf . [Consultado en agosto 2021].
7. De Castro Carpeño J, Cobo Dols M, Domine Gomez M, Ruiz Gracia P, Crama L, Garcia Campelo R. Survival outcomes in stage IV small cell lung cancer (IV-SCLC). Analysis from SEER database. ESMO immuno-oncology congress 2019 (abs 418).
8. Rev Esp Patol Torac 2017; 29 (2) Suplemento 1: 11-116. Capítulo 7. Disponible en: <https://www.neumotur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-7-9.pdf>
9. Página Web: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/si-usted-tiene-cancer-de-pulmon-de-celulas-pequenas.html> . [Consultado en agosto 2021].

10. Página Web: cáncer.net. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/s%C3%ADntomas-y-signos>
11. Barre, P. V., Padmaja, G., Rana, S., & Tiamongla (2018). Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian journal of psychological medicine*, 40(3), 232–238. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_512_17
12. Christodoulou C, Skarlos DV. Treatment of small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 333-341.
13. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first-line treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 10; 30 (14): 1692-8.
14. Rodríguez-Martínez A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Cáncer de pulmón microcítico. Metodología y resultados preliminares del estudio SMALL CELL. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):675–681.
15. Diario Oficial de la Unión Europea. Resumen de decisiones de la Unión Europea sobre autorizaciones de comercialización de medicamentos del 1 al 30 de septiembre de 2019. C369. Página 4 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2019:369:FULL&from=EN>
16. Armstrong SA, Liu SV. Dashing Decades of Defeat: Long Anticipated Advances in the First-line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020 Feb 7;22(2):20. doi: 10.1007/s11912-020-0887-y. PMID: 32034529.
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea. IPT, 41/2021. V1. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_41-2021-Tecentriq.pdf?x58227
18. Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, Larkins E, Vallejo J, Li X, Rodriguez L, Mishra-Kalyani P, Goldberg KB, Kluetz PG, Theoret MR, Beaver JA, Pazdur R, Singh H. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2021 May;26(5):433-438. doi: 10.1002/onco.13752. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33687763; PMCID: PMC8100557.
19. Dómine, M., Moran, T., Isla, D. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol* 22, 245–255 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02295-w>
20. Informe SEOM evaluación de fármacos. Publicado en febrero de 2021. Durvalumab en combinación con platino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de Cáncer de Pulmón Microcítico en estadio extenso (CMP-EE) en pacientes adultos. [IEV_SEOM_Durvalumab_1L_CPMEE.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Durvalumab_1L_CPMEE.pdf#:~:text=Durvalumab%20%28IMFINZI%20en%20combinación%20con%20etopósido%20y%20carboplatino,de%20primera%20línea%20de%20adultos%20con%20CPM-EE%20) https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Durvalumab_1L_CPMEE.pdf#:~:text=Durvalumab%20%28IMFINZI%20en%20combinación%20con%20etopósido%20y%20carboplatino,de%20primera%20línea%20de%20adultos%20con%20CPM-EE%20
21. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2019;394(10212):1929–39
22. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53. [10.1016/j.annonc.2021.03.207](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207)
23. Justificación a la resolución del G-BA sobre durvalumab en CPM EE 1L, publicado el 01 de abril del 2021. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7417/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_D-589_TrG_EN.pdf
24. Ficha técnica de Imfinzi® (durvalumab). Vial de 2,4 ml. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
25. Ficha técnica de Imfinzi® (durvalumab). Vial de 10 ml. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181322002>
26. European Public Assessment Report Imfinzi® (durvalumab) Variación II/0014/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
27. Ficha técnica de etopósido. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62169/62169_ft.pdf
28. Ficha técnica de carboplatino. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70707/FichaTecnica_70707.html.pdf

29. Ficha técnica de cisplatino.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62107/FT_62107.pdf
30. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab).
[HTTPS://CIMA.AEMPS.ES/CIMA/DOCHTML/FT/1171220001/FT_1171220001.HTML](https://cima.aemps.es/cima/DOCHTML/FT/1171220001/FT_1171220001.HTML)
31. European Public Assessment Report Tecentriq® (atezolizumab). Procedimiento EMEA/H/C/004143/II/0018. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
32. Protocolo farmacoclínico de evaluación, seguimiento y discontinuación del tratamiento con atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso en primera línea. Publicado el 23 de julio de 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/eu/profesionales/farmacacia/valtermed/docs/20210723_Protocolo_farmacoclinico_atezolizumab_CPM.pdf
33. Diario Oficial de la Unión Europea. Resumen de decisiones de la Unión Europea sobre autorizaciones de comercialización de medicamentos del 1 al 30 de agosto de 2020. C318. Página 6. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2020:318:FULL&from=EN>
34. Página Web: clinicaltrials.gov. Ensayo CASPIAN.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043872>
35. Goldman JW et al. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.
36. Paz-Ares L et al. *ESMO Open.* 2022;7(2):100408. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN.
37. Evaluación de tecnología sanitaria por NICE sobre Imfinzi® en CPM EE. TA662. Publicado el 25 de noviembre de 2020. Disponible en:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta662>
38. Resumen del comité de transparencia de HAS sobre Imfinzi® en CPM EE. Publicado del 10 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/imfinzi_100321_summary_ct18920.pdf
39. Recomendación CADTH.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0234%20Imfinzi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
40. Página Web. Disponible en:
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-212-1>
41. Dómine Gómez M, Martínez Salas I, Pedregal M Zenzola V. Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. *Rev. Cáncer* 2019. Vol. 33, Supl. 1, pp. 149-153
42. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3740-3748. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601.
43. Página Web: clinicaltrials.gov. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01450761> (Consultado en agosto 2021)
44. Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, Larkins E, Vallejo J, Li X, Rodriguez L, Mishra-Kalyani P, Goldberg KB, Kluetz PG, Theoret MR, Beaver JA, Pazdur R, Singh H. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2021 May;26(5):433-438. doi: 10.1002/onco.13752. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33687763; PMCID: PMC8100557.
45. Horn L et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 379;23 nejm.org December 6, 2018.
46. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Özgüroğlu M, Dvorkin M, Trukhin D, Statsenko G, Hotta K, Ji JH, Hochmair MJ, Voitko O, Havel L, Poltoratskiy A, Losonczy G, Reinmuth N, Patel N, Laud PJ, Shire N, Jiang H, Paz-Ares L. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer.* 2020 Nov;149:46-52. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.09.003. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32961445.
47. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al; IMpower133 Study Group. First-Line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
48. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v710-v717. doi:10.1093/annonc/mdz264
49. Chen, Jianxin MDa; Wang, Junhui MDb; Xu, Hui MDc,* Comparison of atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, and nivolumab as

first-line treatment in patients with extensive-stage small cell lung cancer, *Medicine*: April 16, 2021 - Volume 100 - Issue 15 - p e25180 doi: 10.1097/MD.00000000000025180

50. Wang, C., Li, J., Zhang, Q. et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced lung cancer. *BMC Cancer* 21, 968 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08662-2>.
51. Jiao Wu, Aifen Zhang, Lu Li, Sicheng Liu, Fang Yang, Runxiang Yang. Meta-analysis of the Efficacy and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy in First-line Treatment of Small Cell Lung Cancer, *Clinical Therapeutics*, Volume 43, Issue 3, 2021, Pages 582-593.e2, ISSN 0149-2918, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.017>.
52. Página Web: clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03382561?view=results>. Consultado en febrero 2022.
53. Página Web: clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005716> Consultado en octubre 2021.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Oncología, Subnodo de Pulmón.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Durvalumab (Imfinzi®) (24) (25) (26) + etopósido (27) + carboplatino (28)/cisplatino (29)	Atezolizumab (Tecentriq®)* (30) (31) + etopósido (27)+ carboplatino (28)	Etopósido (27)+ carboplatino (28)	Etopósido (27)+ cisplatino (29)
Presentación	<p>Durvalumab: concentrado para solución para perfusión 50 mg/ml 1 vial de 2,4 ml de concentrado (120 mg de durvalumab) 1 vial de 10 ml de concentrado (500 mg de durvalumab)</p> <p>Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido)</p> <p>Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)</p> <p>Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino) 1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino) 1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)</p>	<p>Atezolizumab: 1 vial de 20 ml de concentrado (1.200 mg de atezolizumab)</p> <p>Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido)</p> <p>Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)</p>	<p>Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido)</p> <p>Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)</p>	<p>Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido)</p> <p>Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino) 1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino) 1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)</p>
Posología	Durvalumab: 1500 mg día 1 cada 21 días durante 4 ciclos en combinación con QT seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia hasta progresión	Fase de inducción (4 ciclos de 21 días): Atezolizumab (1200 mg): se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta	Etopósido: 100 mg/m ² días 1–3, cada 21 días. Carboplatino: AUC 5–6 día 1.	Etopósido: 100 mg/m ² días 1–3, cada 21 días. Cisplatino: 75 mg/m ² día 1.

	<p>de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p> <p>Etopósido: 80–100 mg/m² días 1, 2, 3. Carboplatino: AUC 5–6 día 1.</p> <p>Durvalumab: 1500 mg día 1 cada 21 días durante 4 ciclos en combinación con QT seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Etopósido: 80–100 mg/m² días 1, 2, 3. Cisplatino: 75–80 mg/m² día 1.</p>	<p>toxicidad inaceptable o pérdida del beneficio clínico</p> <p>Carboplatino (AUC 4,5-5): se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.</p> <p>Etopósido (75-100 mg/m²): se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.</p> <p>Fase de mantenimiento (ciclos de 21 días): Atezolizumab (1200 mg): día 1 de cada ciclo de 21 días.</p> <p>Duración del tratamiento: hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.</p>	<p>Durante 4-6 ciclos.</p>	<p>Durante 4-6 ciclos.</p>
<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Si</p> <p>“Imfinzi® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE)”</p>	<p>Si:</p> <p>“Tecentriq®, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos”</p>	<p>Si:</p> <p>“Etopósido en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas en adultos”. “Carboplatino está indicado en carcinoma microcítico de pulmón”.</p>	<p>Si</p> <p>“Etopósido en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas en adultos”. “Cisplatino está indicado en carcinoma de pulmón microcítico, metastásico o avanzado”.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron neutropenia (48,7%), anemia (38,5%), náuseas (33,6%), fatiga (32,1%), alopecia (31,3%), trombocitopenia (21,1%) y leucopenia (20,0%).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fatiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupción cutánea (27,8%), diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), estreñimiento (25,8%) disminución del apetito (24,7%) y neuropatía periférica (24,4%).</p>	<p>Etopósido: supresión medular, hematológicas, gastrointestinales, hepato biliares, de la piel. Carboplatino: hematológicas, gastrointestinales</p>	<p>Etopósido: supresión medular, hematológicas, gastrointestinales, hepato biliares, de la piel. Cisplatino: hematológicas, gastrointestinales, trastornos del oído, renales y fiebre.</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>Ajuste de dosis basada en el peso: los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a durvalumab</p>	<p>No es necesario ajuste de dosis.</p>	<p>Etopósido: perfusión intravenosa lenta (30-60 minutos) Carboplatino: perfusión</p>	<p>Etopósido: perfusión intravenosa lenta (30-60 minutos).</p>

	20 mg/kg en combinación con QT cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.		intravenosa (15-60 min).	
Conveniencia	Administración vía intravenosa	Administración vía intravenosa	Administración vía intravenosa	Administración vía intravenosa
Otras características diferenciales	<p>Las reducciones de dosis de durvalumab no están recomendadas.</p> <p>Se recomienda la suspensión temporal e interrupción permanente cuando hay ciertas reacciones adversas inmunorrelacionadas.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con durvalumab y durante un mínimo de 3 meses tras la última dosis de durvalumab.</p>	<p>No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero se puede retrasar o suspender la administración de acuerdo a la seguridad y tolerabilidad individual.</p> <p>Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.</p>	<p>Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere la contracepción eficaz tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.</p> <p>Se recomienda a los hombres sexualmente maduros, tratados con carboplatino, que eviten la concepción de un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento.</p> <p>El tratamiento con carboplatino podría provocar infertilidad irreversible.</p>	<p>Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere la contracepción eficaz tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.</p> <p>Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.</p> <p>El tratamiento con cisplatino puede causar esterilidad irreversible.</p>

* Se ha financiado bajo un acuerdo de pago por resultados, descrito en detalle en el protocolo farmacoclínico del 23 de julio de 2021, de obligada cumplimentación en todo el SNS, a través de VALTERMED (31). Fue incluido en el nomenclátor a 01 de agosto del 2021.

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

Análisis final al alcanzar 425 eventos de SG en algún brazo (80% madurez): corte de datos del 27 de enero de 2020 (seguimiento a 25,1 meses) y actualización de datos del corte de datos del 22 marzo de 2021 de SG con seguimiento de 39,4 meses (86% madurez).					
Resultado principal: <i>Supervivencia Global con seguimiento a 25,1 meses</i>	Durvalumab + etopósido + carboplatino o cisplatino (n=268)	Etopósido + carboplatino o cisplatino (n=269)	HR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Eventos (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	0,75 (0,625-0,910)	0,0032	11 (7-37)
Resultado principal: <i>Supervivencia Global con seguimiento a 39,4 meses</i>	Durvalumab + etopósido + carboplatino o cisplatino (n=268)	Etopósido + carboplatino o cisplatino (n=269)	HR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Eventos (%)	221(82,5)	248 (92,2)	0,71 (0,60-0,86)	0,0003	--
Resultado principal: Supervivencia Global	D + E + carboplatino o cisplatino (n=268)	E + carboplatino o cisplatino(n=269)	Diferencia de medianas	p	--
Mediana en meses	12,9 (IC95% 11,3-14,7)	10,5 (IC95% 9,3-11,2)	2,4 meses	-	-
Resultado secundario: <i>Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (RECIST v1.1)</i>	D + E + carboplatino o cisplatino (n=268)	E + carboplatino o cisplatino(n=269)	HR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Eventos (%)	234 (87,3)	236 (87,7)	0,80 (0,665-0,959)	-	-
Resultado secundario: <i>Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (RECIST v1.1)</i>	D + E + carboplatino o cisplatino (n=268)	E + carboplatino o cisplatino(n=269)	Diferencia de medianas	p	--
Mediana en meses	5,1 (IC95% 4,7-6,2)	5,4 (IC95% 4,8-6,2)	-0,3 meses	-	-

Tabla 4. EAs más comunes (frecuencia $\geq 15\%$) en algún grupo de tratamiento en el ensayo CASPIAN (conjunto de análisis de seguridad) (26).

Preferred Term	CASPIAN				D pan-tumor pool ^a (N=3006)	
	D + EP (N=265)		EP (N=266)		n (%) ^b	m/100 PY ^c
	n (%) ^b	m/100 PY ^c	n (%) ^b	m/100 PY ^c		
Patients with any AE	260 (98.1)	155.0	258 (97.0)	304.9	2867 (95.4)	194.5
Neutropenia	111 (41.9)	66.2	124 (46.6)	146.5	25 (0.8)	1.7
Anaemia	102 (38.5)	60.8	125 (47.0)	147.7	396 (13.2)	26.9
Nausea	89 (33.6)	53.1	89 (33.5)	105.2	542 (18.0)	36.8
Alopecia	83 (31.3)	49.5	91 (34.2)	107.5	27 (0.9)	1.8
Constipation	44 (16.6)	26.2	51 (19.2)	60.3	506 (16.8)	34.3
Decreased appetite	48 (18.1)	28.6	46 (17.3)	54.4	614 (20.4)	41.7
Thrombocytopenia	41 (15.5)	24.4	53 (19.9)	62.6	45 (1.5)	3.1
Fatigue	48 (18.1)	28.6	45 (16.9)	53.2	800 (26.6)	54.3
Vomiting	39 (14.7)	23.2	44 (16.5)	52.0	357 (11.9)	24.2
Asthenia	40 (15.1)	23.8	40 (15.0)	47.3	349 (11.6)	23.7
Leukopenia	40 (15.1)	23.8	32 (12.0)	37.8	14 (0.5)	0.9

AE adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D durvalumab; EP etoposide and platinum-based chemotherapy; PT preferred term; PY patient years.

- ^a Includes Study 1108, Japan Study 2, ATLANTIC, ARCTIC, PACIFIC, MYSTIC, HAWK, CONDOR, and EAGLE. Does not include disease progression AEs reported in Study 1108
- ^b Number (%) of patients with AEs. Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class and preferred term.
- ^c Event rate per 100 patient years (number of patients with AEs divided by the total duration of treatment across all patients in given group, multiplied by 100).

Tabla 5. AAGs más comunes (frecuencia ≥ 2 pacientes) en algún grupo de tratamiento en el ensayo CASPIAN (conjunto de análisis de seguridad) (26).

Preferred Term	CASPIAN		D pan-tumor pool ^a (N=3006) n (%) ^b
	D + EP (N=265)	EP (N=266)	
	n (%) ^b	n (%) ^b	
Patients with any SAE	82 (30.9)	96 (36.1)	1068 (35.5)
Febrile neutropenia	12 (4.5)	12 (4.5)	0
Anaemia	5 (1.9)	12 (4.5)	19 (0.6)
Pneumonia	6 (2.3)	9 (3.4)	104 (3.5)
Thrombocytopenia	1 (0.4)	9 (3.4)	3 (<0.1)
Neutropenia	2 (0.8)	7 (2.6)	1 (<0.1)
Pancytopenia	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (<0.1)
Hyponatraemia	2 (0.8)	4 (1.5)	14 (0.5)
Pneumonitis	3 (1.1)	3 (1.1)	38 (1.3)
Diarrhoea	1 (0.4)	4 (1.5)	13 (0.4)
Acute kidney injury	2 (0.8)	2 (0.8)	20 (0.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.1)	1 (0.4)	15 (0.5)
Pleural effusion	2 (0.8)	2 (0.8)	37 (1.2)
Cerebrovascular accident	0	3 (1.1)	4 (0.3)
General physical health deterioration	2 (0.8)	1 (0.4)	27 (0.9)
Hypokalaemia	0	3 (1.1)	2 (<0.1)
Respiratory tract infection	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.2)
Sepsis	2 (0.8)	1 (0.4)	39 (1.3)
Sudden death	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (<0.1)
Syncope	1 (0.4)	2 (0.8)	11 (0.4)
Transient ischaemic attack	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (<0.1)
Upper respiratory tract infection	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.2)
Vomiting	0	3 (1.1)	21 (0.7)
Acute myocardial infarction	0	2 (0.8)	2 (<0.1)
Atrial fibrillation	2 (0.8)	0	18 (0.6)
Constipation	2 (0.8)	0	13 (0.4)
Death	0	2 (0.8)	8 (0.3)
Deep vein thrombosis	2 (0.8)	0	2 (<0.1)
Dyspnoea	0	2 (0.8)	72 (2.4)
Lung infection	0	2 (0.8)	22 (0.7)
Nausea	0	2 (0.8)	11 (0.4)
Pyrexia	0	2 (0.8)	35 (1.2)
Septic shock	2 (0.8)	0	8 (0.3)
Type 1 diabetes mellitus	2 (0.8)	0	1 (<0.1)

AE adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D durvalumab; EP etoposide and platinum-based chemotherapy; PT preferred term; SAE serious adverse event.

^aIncludes Study 1108, Japan Study 2, ATLANTIC, ARCTIC, PACIFIC, MYSTIC, HAWK, CONDOR, and EAGLE.

^bNumber (%) of patients with an SAE.

MedDRA version 21.1.

Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each PT. Patients with events in more than one PT are counted once in each of those PT.

Tabla 6. EAim en cualquier categoría en el ensayo CASPIAN (conjunto de análisis de seguridad) (26).

AE Category	Number (%) of patients ^a		
	CASPIAN		D pan-tumor pool (N=3006)
	D + EP (N=265)	EP (N=266)	
Any AE	53 (20.0)	9 (3.4)	463 (15.4)
Any AE causally related to treatment ^c	48 (18.1)	2 (0.8)	393 (13.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 ^b	11 (4.2)	0 (0.0)	83 (2.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment ^{c, d}	10 (3.8)	0 (0.0)	76 (2.5)
Any SAE (including AEs with outcome of death) ^e	5 (1.9)	1 (0.4)	81 (2.7)
Any SAE, causally related to treatment ^{c, e}	5 (1.9)	0 (0.0)	78 (2.6)
Any AE with outcome of death	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (0.3)
Any AE with outcome of death, causally related to treatment ^c	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.3)
Received systemic corticosteroids	24 (9.1)	5 (1.9)	249 (8.3)
Received high dose corticosteroids	17 (6.4)	2 (0.8)	157 (5.2)
Received endocrine therapy	37 (14.0)	3 (1.1)	258 (8.6)
Received other immunosuppressants ^d	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	3 (1.1)	0 (0.0)	69 (2.3)
Event outcome resolved	27 (10.2)	5 (1.9)	202 (6.7)
Event outcome not resolved	26 (9.8)	4 (1.5)	261 (8.7)

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] All CTCAE grades per patient, not just the maximum, are considered when identifying whether there is a grade 3 or 4.

[c] As assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

[e] Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.