

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

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

1. RESUMEN

- Durvalumab (D), en combinación con cisplatino/ carboplatino (P) y etopósido (E) está indicado como primera línea de tratamiento de CMP-EE en pacientes adultos, con un nivel de evidencia IA, recomendado por guías clínicas nacionales (SEOM) e internacionales (NCCN)

- El CPM es hoy uno de los subtipos más agresivos de cáncer de pulmón (CP) y constituye alrededor del 15% de todos los tumores de pulmón. El CPM es una neoplasia de estirpe neuroendocrina con rápido tiempo de duplicación y alta fracción de crecimiento que aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores (95%) y cuyo curso clínico se caracteriza por su rápido crecimiento y por la aparición de metástasis a distancia de forma precoz. El CMP ha sido tradicionalmente clasificado 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). En los pacientes con ELT, la combinación de quimioterapia con radioterapia ofrece tasas de respuesta (TR) entre el 80-90%, con medianas de supervivencia global (SG) de 15-20 meses, y supervivencia a 5 años en torno al 10-20%. En el caso de CMP-EE, la SG está en torno a 8-13 meses, con una supervivencia a 5 años inferior al 2%.

A pesar de que las TR a la quimioterapia, particularmente a la combinación de PE, son inicialmente muy favorables, el rápido desarrollo de mecanismos de resistencia a la quimioterapia citotóxica condiciona que la mayor parte recaigan en el primer año desde el inicio del tratamiento. Las TR al tratamiento quimioterápico de segunda línea no alcanzan el 30% y menos del 20% de los pacientes reciben una tercera línea de tratamiento. El tratamiento estándar durante 30 años ha sido la quimioterapia basada en PE, que obtiene una mediana de SG aproximada de 9 meses, siendo la mediana de duración de la respuesta (DR) inferior a 6 meses y sin

evidencia de que la prolongación del tratamiento más allá de 4 ciclos de la combinación suponga una mejoría en la SG de los pacientes.

2. TÍTULO:

Durvalumab (IMFINZI®) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPM-EE

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Febrero 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

- a- **Nombre Genérico:** Durvalumab
- b- **Marca Comercial:** IMFINZI®
- c- **Estructura Química:** Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1 κ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80, producido mediante tecnología de DNA recombinante en células de ovario de hámster chino
- d- **Indicación clínica evaluada:** IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino para el tratamiento de primera línea de adultos con CPM-EE
- e- **Laboratorio:** Astra-Zeneca
- f- **Grupo terapéutico y código ATC:**
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.
Código ATC: L01XC28
- g- **Vía de administración:** Durvalumab se administra mediante perfusión intravenosa, durante 1 hora a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, de 0,2 a 0,22 micras y de baja unión a proteínas
- h- **Tipo de dispensación (hospitalaria/ oficinas de farmacia):** Durvalumab se administrará en un hospital bajo la supervisión de un médico especialista experimentado en el tratamiento del cáncer
- i- **Presentación:**
Vial de vidrio tipo 1 de 2,4 ml de concentrado, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio gris de apertura fácil (flip-off), que contiene 120 mg de durvalumab. Tamaño de envase de 1 vial.

Vial de vidrio Tipo 1 de 10 ml de concentrado, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio blanco de apertura fácil (flip-off), que contiene 500 mg de durvalumab. Tamaño de envase de 1 vial

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

En la última actualización de ESMO MCBS, D + PE ha sido catalogado con un baremo de 3.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos

CASPIAN es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia de durvalumab (D) con o sin tremelimumab (T) en combinación con etopósido (E) y carboplatino o cisplatino (P) en pacientes con CMP-EE. Los objetivos primarios del ensayo fueron la SG de D + PE (Brazo 2) frente a PE solo (Brazo 3) y D +T +PE (Brazo 1) frente a PE (Brazo 3). El objetivo secundario clave fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Otros objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y calidad de vida (CdV). La SLP y TRO se evaluaron mediante evaluaciones realizadas por el Investigador de acuerdo con RECIST v1.1.

El estudio se llevó a cabo en 805 pacientes sin tratamiento previo con CPM-EE con estado funcional ECOG/OMS 0-1, peso corporal > 30 kg, adecuado para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para CPM, con una esperanza de vida ≥12 semanas, al menos una lesión diana por RECIST 1.1 y función adecuada de órganos y médula ósea. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas fueron elegibles. Se excluyeron del ensayo pacientes con antecedentes de radioterapia torácica; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes, incluido síndrome paraneoplásicos (SPN); trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados; 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 o hepatitis B o C o infección por VIH; o pacientes que recibieron la vacuna viva atenuada dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de durvalumab.

La aleatorización se estratificó mediante la terapia planificada basada en platino (carboplatino o cisplatino) en el ciclo 1. Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1: 1 a recibir en el brazo 1, D 1500 mg + T 75 mg + PE, brazo 2: D 1500 mg + PE y brazo 3: PE. El esquema de PE consistió en etopósido (80-100 mg/m²) días 1-3 de cada ciclo asociado a la elección del investigador de carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el día 1 de cada ciclo. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de PE más D 1500 mg con o sin T 75 mg cada 3 semanas, seguido de D de mantenimiento 1500 mg cada 4 semanas en los grupos de inmunoterapia y hasta 6

ciclos de PE cada 3 semanas más irradiación craneal profiláctica (ICP), a criterio del investigador en el brazo de PE exclusivamente. Se permitió la administración de D en monoterapia más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y presentaba beneficio clínico según lo determinado por el 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

La demografía y las características basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los brazos del estudio. Los datos demográficos basales de la población general del ensayo fueron los siguientes: hombre (69,6%), edad ≥ 65 años (39,6%), edad media 63 años (28-82 años), raza caucásica (83,8%), asiática (14,5%), negro o afroamericano (0,9%), otros (0,6%), no hispano o latino (96,1%), fumadores actuales o en el pasado (93,1%), nunca fumadores (6,9%), ECOG/OMS 0 (35,2%), ECOG/OMS 1 (64,8%), Estadio IV 90,3%, el 24,6% de los pacientes recibieron cisplatino y 74,1% de los pacientes recibieron carboplatino. En el brazo 3, el 56,8% de los pacientes recibieron 6 ciclos de PE y el 7,8% de los pacientes recibió ICP.

En el análisis intermedio planificado (primario), con una mediana de seguimiento de 14.2 meses, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG con D+ PE frente a PE solo [HR = 0,73 (IC 95%: 0,591, 0,909), $p = 0,0047$]; la mediana de SG fue de 13 meses (IC 95% 11.5-14.8) para el grupo de pacientes que recibieron D+PE frente a 10.3 meses (9.3-11.2) en el grupo de pacientes que recibieron PE, con un 34% (26.9-41.9) frente a un 25% (18.4-31.6) de pacientes vivos a 18 meses (Figura 1). D+PE también demostró una mejora en la SLP frente a PE [HR = 0,78 (IC 95%: 0,645, 0,936). La TR confirmadas fue de un 68% para los pacientes que recibieron D+PE comparado con el 58% para los pacientes que recibieron PE. De los pacientes con respuesta confirmada, el porcentaje estimado de pacientes que mantiene respuesta a 12 meses resultó superior con la combinación de D+ PE. Con un seguimiento más prolongado (mediana de 25.1 meses), se mantiene el beneficio en SG la combinación de D+PE frente a PE [HR = 0,75 (IC 95%: 0,62-0,91), con una mediana de SG de 12.9 meses (IC 95% 11.3-14.7) frente a 10.5 meses (9.3-11.2) (Figura 2). La combinación de D+T+PE no demostró ventajas significativas en SG frente a PE [HR = 0,82 (IC 95%: 0.68-1.00), $p = 0,045$], con una mediana de SG de 10.4 meses (IC 95% 9.6-12) frente a 10.5 meses (9.3-11.2). En un análisis post-hoc, la SG a 12 meses fue 43,8% (IC del 95% 37,7-49,7) en el brazo de D +T+PE, 52,8% (46.6–58.5) en el brazo de D+PE, y 39.33% (33 .4–45 .1) para el grupo de pacientes que recibieron PE; la SG a los 24 meses fue de 23,4% (18,4-28,8), 22.2% (17.3–27.5) y 14.4% (10.3–19.2), respectivamente. La SLP a 24 meses fue del 11,5% (IC del 95% 7.9-15.8) con D+T+PE, 11. 0% (7.5–15.2) con D+PE, y 2.9% (1 .2–5. 8) con PE. (Tabla 1)

Tabla 1: Resultados de Eficacia del Estudio CASPIAN

	Brazo 2: IMFINZI + etopósido y carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido + carboplatino o cisplatino (n=269)
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 (IC 95%) ^b	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)
SLP		
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 (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 (%)	182 (67,9)	156 (58,0)
(95% CI)^d	(62,0, 73,5)	(51,8, 64,0)
Respuesta Completa n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Respuesta Parcial n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Mediana DR (meses) (95% IC)^{d,e}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

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

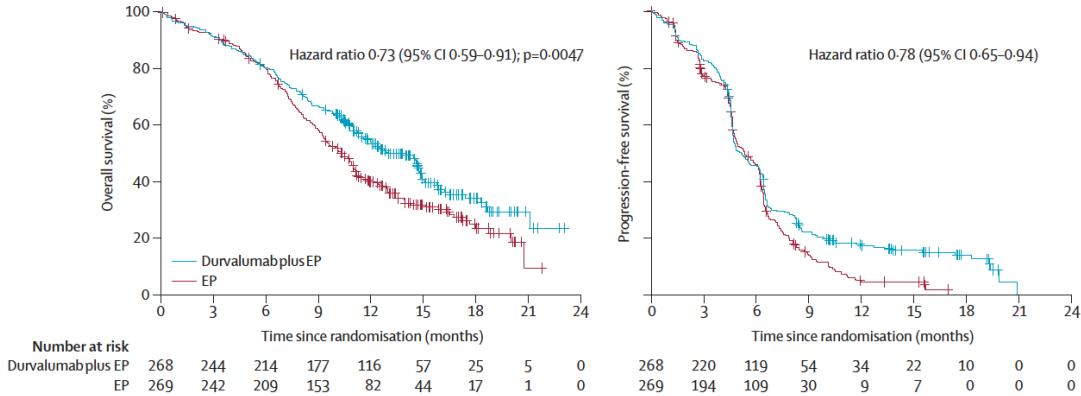
b El análisis se realizó usando el test de rango logarítmico estratificado, ajustado para la terapia de platino planificada en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino), y usando los tests de rango del enfoque de asociación.

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.

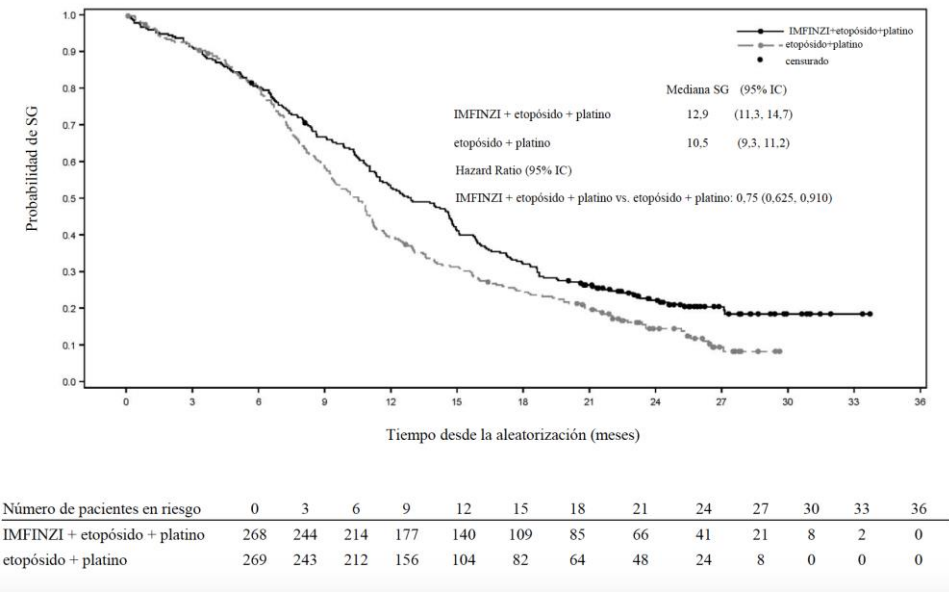
d Respuesta Objetiva Confirmada.

e Análisis post-hoc

1. Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SG Y SLP (seguimiento 14.2 meses)



2. Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG (seguimiento 25.1 meses)



b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Para la evaluación de calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio, se incluyó el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 versión 3 y su módulo suplementario para cáncer de pulmón, QLQ-Lung Cancer 13. La medida de los Patient Reported Outcomes (PRO) fue un objetivo preespecificado exploratorio. Los cambios desde el inicio del tratamiento o progresión de enfermedad o a los 12 meses en síntomas preespecificados (tos, disnea, dolor torácico, fatiga y pérdida de apetito) fueron analizados, así como el tiempo al deterioro de síntomas, funciones y calidad de vida desde el momento de la randomización.

261 pacientes en el brazo de D+PE y 260 en el brazo de PE se consideraron evaluables para el análisis de PRO. Los pacientes incluidos en ambos brazos de tratamiento experimentaron reducción en los síntomas relacionados con la enfermedad durante 12 meses o hasta la progresión. Se observaron mejoras significativas desde el momento basal

en pérdida de apetito entre los pacientes que recibieron D+PE (diferencia -4,5; IC 99% - 9,04.-0,04, p=0.009). Los pacientes que recibieron D+PE también alcanzaron un mayor tiempo al deterioro sintomático para todos los síntomas: tos, HR 0.78; disnea, 0.79; dolor torácico HR 0.76; fatiga HR 0.82; pérdida de apetito HR 0.70; funciones y calidad de vida (Figura 3). La HR fue favorable para el grupo de pacientes que recibieron D+PE frente a PE para todos los dominios funcionales, así como 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), (Figura 4)

Figura 3: Tiempo al deterioro en estado global de salud/ calidad de vida, funcional y síntomas

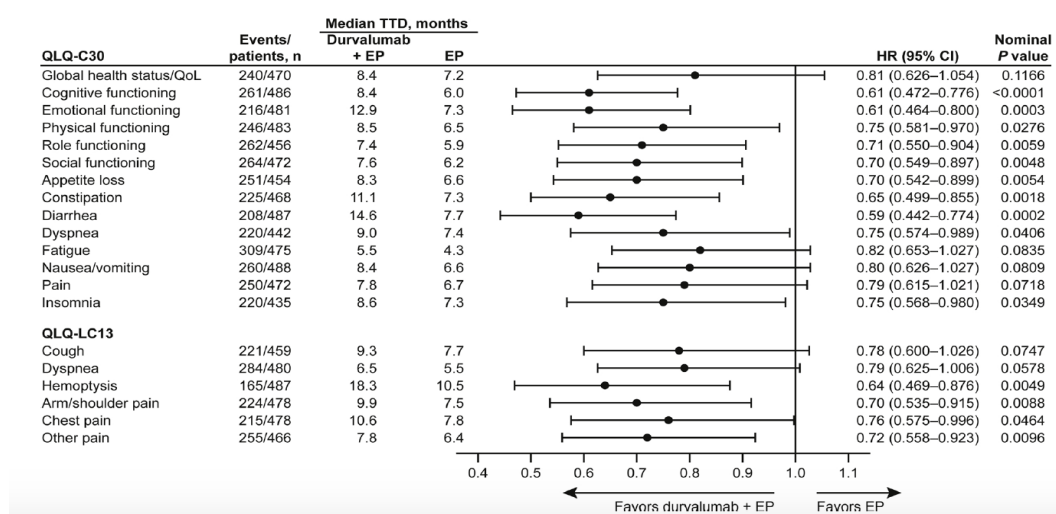
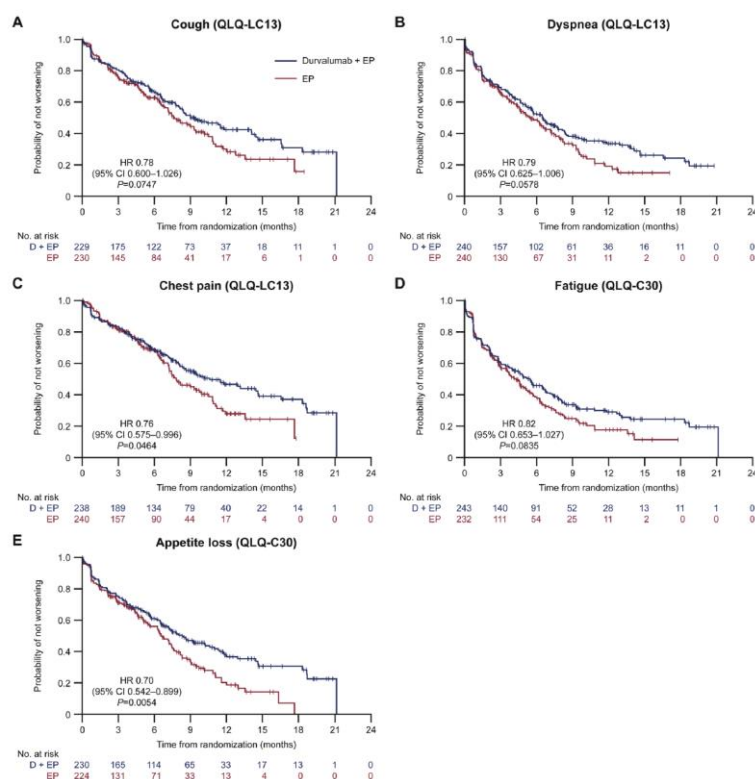


Figura 4: Análisis Kaplan Meier de tiempo a deterioro sintomático en síntomas preespecificados relacionados con la enfermedad



c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Dado que los resultados de los principales estudios randomizados en este contexto clínico evaluando la combinación de PE con un agente anti PD-1/ anti PD-L1 son recientes, la literatura disponible es escasa. Recientemente, Landre et al, han publicado un metaanálisis incluyendo estudios randomizados en primera línea de CMP-EE, comparando ICI (inmunocheckpoin inhibitor) + quimioterapia frente a quimioterapia convencional. En este análisis, en el que se identificó un estudio fase II, ECOG -ACRIN 5161, y cuatro estudios fase III (CASPIAN, IMpower 133, KEYNOTE 604 con antiPD-1/ antiPD-L1 y un estudio con ipilimumab) se incluyeron 2775 pacientes (65% varones, 95% fumadores, edad media: 64 años, PS 0-1). La combinación de ICI+ quimioterapia se asoció con mejoras significativas en SG (HR 0.82 IC 95% 0.75-0.89, $p<0.00001$) y SLP (HR 0.81 IC 95% 0.75-0.87, $p<0.00001$). Los beneficios en SG se observaron para las combinaciones con anti PD-1 (HR 0.73 IC 95% 0.63-0.85, $p<0.0001$) o antiPD-L1 (HR 0.76, IC 05% 0.63-0.93, $p<0.006$), pero no para las combinaciones con anti-CTL-4 (HR 0.90 IC 05% 0.80-1.01, $p=0.07$). La TR para la combinación de ICI+quimioterapia frente a quimioterapia fue comparable (odds ratio 1.12 (0.97-1.00; $p=0.12$), pero las respuestas a 12 meses resultaron favorables para la combinación

ICI+quimioterapia. La incidencia de efectos adversos grado 3-4 fue más frecuente cuando se utilizó la combinación de ICI+quimioterapia [odds ratio 1.18 (1.02–1.37); p=0.03]. No se observó beneficio de la combinación frente a quimioterapia en pacientes con CMP EE con metástasis cerebrales al diagnóstico [HR 1.14 (0.87–1.50); p = 0.34].

5.3. Biomarcadores:

A diferencia de la auténtica revolución terapéutica que estamos viviendo en Carcinoma No Microcítico de Pulmón (CNMP), patología en la que disponemos de una lista de creciente de alteraciones en oncogenes claves, potencialmente tratables con terapias dirigidas, el CMP, es un tumor caracterizado por una alta carga mutacional (TMB), y aunque acumula múltiples alteraciones genéticas, a día de hoy, el concepto de terapia personalizada desafortunadamente no puede ser aplicado en este subgrupo de pacientes. Con respecto a potenciales biomarcadores de beneficio a tratamiento con inmunoterapia, y a diferencia de lo que ocurre con la expresión de PD-L1, que en CNMP está recomendada en nuestras guías clínicas y impacta en nuestras decisiones terapéuticas por su valor predictivo, no se ha conseguido demostrar su misma utilidad en CMP. En primer lugar, los datos publicados hasta la fecha, muestran que la positividad de PD-L1 en esta enfermedad suele ser baja a diferencia del CNMP. 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 desbalances 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 (figura 5). 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 población por intención de tratar (ITT). tTMB no mostró valor predictivo de beneficio en SG para la combinación de D +/-T+PE vs PE (figura 6)

Figura 5: SUPERVIVENCIA GLOBAL BASADA EN LA EXPRESIÓN DE PD-L1

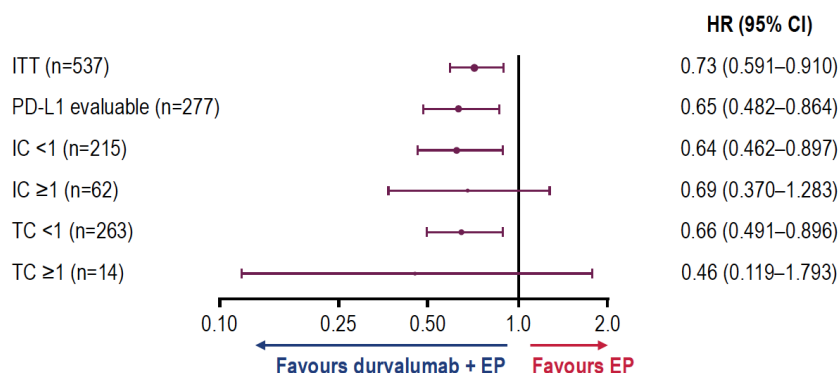
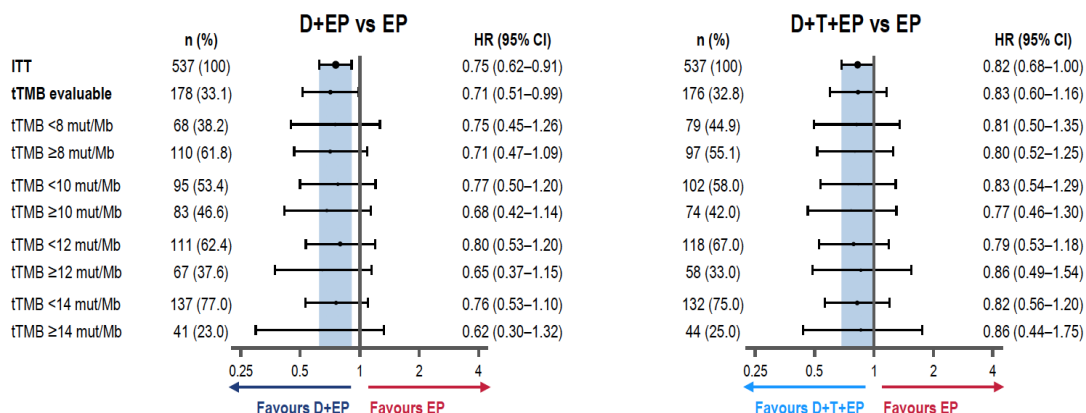


Figura 6: SG basada en TMB



5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

La expectativa de vida de los pacientes con CMP-EE, no había experimentado mejoras en las últimas 3 décadas, hasta que estudios recientes (CASPIAN, IMpower 133, o KEYNOTE 604) han demostrado que la adición de un agente anti PD-1/ anti PD-L1 a la quimioterapia convencional mejora la supervivencia global, de forma significativa (estudio CASPIAN, IMpower 133) en comparación con la quimioterapia convencional. D+PE ha recibido la aprobación de la FDA y EMA como primera línea de tratamiento para CPM-EE. A día de hoy, no hay indicaciones aprobadas de inmunoterapia fuera de primera línea de acuerdo a la EMA en CMP-EE. El objetivo de la estrategia de agregar durvalumab a la quimioterapia es prolongar la respuesta de la quimioterapia y prolongar la SG de los pacientes. Los resultados obtenidos muestran mejoras significativas en SG para D+PE comparado con los pacientes que recibieron exclusivamente quimioterapia (13 meses vs 10.3 meses HR 0.73; P=0.0047). Aunque la combinación de D+PE aporta también mejores TR (68% vs 58%), las diferencias no alcanzan la significación estadística, probablemente reflejando la elevada quimiosensibilidad del CMP y consecuentemente las altas TR en el brazo control. Sin embargo, la duración de repuesta a 12 meses es de un 23.2% para la combinación de D+PE comparado con 7.3% para los pacientes que reciben EP, y esta diferencia se mantiene a 24 meses con un 13.5% para los pacientes que reciben la combinación vs 3.9% para los pacientes que reciben PE. Los datos actualizados de SLP, muestran también ese beneficio a largo plazo con SLP a 12 meses de 17.9% vs 5.3% y SLP a 24 meses de 11% vs 2.9%. En términos de SG, este beneficio supondría una SG a 18 meses de un 32% vs 24.8% y a 24 meses de 22.2% vs 14.4%. Las opciones de tratamientos posteriores no se modifican por la adición de durvalumab a la primera línea terapéutica y en la

actualidad no se dispone de fármacos inmunoterápicos aprobados por EMA en la segunda línea terapéutica.

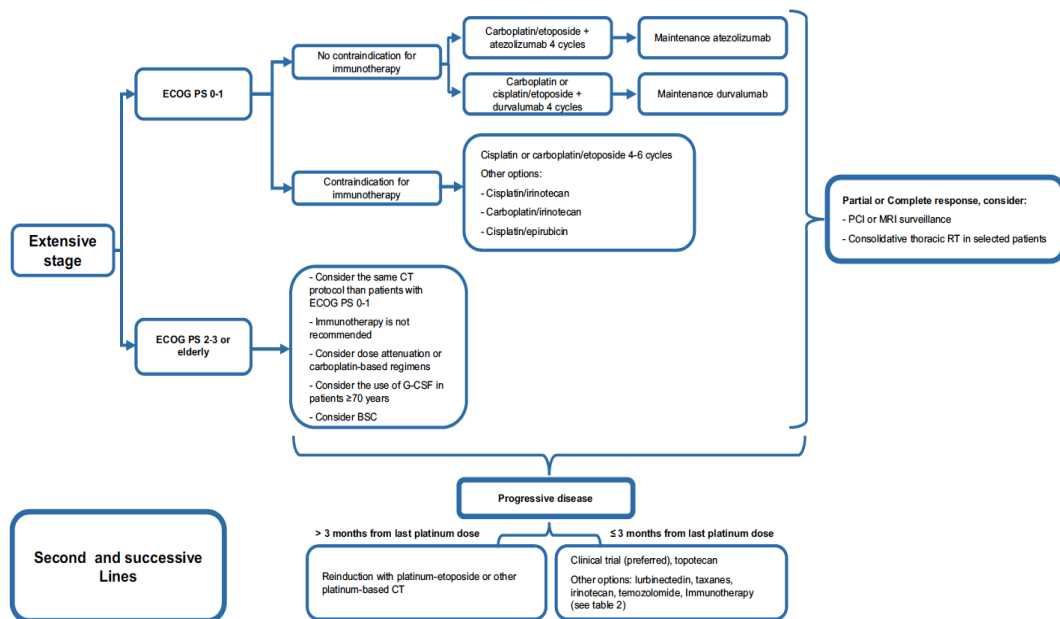
5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

- a. El 27 de marzo del 2020, D + PE fue aprobado por la FDA para el tratamiento de CMP, EE.
El 27 de agosto del 2020, la combinación fue aprobada por la EMA
- b. Las guías NCCN recomiendan como categoría 1 la combinación de D + PE en primera línea para pacientes con CMP, EE

	National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2021 Small Cell Lung Cancer	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY			
PRIMARY OR ADJUVANT THERAPY FOR LIMITED STAGE SCLC:			
Four cycles of systemic therapy are recommended. Planned cycle length should be every 21–28 days during concurrent RT. During systemic therapy + RT, cisplatin/etoposide is recommended (category 1). The use of myeloid growth factors is not recommended during concurrent systemic therapy plus RT (category 1 for not using GM-CSF). ¹			
Preferred Regimens • Cisplatin 75 mg/m ² day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ² • Cisplatin 60 mg/m ² day 1 and etoposide 120 mg/m ² days 1, 2, 3 ³			
Other Recommended Regimens • Cisplatin 25 mg/m ² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ² • Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ^{a,4}			
PRIMARY THERAPY FOR EXTENSIVE-STAGE SCLC:			
Four cycles of therapy are recommended, but some patients may receive up to 6 cycles based on response and tolerability after 4 cycles.			
Preferred Regimen • Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,200 mg day 1, every 21 days (category 1, for all) ^{b,5} • Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 80–100 mg/m ² days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all) ^{b,6} • Cisplatin 75–80 mg/m ² day 1 and etoposide 80–100 mg/m ² days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all) ^{b,6}			
Other Recommended Regimens • Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁷ • Cisplatin 75 mg/m ² day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁸ • Cisplatin 80 mg/m ² day 1 and etoposide 80 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁹ • Cisplatin 25 mg/m ² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ¹⁰			
Useful In Certain Circumstances • Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m ² days 1, 8, 15 ¹¹ • Cisplatin 60 mg/m ² day 1 and irinotecan 60 mg/m ² days 1, 8, 15 ¹² • Cisplatin 30 mg/m ² days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m ² days 1, 8 ¹³			
^a Cisplatin contraindicated or not tolerated. ^b Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or concurrent use of immunosuppressive agents.			
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.			
Version 2.2021, 01/11/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.			SCL-E 1 OF 5

c. Guía SEOM más reciente

La última edición de las guías clínicas de CMP de SEOM, incluye la combinación con quimioterapia e inmunoterapia como primera opción terapéutica en CMP, EE, siempre que no exista contraindicación al uso de inmunoterapia



5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

La nueva indicación de D+PE, está indicada para todos los pacientes con CPM-EE en primera línea en pacientes ECOG 0-1. Esto permitirá que los pacientes con esta enfermedad se beneficien de una nueva opción terapéutica, en una patología en la que, en las últimas décadas, no se han introducido nuevas estrategias terapéuticas más allá de la quimioterapia convencional, con un techo terapéutico reconocido en términos de SG, en torno a los 9 meses y una supervivencia a 12 meses en torno al 35%. D+PE ha demostrado una mediana de SG de 13 meses y con más de 50% de pacientes vivos a 12 meses, 32% de pacientes vivos a 18 meses y 22% de pacientes vivos a 24 meses. Desafortunadamente, a día de hoy ninguno de los biomarcadores evaluados en los distintos estudios de ICI+PE en CMP-EE han mostrado utilidad y valor predictor que permita una selección de pacientes con mayor probabilidad de alcanzar beneficio clínico, por lo tanto, cualquier paciente candidato a recibir terapia puede recibir esta combinación.

No administrar esta combinación supone perder la única oportunidad de tratamiento de recibir inmunoterapia para pacientes con CMP-EE, la única estrategia que en años ha mostrado beneficio en SG. Esta combinación reduce el riesgo de progresión y de muerte además de haber demostrado un mayor número de pacientes vivos a largo plazo con un perfil de seguridad conocido y manejable. No hay opciones de inmunoterapia aprobadas a la progresión de la quimioterapia, las opciones disponibles para segunda línea ofrecen beneficio limitado, y en CMP-EE es significativo además, el número de pacientes que no pueden ser tratados en segunda línea por rápido deterioro clínico.

c. Balance entre beneficio y toxicidad

En el estudio CASPIAN, los efectos adversos (EA) de cualquier causa ocurrieron en 260 (98%) de los 265 pacientes tratados con D+PE y en 258 (97%) de los 266 pacientes tratados con PE.

Los EA grado 3/4 ocurrieron en 163 (62%) de los pacientes que recibieron D + PE y en 166 pacientes (62%) de los que recibieron PE, con una discontinuación de tratamiento del 9% en ambos grupos, pero su patrón difirió ligeramente: la toxicidad hematológica predominó en el grupo de pacientes tratados con EP, mientras que los EA inmunorrelacionados (EAir) y la toxicidad pulmonar prevalecieron en el grupo de D + EP

Un análisis post hoc que comparó los EA notificados durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento no reveló diferencias importantes entre los brazos de tratamiento, aparte de una mayor incidencia de anemia y neutropenia (grado 3-4 y AAG) en el grupo de EP.

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%). Las muertes debidas a EA de cualquier causa ocurrieron en 13 pacientes (5%) del grupo de D + PE y en 15 pacientes (6%) de los del grupo de PE.

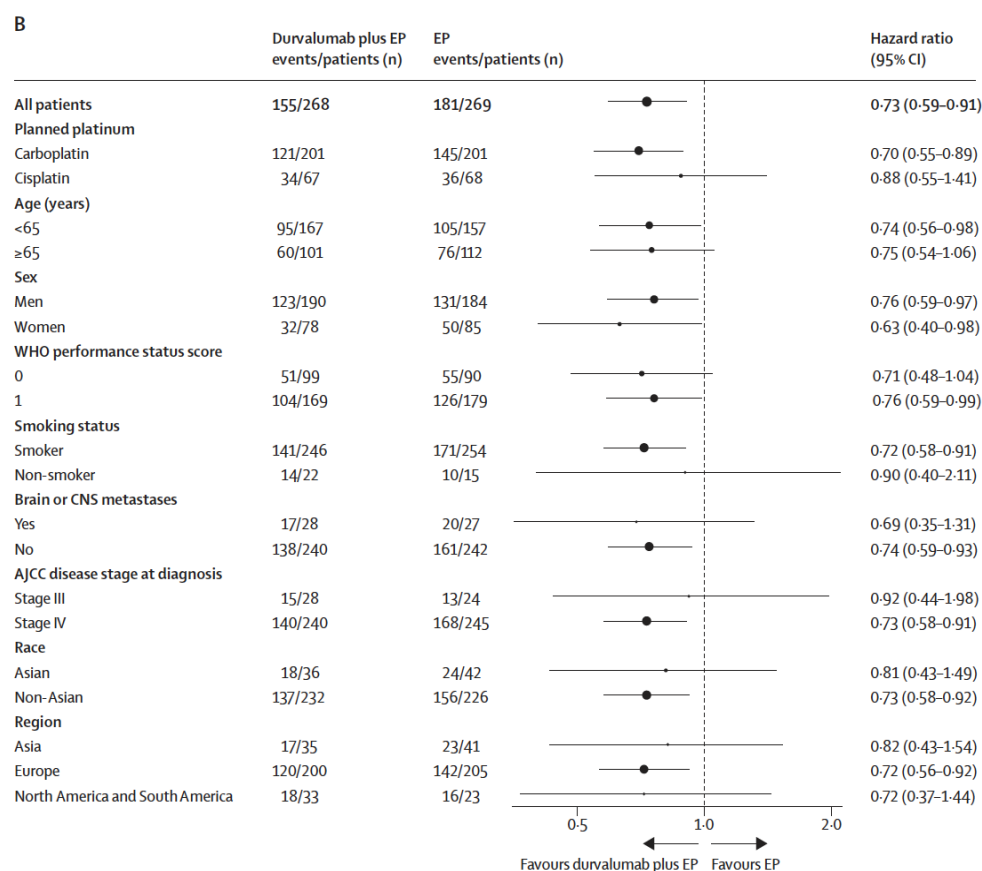
Los (EAir) se comunicaron en 52 pacientes (20%) de los 265 pacientes tratados con D + PE y en 7 (3%) de los 266 pacientes tratados con PE. La mayoría de los EAir fueron gr 1-2; los EAir gr 3-4 ocurrieron en 12 pacientes (5%) de los tratados con D + PE y en 1 paciente (<1%) de los que recibieron PE. Las muertes debidas a EAir ocurrieron en 1 paciente (<1%) en cada grupo; las causas de muerte fueron hepatotoxicidad en el brazo de D + PE y neumonitis en el brazo de PE. Los EAir más frecuentes incluyeron hipotiroidismo, en 24 pacientes (9%) de los incluidos en el brazo de D+ PE y 2 pacientes (1%) que recibieron PE.

Los pacientes ≥75 años presentaron una mayor incidencia de EA graves, EA G5 y EA que llevaron a la interrupción permanente en ambos brazos del estudio. Es de destacar que la incidencia de EA graves en este subgrupo de edad fue de alrededor del 50% en ambos brazos.

d. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos

Las mejoras en la SG a favor de los pacientes que recibieron D+PE en comparación con los que recibieron solo PE, se observaron consistentemente en los subgrupos preespecificados según la demografía, la región geográfica, el uso de carboplatino o cisplatino y las características de la enfermedad (Figura 7)

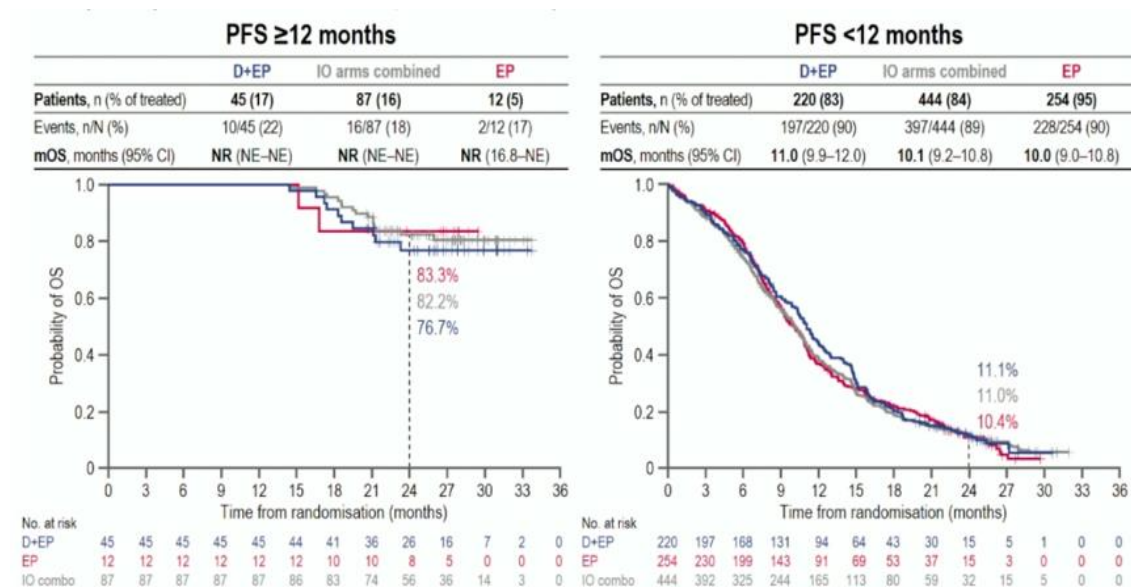
Figura 7: Forest plot SG análisis subgrupos



Recientemente se ha comunicado un análisis exploratorio de subgrupos para caracterizar a los pacientes que obtenían beneficios a largo plazo, definida por la SLP ≥ 12 meses que se utilizó como umbral preliminar para identificar posibles parámetros predictivos en los pacientes tratados (figura 8). 45 (17%), 42 (16%) y 12 (5%) pacientes tratados con D+EP, D+T+EP y EP tenían una SLP ≥ 12 m, respectivamente (fecha de corte del 27 de enero de 2020). En todos los brazos, el subgrupo de SLP ≥ 12 m tuvo una mayor incidencia de factores pronóstico favorable (más mujeres y pacientes con PS 0, menos pacientes con metástasis cerebrales/ hepáticas). En el grupo de D + EP, los pacientes con SLP ≥ 12 m recibieron más D (mediana de 25 frente a 7 ciclos) y mejoraron la TR (96% frente a 63%), la mediana de DR (NR frente a 4 m) y la SG a 24 meses (77% frente a 11 %) en comparación con el subgrupo SLP <12 m (tabla). Se observaron resultados similares con EP y cuando se combinaron ambos brazos IO. En conclusión, los pacientes con SLP ≥ 12 meses tuvieron tasas excepcionales de SG a 2 años $> 75\%$, a pesar de que algunos tenían factores pronóstico precarios, como metástasis basales cerebrales o hepáticas. Hubo hasta tres veces más pacientes que obtuvieron beneficios a largo plazo cuando se trataron con D + EP frente a EP solo. Las características clínicas no parecen identificar a los pacientes que obtienen un beneficio a largo plazo y a pesar de una mayor exposición a durvalumab y tasas

numéricamente más altas de AEir en el subgrupo de SLP ≥ 12 meses, las tasas de EA de grado ≥ 3 , EA graves y EA que llevaron a la interrupción fueron similares a las del subgrupo de SLP <12 meses

Figura 8: Supervivencia Global y Características basales (en los subgrupos de SLP > 12 meses y SLP < 12 meses)



	PFS ≥ 12 months			PFS <12 months		
	D+EP (n=45)	IO arms combined (n=87)	EP (n=12)	D+EP (n=220)	IO arms combined (n=444)	EP (n=254)
Ongoing durvalumab, n (%)	27 (60)	50 (57)	-	5 (2)	12 (3)	-
Durvalumab cycles, median (range)	25 (6-37)	25 (2-37)	-	7 (1-28)	6 (1-33)	-
Received cisplatin, %	22	23	25	25	25	25
Etoposide doses, median (range)	12 (10-18)	12 (6-18)	18 (12-18)	12 (2-24)	12 (1-24)	18 (1-18)
Median age (range), y	60 (47-79)	61 (47-83)	64.5 (47-72)	62 (28-82)	63 (28-88)	63 (35-82)
Male, %	60	63	42	73	75	69
White / Asian / Other, %	98 / 2 / 0	89 / 9 / 2	100 / 0 / 0	83 / 16 / 1	82 / 17 / 2	82 / 16 / 2
Ever / Never smoker, %	91 / 9	91 / 9	100 / 0	92 / 8	93 / 7	94 / 6
WHO PS 0 / 1, %	47 / 53	48 / 52	42 / 58	35 / 65	36 / 64	33 / 67
Brain / Liver metastases, %	7 / 20	3 / 23	0 / 17	11 / 44	14 / 46	11 / 40
tTMB ≥ 10 mut/Mb, n/N* (%)	11/18 (61)	16/33 (48)	1/1 (100)	46/89 (52)	89/179 (50)	25/70 (36)

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

La falta de terapias efectivas ha provocado que el pronóstico del CPM-EE no haya mejorado prácticamente en los últimos 30 años. A diferencia de lo ocurrido en el manejo del CPNM, en el que se han logrado cambios rápidos en el pronóstico mediante el desarrollo de diversas terapias dirigidas e inmunoterapia en monoterapia o en combinación que mejoran la SG, los avances en el tratamiento del CPM-EE han sido escasos.

La ausencia de nuevas terapias para el CPM-EE ha provocado que el tratamiento en primera línea siga siendo la QT. A pesar de sus elevadas tasas de respuesta inicial, la QT no evita que los pacientes recaigan rápidamente y el pronóstico sigue siendo muy desfavorable.

Los resultados del estudio CASPIAN, vienen a sumar evidencia y consistencia a un cambio de paradigma en CMP EE, con la incorporación de la inmunoterapia combinada con la quimioterapia en primera línea, y hoy disponemos de resultados que confirman y refrendan esta nueva estrategia terapéutica (estudio IMpower 133, estudio KEYNOTE 604, estudio CASPIAN).

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Más allá de la eficacia de una determinada estrategia terapéutica, el control de síntomas es un elemento clave de los objetivos terapéuticos en el cáncer de pulmón avanzado, donde la esperanza de vida es generalmente limitada con una carga de síntomas potencialmente alta, que habitualmente impacta negativamente en términos de CdV. En el estudio CASPIAN, los resultados de PRO demostraron que D + EP mantuvieron la calidad de vida. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos a favor de D + EP para las mejoras desde el inicio de tratamiento en la pérdida de apetito, lo que puede reflejar un mejor control del tumor sin un aumento sustancial de la toxicidad. De acuerdo con los resultados de eficacia, D + EP retrasó el empeoramiento de los síntomas informados por el paciente (incluidos los cinco síntomas clave preespecificados relacionados con la enfermedad), así como los cinco dominios de funcionamiento del paciente y el estado de salud global/ CdV, en comparación con EP. El tiempo al deterioro sintomático prolongado observado con la adición de D + EP puede reflejar la SG, la SLP y la duración de la respuesta más prolongadas observadas en este grupo en el estudio CASPIAN.

A pesar de la carga de síntomas sustancial y los malos resultados asociados con el CMP-EE, la literatura disponible analizando PRO en esta población es escasa; el estudio IMpower133 es el único otro estudio aleatorizado de inmunoterapia dirigido a la vía PD-1/ PD-L1 combinado con PE para el tratamiento de pacientes con CMP-EE del que se dispone de datos de PRO. Los resultados de este estudio doble ciego controlado con placebo no mostraron un aumento en la carga de síntomas con atezolizumab agregado a carboplatino-etopósido en comparación con placebo más carboplatino-etopósido en pacientes con CMP-EE. Con la excepción de la disnea, no se observaron mejoras en el tiempo al deterioro de los síntomas del cáncer de

pulmón con la adición de atezolizumab. Las diferencias con CASPIAN en el diseño del estudio, el tratamiento y el cronograma de evaluaciones PRO deben tenerse en cuenta al interpretar estos resultados.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

D + EP, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos con ECOG PS 0-1. Para la estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento se consideran en primer lugar las cifras publicadas por el INE de la población adulta en España. De acuerdo a los datos de la Red española de registros del cáncer la incidencia en España de cáncer de pulmón es de 31 casos en mujeres y 96 casos en hombres, por 100.000 habitantes y año y un 16% de ellos se diagnostican de CPM. Por lo tanto, en España habría unos 3.873 pacientes con CPM. Entre los pacientes diagnosticados de CPM, el 75% se encontrarían en fase metastásica o EE. Así pues, en España se estimarían unos 2.900 pacientes aproximadamente candidatos con CPM-EE.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Es necesario investigaciones futuras centradas en la identificación de los pacientes con las mayores posibilidades de beneficiarse a largo plazo de la estrategia terapéutica en CMP-EE combinando quimioterapia e inmunoterapia. Los resultados que conocemos hasta la fecha con respecto al potencial uso de biomarcadores como la expresión de PD-L1 o la carga mutacional no han conseguido demostrar resultados satisfactorios, por lo que sin duda resulta prioritario explorar nuevos y emergentes biomarcadores, así como los distintos subgrupos moleculares de CMP, una de las áreas de investigación más prometedoras en el momento actual.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

El estudio CASPIAN ha demostrado que el tratamiento de primera línea con D+EP se asocia con una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa de la SG en comparación con la EP sola en pacientes con CMP-EE, con un HR de 0,73 (IC del 95%: 0,59-0,91; $p = 0,0047$), objetivo principal del estudio. Dicho beneficio también se observa en criterios de valoración secundarios como la SLP y la TR. Los datos recientemente publicados con más de 2 años de seguimiento, confirman no sólo el beneficio en SG, sino en supervivencia a 12 meses 52.8% para los pacientes tratados con D+PE frente a 39,3% para los pacientes que reciben PE, y la supervivencia a 24 meses fue de 22.2% para los que recibieron D + PE frente a 14.4% alcanzado por los pacientes que recibieron PE. El beneficio es consistente en todos los subgrupos, incluidos pacientes con metástasis cerebrales en el momento basal. La proporción de pacientes que alcanzan respuesta radiológica es numéricamente superior para los pacientes que reciben la combinación de

D+EP frente a EP, y los pacientes que permanecen en respuesta a los 12 y 24 meses es también mayor cuando reciben la combinación. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con los perfiles de seguridad establecidos de D y EP, y la mayoría de los EAirs fueron de bajo grado y manejables con las pautas de tratamiento estándar. Los datos positivos de eficacia del estudio CASPIAN se ven reforzados por los datos también favorables de calidad de vida: la solidez de los hallazgos se demuestra por el beneficio constante observado en TTD con D + EP frente a EP en todos los síntomas y dominios funcionales, y lo convierten en el momento actual en el único estudio fase III en esta indicación y con esta estrategia terapéutica combinatoria en sumar a los datos de eficacia, datos favorables en términos de CdV. Estos resultados constituyen un importante avance en el tratamiento de pacientes con CMP-EE, y ofrecen la posibilidad de combinar inmunoterapia con distintos esquemas de platino (carboplatino o cisplatino), por lo que combinación de D+PE debe considerarse una opción terapéutica recomendada para pacientes con CMP-EE, ECOG 0-1 que no han recibido tratamiento previo y sin contraindicaciones para recibir inmunoterapia.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Oronsky B, Reid TR, Ornosky A, et al. What's new in SCLC? A review. *Neoplasia* 2017; 19: 842-47
- De Castro Carpeño J, Cobo Dols M, Domine Gomez M, et al. Survival outcomes in stage IV small cell lung cancer (IV-SCLC). Analysis from SEER database. ESMO immuno-oncology congress 2019 (abstr 418)
- Calvo V, Carcereny E, Guirado M, et al. Small-cell lung cancer (SCLC) extensive stage (ES) in Spain: review of demographic, epidemiological and clinical data from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). ESMO 2020, 1794P
- Carcereny E, Calvo V, Guirado M, et al. Small-cell lung cancer (SCLC) extensive stage (ES) in Spain: efficacy of treatments, data from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). ESMO 2020, 1768P
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002; 37:271–6.
- Dómine M, Moran T, Isla D, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020; 22(2):245-255
- www.nccn.org v2.2021
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Druvalumab+/-tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. *J Clin Oncol* 2020; Abstr 9002
- Goldman J, Garassino M, Chen Y, et al. 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; 149:46-52

- Goldman J, Dvorkin M, Chen Y, et al. 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 randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020
- Paz-Ares L, Goldmann J, Garassino M, et al. PD-L1 expression, patterns of progression and Patient-Reported Outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. ESMO 2019
- Goldman J, Garassino M, Chen Y, et al. Durvalumab+/-tremelimumab+platinum-etoposide in 1L ES-SCLC: Characterisation of long-term clinical benefit and tumour mutational burden in CASPIAN. ESMO 2020
- Landre T, Chouahnia K, Des Guetz G, et al. First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ther Adv Med Oncol 2020; 12:1-8
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-9.
- Rudin C, Awad Y, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double blind, Phase III KEYNOTE-604 study. J Clin Oncol 2020; 38:2369-79
- SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. Available at <https://seer.cancer.gov>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en : <https://www.ine.es/>
- European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por Roche, Amgen, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, y Bristol-Myers Squibb. Ha participado como consultor para Roche, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Novartis AstraZeneca y Janssen-Cilag. Ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Boehringer Ingelheim, MSD Oncology, Janssen-Cilag, Roche y AstraZeneca.