Durvalumab

en cáncer de pulmón no microcítico

Imfinzi® (Astrazeneca)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

El durvalumab (Tecentriq®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente a la proteína PD-L1 (expresada en células tumorales e inflamatorias) y bloquea la interacción con sus receptores de membrana PD1 (en la superficie de linfocitos T efectores) y CD80 (en diversos tipos de células inmunitarias), potenciando las respuestas inmunitarias antitumorales, fundamentalmente la citotoxicidad mediada por células T activadas. Se diferencia de otros anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1, como nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1), en que al bloquear solo PD-L1 se conserva la interacción de PD-L2 con PD-1, lo cual es una ventaja potencial que puede minimizar la autoinmunidad. Durvalumab continúa la vía mecanística inaugurada por atezolizumab (otro anti-PD-L1 previamente comercializado) en el tratamiento de CPNM. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. A diferencia de atezolizumab y nivolumab, no ha recibido aprobación en CPNM metastásico.

En el ensayo pivotal PACIFIC, durvalumab ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión tumoral en 11,6 meses frente a placebo (mediana de 17,2 vs. 5,6 meses), reduciendo el riesgo de progresión en un 49%. Tras más de 2 años de seguimiento, los resultados de supervivencia global (mediana no alcanzada vs. 28,7 meses con placebo) también alcanzaron significación estadística, con una reducción de riesgo de muerte del 32%; la tasa de SG a los 24 meses fue del 66% en el grupo de durvalumab en comparación con el 56% en el grupo de placebo. La eficacia del nuevo fármaco se confirmó con independencia de factores como raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología del tumor, pero parece que es considerablemente menor en pacientes con niveles de PD-L1 $<$ 1% que en

Fernández Moriano C. Durvalumab (Imfinzi®) en cáncer de pulmón no microcítico. Panorama Actual Med. 2020; 44(431): 222-233

aquellos con PD-L1 $\geq$ 1% (mediana de SLP de 10,7 y de 17,8 meses, respectivamente). En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de durvalumab es importante (toxicidad superior a placebo) pero clínicamente manejable y está en línea con lo esperado a la vista de la seguridad clínica mostrada por otros inhibidores de PD-L1. Entre las reacciones adversas más frecuentes destaca la tos (35%), neumonitis o neumonitis por radiación (34%), fatiga (24%) y disnea (22%); también se describió alta incidencia de pirexia, neumonía, prurito y alteraciones tiroideas. La tasa de eventos de grado 3-4 relacionados con el fármaco fue del 8%, destacando por su gravedad los casos de neumonía. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras.

En resumen, los resultados de supervivencia sin progresión permiten considerar a durvalumab como una opción de tratamiento preferente –durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable– frente al seguimiento clínico activo (sin farmacoterapia) como terapia de consolidación en pacientes que no progresan y no muestran toxicidades acumulativas tras quimiorradiación con intención curativa. No se dispone de evidencia de beneficio en el mantenimiento del tratamiento más allá de los 12 meses. Por tratarse de una necesidad médica no cubierta (la mayoría de pacientes con CPNM no operable recaen relativamente rápido y tienen mal pronóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años del ~15%), los resultados aquí comentados se consideran clínicamente relevantes.

Aspectos fisiopatológicos

El término *cáncer de pulmón* (o carcinoma broncogénico) hace referencia a aquél provocado por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. Estos tumores se dividen en distintos tipos en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. En global, el cáncer de pulmón es actualmente el tumor más incidente –supone el 13% de todos los nuevos casos de cáncer– y letal en el mundo –responsable del 19% de todas las muertes por cáncer–. Según cifras de GLOBOCAN, en 2018 se confirmaron casi 2,1 millones de casos (el 11,6% del total de cánceres) y casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial; fue el cuarto tipo tumoral más prevalente (prevalencia a 5 años de 2,1 millones de pacientes de todas las edades) tras el de mama, próstata y colon (OMS, 2018).

En España, su incidencia (en torno a 77 nuevos casos por 100.000 habitantes) es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (~66 casos por cada 100.000 habitantes). Para el año 2020, la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) estima que se diagnosticarán 29.638 nuevos casos de cáncer de pulmón en nuestro país, que afectarán mayoritariamente a hombres (con casi 22.000 nuevos casos); el cáncer de pulmón se situará así como el cuarto tipo de cáncer más incidente, solo por detrás del cáncer colorrectal, el de próstata y el de mama.

Además, hay que subrayar que la supervivencia del cáncer de pulmón es muy baja y su letalidad es muy elevada: la supervivencia global a los 5 años es del 16%, tanto en Europa como en Estados Unidos (Cerezo *et al.*, 2017). Por ello, su prevalencia en España en ambos sexos a los 5 años era de solo el 3,4% del total de tumores en 2018, cuando vivían en nuestro país 28.833 personas con cáncer de pulmón. Ese año se produjeron 22.133 defunciones confirmadas por cáncer de pulmón (casi 17.200 en hombres), situándose

como la principal causa de muerte por cáncer en nuestro país, por encima del colorrectal (11.265), páncreas (7.132), mama (6.621) y próstata (5.841).

En líneas generales, la **causa** predominante del cáncer de pulmón es la **exposición al humo del tabaco** (90%), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo. Adicionalmente, se han identificado otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como son las siguientes:

- la **dieta**: las frutas y verduras con elevado contenido en antioxidantes son factores protectores para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- la **actividad física**: los individuos con mayor actividad tienen un riesgo más bajo de desarrollo de cáncer de pulmón que quienes son sedentarios;
- la **exposición ocupacional**, ya sea ambiental en el ámbito doméstico o industrial, como es el caso del radón, asbesto, humo de chimeneas y cocinas,
- la **radiación**: por ejemplo, la exposición continua a las radiaciones ionizantes;
- la **polución ambiental**, sobre todo en las zonas urbanas con un mayor grado de contaminación ambiental;
- **factores relacionados con el huésped**, como la susceptibilidad genética, pues no todos los individuos fumadores y/o expuestos a agentes carcinógenos desarrollan este tipo de neoplasia, existiendo cierto grado de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- la existencia de una **neumopatía adquirida** como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y los

procesos fibróticos; conviene tener en cuenta que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, siendo el fenotipo enfisematoso en el que la incidencia de cáncer de pulmón es más alta.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponde a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, la gran mayoría de carcinomas de pulmón se divide en dos tipos principales, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama carcinoma indiferenciado o **cáncer de pulmón de células pequeñas** o también llamado **microcítico** (CPM), que es minoritario y suele representar <20% de todos los casos de cáncer de pulmón. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico** (CPNM), que supone más del 80% de los casos. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces. Por su parte, dentro del CPNM se pueden definir 3 grandes variantes que acumulan ese alto número de cánceres pulmonares (>80%):

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas**: es el más frecuente (alrededor del 25-35% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios

principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.

- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** representa también cerca del 35-40% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, también es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas. Uno de sus subtipos, el *carcinoma bronquioloalveolar* (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos.
- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- **Carcinoma de células gigantes y estrelladas:** supone menos del 1% de todas las formas de cáncer de pulmón.

El **diagnóstico** del cáncer de pulmón incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra por lo general en un estadio avanzado de la enfermedad. Solo un 5-10% de ellos está asintomático en el momento del diagnóstico, efectuándose éste de forma casual al realizarse una radiografía de tórax por otro motivo o por un chequeo rutinario.

Los **factores pronósticos** más importante en el CPNM son el **estadio de extensión** y el **tipo histológico**: la afectación linfática y la escasa diferenciación de las células tumorales determinan un peor pronóstico. La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49%) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1%). Globalmente, en torno al 15-20% de los pacientes con CPNM siguen vivos a los 5 años del diagnóstico. Además, el mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren también que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico.

En los últimos años han adquirido también significado pronóstico otros factores, fundamentalmente biológicos, llegando a constituir una medida indirecta de la agresividad de la neoplasia. Actualmente se conocen

varias alteraciones moleculares con implicación clínica y también pronóstica, puesto que se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado. Por ejemplo, se han descrito marcadores de respuesta al tratamiento específico frente a una diana con inhibidores de tirosina cinasas (TKI, *tirosine kinases inhibitors*).

Entre ellos, el más importante y frecuente es la mutación del gen que codifica el receptor del *factor de crecimiento epidérmico*¹ (EGFR), presente en el 8-10% de los casos de CPNM, seguido por las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica la *cinasa del linfoma anaplásico* (ALK), identificados en el 2-7% de pacientes. Los pacientes con mutación EGFR presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen (las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta), aunque la mutación T790M en el exón 20 es importante porque está asociada a resistencia a TKI. Otras mutaciones menos comunes son las siguientes: KRAS, ROS1, BRAF, HER2 o MEK1; las mutaciones del gen del *sarcoma viral de rata Kristen* (KRAS) se asocian a una menor supervivencia. La expresión de PD-L1 (el ligando de la proteína de muerte celular programada) en el tumor también se asocia con una reducida supervivencia y peor pronóstico, de manera que la inhibición del eje PD-L1/PD-1 ha demostrado actividad antitumoral en varios estudios preclínicos.

La probabilidad de encontrar mutaciones es mayor en los pacientes con adenocarcinoma (el 60% tiene una

1 El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER-1 o *erbB1*) forma parte de una familia bioquímica de receptores de membrana denominada *erbB*, cuyos ligandos específicos son el propio factor de crecimiento epidérmico (EGF) –proteína enzimática que actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico– y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el *factor de crecimiento transformante alfa* (TGF α) y la *anfregulina*, entre otros; tanto el EGF como el TGF α son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular. Las anomalías de la vía de señalización de EGFR (mutaciones del receptor o amplificación/sobreexpresión de ligandos del receptor) están involucradas en el proceso de carcinogénesis que incluye, entre otras, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis. Los receptores de la familia *erbB* están presentes en células de otros tumores sólidos, detectándose en el 40-80% de los CPNM, pero también en el 95-100% de los cánceres de cabeza y cuello, en el 40-50% del cáncer renal, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 25-35% de los cánceres de mama.

mutación oncogénica), en los no fumadores (excepto las del gen KRAS, que se asocian fuertemente con historia de tabaquismo), en las mujeres y en los individuos de raza asiática, aunque no son exclusivas. Por ello, se recomienda su detección en todos los pacientes con CPNM en estadio IV de estirpe no escamosa y en los casos seleccionados de histología escamosa en sujetos no fumadores o exfumadores de menos de 15 paquetes-año.

Entre las **manifestaciones clínicas** iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** (que puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características) es el síntoma inicial más frecuente (30-55%); no obstante, hasta en cerca de un tercio de los casos la **hemoptisis** (expectoración de sangre) es el único síntoma de presentación (15-30%), siendo su presencia rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria –**disnea**– aparece en el 10-30% de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea.

Entre las manifestaciones debidas a la diseminación intra-torácica del cáncer de pulmón (**cáncer localmente avanzado**) destaca el dolor torácico (presente al diagnóstico en alrededor del 20% de los pacientes con cáncer de pulmón; >50% de pacientes lo refiere en algún momento de la evolución) por invasión de las estructuras de la pared torácica, y el derrame pleural (aparece en el 8-15% de los casos), generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica. También se han descrito los siguientes signos clínicos: a) ronquera, indicativa de la invasión del nervio laríngeo izquierdo recurrente,

que discurre por la parte inferior del arco aórtico; b) parálisis del nervio frénico, que recorre el pericardio y provoca la elevación del hemidiafragma, sobre todo en el lado izquierdo; c) disfagia, por compresión del esófago; d) estridor, debido a un estrechamiento de la tráquea, ya sea por invasión tumoral directa o por parálisis de ambas cuerdas vocales; e) derrame pericárdico (5-10%); f) síndrome de vena cava superior, que se produce por compresión de la misma por adenopatías paratraqueales derechas o invasión directa por el propio tumor; g) *síndrome de Pancoast*, que provoca dolor en el hombro y en la pared torácica superior, como consecuencia de un tumor localizado en el ápex pulmonar que invade estructuras adyacentes; o h) *síndrome de Horner* (que se caracteriza por la tríada de ptosis, miosis y anhidrosis) por afectación del ganglio superior cervical.

Los síntomas procedentes de las **metástasis** a distancia son menos frecuentes como forma de presentación del cáncer de pulmón (30%). Las localizaciones más comunes de las metástasis –más frecuentes en el tipo microcítico que en el no-microcítico– son el cerebro, los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales. De hecho, el cáncer de pulmón es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC), que afectan al 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta el 50% de ellos las desarrolla en el transcurso de la enfermedad. Las metástasis óseas ocurren en el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón (especialmente la columna vertebral, la pelvis, las costillas y los fémures), mientras que la afectación hepática (10-25%) suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Las metástasis suprarrenales también son frecuentes (25-45%) aunque suelen ser clínicamente silentes (Cerezo *et al.*, 2017).

TRATAMIENTO

Grosso modo, el tratamiento indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del CPNM es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado ningún beneficio significativo con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (>65%) se encuentran en un estadio avanzado² (IIIB y IV) y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo; en estos casos el pronóstico continúa siendo deficiente (las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y casi ningún paciente llega a curarse) y la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento –quimio y radioterapéutico– de elección. Los estadios IIIA, caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, son en ciertos casos también susceptibles de cirugía tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia (y radioterapia), con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

Por tanto, el CPNM localmente avanzado en estadio III (que representa al menos un 20-30% de todos los nuevos diagnósticos) consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: estadios IIIA y IIIB. En torno a un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables, pero la mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable quirúrgicamente (no resecable), aunque sí son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa.

Los objetivos del abordaje terapéutico del CPNM avanzado son: el incremento de la supervivencia global (SG), el incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) tumoral, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad

2 Cada vez más son más numerosos los estudios que incluyen a determinados pacientes en estadio IIIB o IV (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimio y radioterápico o quimioterápico solo, pues en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables quirúrgicamente.

de vida. En la elección del tratamiento individualizado, se deben tener en cuenta factores como la histología del tumor (y el tamaño del tumor primario), las características moleculares, presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, el peso, las comorbilidades y las preferencias del paciente. Además, es frecuente que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) y requiera atención psicológica.

El **tratamiento** estándar de primera línea para el CPNM localmente avanzado y no operable es la quimiorradiación concurrente con intención curativa. La opción inicial suele consistir en un esquema de **quimioterapia basada en 2-4 ciclos de doblete a base de complejos con platino**³ (fundamentalmente cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) (**Tabla 1**) y **radioterapia** con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones, que se ha mantenido sin cambios

durante las últimas 2 décadas. Cuando la quimiorradiación concurrente no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Se ha demostrado clínicamente que otras opciones (quimioterapia –neoadyuvante– de inducción adicional o quimioterapia de consolidación posterior a la quimiorradiación) no mejoran los resultados de SG.

Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y,

Tabla 1. Regímenes de quimioterapia empleados en cáncer de pulmón no microcítico con más frecuencia. Adaptado de Cerezo *et al.* 2017.

Régimen	Fármacos	Dosis y pauta posológica	Intervalo
PV	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m ² , día 1 25 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
PG	Cisplatino Gemcitabina	100 mg/m ² , día 1 1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
CT	Carboplatino Paclitaxel	ABC 6 día 1 225 mg/m ² , día 1	3 semanas
DP	Cisplatino Docetaxel	75 mg/m ² , día 1 75 mg/m ² , día 1	3 semanas
PT	Cisplatino Paclitaxel	75 mg/m ² , día 2 135 mg/m ² , día 1	3 semanas
PP	Cisplatino Pemetrexed	60 mg/m ² , día 1 500 mg/m ² , día 1	3 semanas
CTB	Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	ABC 6 día 1 200 mg/m ² , día 1 15 mg/kg, día 1	3 semanas
Monoterapia (regímenes de 2ª línea)	Docetaxel Vinorelbina ^b Gemcitabina ^b Topotecán	75 mg/m ² , día 1 30 mg/m ² , días 1 y 8 1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15 1,5 mg/m ² , días 1 al 5	3 semanas 3 semanas 4 semanas 3 semanas

^b Régimen habitual en pacientes con mal estado funcional (ECOG 2) o ancianos; ABC: área bajo la curva calculada según la fórmula de Calvert.

posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo para controlar la progresión tumoral. No obstante, una gran mayoría (>50%) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40% puede experimentar recurrencia local. La mediana de SLP en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente

8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15%.

En caso de progresión, la segunda línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (con TRO < 10% y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). Otros

fármacos antineoplásicos utilizados en segunda línea son la gemcitabina y la vinorelbina. En general, la asociación de 2, 3 o 4 fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia. En las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel.

³ La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes: ofrecen tasas de respuesta objetiva (TRO) del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la SLP y de 8-12 meses para la SG.

Por último, en aquellos pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa. Actualmente hay varios **inhibidores de tirosina**

cinasas (TKI) autorizados en España para tratar el CPNM, concretamente cuatro inhibidores de EGFR (afatinib, erlotinib, gefitinib y osimertinib)⁴ y otros tres dirigidos específicamente a formas mutantes de ALK (alectinib,

ceritinib y crizotinib). También tienen indicación en CPNM la combinación de trametinib/dabrafenib (inhibidor de MEK y BRAF, respectivamente) y el nintedanib (inhibidor de múltiples tirosina cinasas).

Acción y mecanismo

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1κ que se une al ligando PD-L1, expresado en células tumorales e inflamatorias, y bloquea selectivamente su interacción con PD-1 y CD80 (también conocida como proteína B7.1), sus receptores de membrana presentes en la superficie de los linfocitos T efectoros el primero y en la de células dendríticas, células B, y células presentadoras de antígenos el segundo. Esto potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T, pero durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

La proteína de muerte celular programada PD-1 (*programmed death 1*) es un receptor de membrana que actúa como regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmunitaria de

estas células. La unión del receptor PD-1 con sus ligandos naturales (PD-L1 y PD-L2), que están expresados en diversos tipos de células tumorales (así como en las células presentadoras de antígenos), provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas.

Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, así como en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios (a través de las células presentadoras de antígenos); la inducción y mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PD-L1 limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad.

Se ha postulado que la expresión de PD-L1 (y de PD-L2), tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral, puede ser inducida por señales inflamatorias (por ejemplo, IFN- γ), constituyendo su expresión anómala una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por

parte del sistema inmunitario (puesto que PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células T a través de su interacción con PD-1 y CD80), lo cual facilita la progresión del cáncer. Asimismo, ciertos microorganismos también pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y progresión de las infecciones crónicas (Cuéllar, 2017).

En consecuencia, la inhibición de la unión de PD-L1 a su receptor PD-1 por durvalumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. A diferencia de otros inhibidores de la ruta de señalización de PD-1/PD-L1, como nivolumab y pembrolizumab, que son anticuerpos dirigidos contra el receptor PD-1, durvalumab está dirigido –de forma similar a atezolizumab– contra el ligando de dicho receptor (PD-L1).

Estudios *in vitro* ha demostrado que durvalumab se une específicamente a PD-L1 pero no muestra reactividad cruzada con otras proteínas transmembrana similares (por ejemplo, PD-L2). Un ensayo de unión competitiva a través de métodos de fluorescencia mostró que durvalumab bloquea completamente la unión de PD-L1 a PD-1 y CD80, con una IC50 de 0,1 y 0,04 nmol/l, respectivamente. Su actividad

⁴ Por ejemplo, para los inhibidores de EGFR, en pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas se han descrito TRO bastante discretas (TRO < 10% y medianas de poco más de 2 meses para SLP y de 7 meses para la SG). Sin embargo, cuando se emplean como primera línea en pacientes seleccionados con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del EGFR y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*, se han conseguido TRO de >50% y una SLP de 9-13 meses. En este sentido, la determinación de la mutación genética oncogénica ha demostrado ser determinante para optimizar la respuesta terapéutica a los TKI en los pacientes con CPNM. Así, por ejemplo, afatinib es capaz de retrasar globalmente la progresión tumoral en estos pacientes, en comparación con la quimioterapia estándar, en una mediana de 5,5 meses; pero los pacientes con genotipo tumoral *Del-19* responden mejor (diferencia de 8 meses) que aquellos con mutación *L858R* (diferencia de 3,3 meses), aunque en el caso de otras mutaciones las diferencias son menos consistentes.

antitumoral *in vivo* se ha demostrado utilizando modelos de xenoinjertos de melanoma humano (A375) o líneas de células tumorales pancreáticas (HPAC) con expresión de PD-L1 verificada por citometría de flujo, en los que ha reducido el crecimiento tumoral –en comparación con un anticuerpo control– en un 74% y un 77%, respectivamente. De forma interesante, cuando

se administró en ausencia de células T, durvalumab no ejercía efecto sobre los xenoinjertos.

Además de su papel en el bloqueo de PD-L1/ PD-1, otros estudios recientes también han demostrado que los anticuerpos bloqueadores PD-L1 pueden desencadenar la vía de señalización intracelular PD-L1 en células T

CD8+ efectoras (en las que también se expresa parcialmente PD-L1), lo cual podría dar lugar a un efecto paradójico al desencadenar la apoptosis de células T (EMA, 2018).

Aspectos moleculares

Como se ha sugerido, durvalumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano del tipo IgG1k producido en células de mamífero (ovario de hámster Chino, CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, que tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kDa, incluyendo oligosacáridos. Con la característica estructura en forma de Y, la molécula está compuesta por dos cadenas pesadas idénticas de aproximadamente 49 kDa cada una (peso molecular teórico sin glucosilación) y dos cadenas ligeras también idénticas entre sí y de aproximadamente 24 kDa

cada una. Además, está modificada por N-glicosilación mediante la unión de un oligosacárido bicatenario complejo, unido a cada cadena pesada en un residuo de asparagina en la posición 301. El tamaño medio del dominio oligosacárido es de en torno a 1,5 kDa por cadena pesada.

La cadena peptídica original de durvalumab ha sido diseñada específicamente para presentar en su fragmento cristalizante (Fc) y, concretamente, en el dominio constante CH2 de las cadenas pesadas, una sustitución de 3

aminoácidos conocida como “la triple mutación”: un residuo de leucina por fenilalanina en posición 238, una leucina por un ácido glutámico en posición 239 y una prolina por una serina en 335. Esta triple mutación reduce las funciones efectoras del fragmento Fc, esto es, la unión al componente del complemento C1q (y previene la consiguiente fijación del complemento) y a los receptores Fcγ responsables de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de durvalumab por vía intravenosa han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada fundamentalmente por los datos clínicos derivados de un estudio confirmatorio randomizado de fase 3 (estudio **PACIFIC**), multinacional y multicéntrico (233 centros en 26 países), con diseño doblemente ciego. El estudio comparó el tratamiento con el nuevo fármaco como terapia de consolidación frente a placebo en pacientes (N= 713) con CPNM estadio III localmente avanzado e inoperable que no habían progresado después de al menos 2 ciclos de tratamiento de quimioterapia basada en platino (con otro fármaco a elección del investigador, como etopósido, vinblastina,

vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed) y radioterapia concurrente (>90% de pacientes con dosis total de 54 a 66 Gy), terminada en los 42 días previos a la aleatorización (dejando un periodo que permitiera la resolución de los efectos tóxicos asociados con la quimiorradioterapia).

Se incluyeron pacientes que tenían un buen estado funcional general (puntuación ECOG de 0 o 1) y una esperanza de vida de al menos 12 semanas; por el contrario, se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo con algún anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, así como pacientes con inmunodeficiencia o inmunosupresión farmacológica, enfermedad autoinmu-

ne activa o reciente y pacientes con infecciones microbianas (tuberculosis, hepatitis B o C, VIH). La inclusión en el estudio fue independiente de la expresión de PD-L1, que pudo ser determinado en muestras del 63% de pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir durvalumab (N= 476) o placebo (N= 237) en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y, posteriormente, cada 12 semanas, permitiendo el retratamiento de pacientes que progresaban tras tener controlada la enfermedad a los 12 meses.

En el análisis primario, en la *población por intención de tratar*⁵, las dos variables principales de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) –según revisión central por un comité ciego independiente en base a los criterios RECIST v1.1– y la supervivencia global (SG); se planeó un análisis provisional de la SLP cuando ocurrieran aproximadamente 367 eventos y el análisis de SG fue realizado aproxima-

damente 13 meses después del análisis principal de SLP. Entre otras variables secundarias, destaca la determinación de la SLP a los 12 meses y a los 18 meses y el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión (SLP2).

La siguiente tabla (**Tabla 2**) resume las principales características basales de la población, que estuvieron bien balanceadas entre los brazos de trata-

miento, así como los principales resultados de eficacia tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses (Antonia et al., 2018). Las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG confirman el beneficio en ambas variables con el tratamiento de mantenimiento posquimioterapia con durvalumab en comparación con placebo (EMA, 2018).

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del estudio PACIFIC según revisión por comité central independiente.

Brazo de tratamiento	DURVALUMAB	PLACEBO
Tratamiento recibido	10 mg/kg cada 2 semanas, hasta 12 meses; vía intravenosa	1 inyección cada 2 semanas, hasta 12 meses; vía intravenosa
PACIENTES ALEATORIZADOS (N TOTAL = 713)	476	237
Edad (mediana, años)	64	64
Edad ≥ 65 años (%)	37,4%	37,1%
Edad ≥ 75 años (%)	7,8%	8,0%
Sexo (% hombres)	70,2%	70,2%
Raza (% blancos caucásicos)	70,8%	66,2%
Raza (% asiáticos)	25,2%	30,4%
Historial de tabaquismo		
Fumadores actuales	16,6%	16,0%
Exfumadores	74,4%	75,1%
Estado funcional		
ECOG 0	49,2%	48,1%
ECOG 1	50,4%	51,5%
Estadio de la enfermedad		
IIIA	52,9%	52,7%
IIIB	44,5%	45,1%
IV (metastásico)	0,8%	0,0%
Histología tumoral		
Escamosa	47,1%	43,0%
No escamosa	52,9%	57,0%
Expresión de PD-L1		
< 25%	39,2%	44,3%
≥ 25%	24,2%	18,6%
Desconocida	36,6%	37,1%

5 El análisis *por intención de tratar* es un análisis de los participantes en un ensayo clínico basado en el grupo al que se han asignado inicialmente y no en el tratamiento recibido finalmente. Incluye a todos los pacientes que han sido inicialmente asignados a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento y/o seguimiento (pudiendo, incluso, haber cambiado de tratamiento durante el estudio). Este tipo de análisis se suele usar para evaluar la eficacia de un tratamiento nuevo, dado que refleja la situación de la práctica clínica real: no todos los participantes cumplen el tratamiento y los médicos suelen cambiar los tratamientos en función de los cambios del estado del paciente.

Continúa en la página siguiente →

Quimioterapia previa a la definitiva		
Neo-adyuvante o de inducción	25,8%	28,7%
Respuesta a la quimioterapia		
Respuesta completa (RC)	1,9%	3,0%
Respuesta parcial (RP)	48,7%	46,8%

VARIABLES PRIMARIAS

Supervivencia global (SG) (meses, mediana) (IC _{95%})	No alcanzada (34,7-NA) (número de muertes: 183; 38%)	28,7 (22,9-NA) (número de muertes: 116; 49%)
	HR: 0,68 (IC _{95%} 0,53-0,87); p<0,0001*	
Supervivencia libre de progresión (SLP) (meses, mediana) (IC _{95%})	17,2 (13,1-23,9) (pacientes con progresión confirmada: 243; 51%)	5,6 (4,6-7,7) (pacientes con progresión confirmada: 173; 73%)
	HR: 0,51 (IC _{95%} 0,41-0,63); p<0,0001*	

VARIABLES SECUNDARIAS

Tiempo hasta la segunda progresión (SLP2) (mediana, meses) (IC _{95%})	28,3 (25,1-34,7)	17,1 (14,5-20,7)
	HR: 0,58 (IC _{95%} 0,46-0,73); p<0,0001*	
SLP a los 12 meses (%; IC _{95%})	55,7% (50,9-60,2)	34,4% (28,2-40,7)
SLP a los 18 meses (%; IC _{95%})	49,5% (44,6-54,2)	26,7% (20,9-32,9)
SG a los 24 meses (%; IC _{95%})	66,3% (61,7-70,4)	55,6% (48,9-61,8)
Tasa de respuesta objetiva (% pacientes, N)	28,4% (126/443) Respuesta completa: 1,4% Respuesta parcial: 27,1%	16,0% (34/213) Respuesta completa: 0,5% Respuesta parcial: 15,5%
Duración de la respuesta (mediana, meses) – datos no maduros	NA	13,8
Aparición de nuevas lesiones (frecuencia en %)	20,4% (metástasis cerebrales: 5,5%)	32,1% (metástasis cerebrales: 11%)
Tiempo hasta la primera terapia posterior o muerte (mediana, meses)	21,0 (16,6-25,5)	10,4 (8,3-12,5)

NA: no alcanzada.

Las mejoras significativas en SLP y SG en pacientes tratados con durvalumab fueron consistentes en todos los subgrupos predefinidos de pacientes y, así, independiente de factores como raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología del tumor. Parece que el beneficio en SLP fue mayor en pacientes que nunca fumaron (HR: 0,29; IC_{95%} 0,15-0,57) frente a los fumadores (HR: 0,59; IC_{95%} 0,47-0,73), y también en pacientes más jóvenes de <65 años (HR: 0,43; IC_{95%} 0,32-0,57) en comparación con pacientes mayores (HR: 0,74; IC_{95%} 0,54-1,01).

Adicionalmente, se realizó un análisis post-hoc retrospectivo –por comité

central independiente– para evaluar la eficacia en los subgrupos definidos por expresión tumoral del marcador PD-L1 (disponible para 451 pacientes, de los cuales 303 tenían una expresión de PD-L1≥ 1%), incluyendo los datos de aquellos pacientes para los que no se pudo determinar el estado PD-L1. El beneficio significativo en términos de SLP fue independiente del nivel de expresión de PD-L1 antes de la quimiorradiación, aunque el tamaño del efecto fue considerablemente menor en pacientes con expresión de PD-L1< 1% (10,7 meses vs. 5,6 meses con placebo; HR: 0,73; IC_{95%} 0,48-1,11) que en pacientes con PD-L1≥ 1% (17,8 meses vs. 5,6 meses con placebo; HR: 0,46; IC_{95%} 0,33-0,64). Los datos de SG

en función de la expresión de PD-L1 confirman que durvalumab no mejora la supervivencia respecto a placebo en pacientes con PD-L1 <1% (HR: 1,36; IC_{95%} 0,79-2,34).

La evaluación de autorización europea (EPAR) del medicamento también consideró los resultados de dos estudios de soporte (estudio ATLANTIC y estudio 1108), que incluyeron pacientes con CPNM metastásico. En general, los datos revelan que la eficacia es considerablemente menor en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1< 25% en comparación con el subgrupo de pacientes con PD-L1≥ 25%, aunque tales resultados deben interpretarse con precaución, pues la población de

pacientes y las variables medidas eran diferentes, y el diseño no comparativo.

En cuanto a la percepción de los pacientes respecto a síntomas, funcionalidad y calidad de vida relacionada con la salud, los resultados obtenidos en el ensayo PACIFIC (Hui *et al.*, 2019) a través los cuestionarios validados EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 (este último es un módulo específico para el cáncer de pulmón) revelan que durvalumab no afecta negativamente a los resultados comunicados por los pacientes en comparación con placebo. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones hasta el mes 12 ni en la proporción de pacientes que completó los cuestionarios durante el estudio.

Por último, con respecto a la **seguridad clínica** de durvalumab, los datos principales también derivan del estudio pivotal PACIFIC, donde un total de

475 pacientes recibieron el fármaco con una duración media de 44 semanas (11 meses). El perfil toxicológico del fármaco es importante, pero manejable clínicamente en términos generales. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con fármaco que en aquellos que recibían placebo (68% vs. 53%, que fueron de grado 3-4 en el 8,4% y 3,4% de pacientes), la mayoría en los 3 meses tras el inicio. El abandono del tratamiento por toxicidad se produjo en el 10% de pacientes tratados con durvalumab (vs. 3,4% con placebo), pero solo 7 muertes se asociaron a la toxicidad del mismo (1,5% vs. 1,3%).

Por su frecuencia, destacan las siguientes reacciones adversas: tos (35% vs. 25% con placebo), neumonitis o neumonitis por radiación (34% vs. 25%), fatiga (24% vs. 21%), disnea

(22% vs. 24%) y diarrea (18% vs. 19%); también tuvieron una incidencia de >10% con durvalumab otras reacciones adversas como pirexia, pérdida de apetito, náuseas, neumonía, artralgia, infecciones del tracto respiratorio superior y erupción y prurito inmunomediados, entre otras. Por su gravedad (grado 3-4), destacó la incidencia de neumonía (4,4% vs. 4,3%), que junto a la neumonitis fueron los principales motivos de seguridad para la suspensión del fármaco. Cabe destacar que se notificó un importante número de eventos adversos inmunorrelacionados (24% vs. 8% con placebo), en algunos casos de grado 3-4 (3,4% vs. 2,6%). No obstante, el número de casos positivos de anticuerpos anti-durvalumab fue muy limitado (19 vs. 10 con placebo) y sin efecto clínicamente relevante sobre la seguridad.

Aspectos innovadores

Durvalumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1k que se une selectivamente a la proteína ligando 1 del receptor de muerte programada (PD-L1), expresada en células tumorales e inflamatorias, y bloquea la interacción con sus receptores de membrana PD1 (expresado en la superficie de linfocitos T efectoras) y CD80 (en células dendríticas, células B y células presentadoras de antígenos, entre otras). De esa forma, potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T, sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Se diferencia de otros anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1, como nivolumab y pembrolizumab (que se dirigen contra el receptor PD-1), en que al bloquear solo PD-L1 se conserva la interacción de PD-L2 con PD-1 y esta es una ventaja potencial que puede minimizar la autoinmunidad. Durvalumab continúa, por tanto, la vía mecánica inaugurada por atezolizumab (anti-PD-L1) en el tratamiento de CPNM. A diferencia con atezolizumab y nivolumab, no ha recibido aún aprobación en carcinoma no microcítico metastásico.

La eficacia clínica del fármaco en su indicación autorizada fue adecuadamente contrastada en el ensayo pivotal de fase 3 PACIFIC (N= 713), un amplio estudio aleatorizado, multicéntrico, doblemente ciego y controlado por placebo. En pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e inoperable que no habían progresado después de al menos 2 ciclos de tratamiento

de quimioterapia basada en platino y radioterapia concurrente, durvalumab demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP –según revisión central independiente– de casi 12 meses en comparación con placebo (mediana de 17,2 vs. 5,6 meses), lo que implica una reducción del riesgo de progresión del 49%. En el brazo experimental, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado tras un seguimiento de 25 meses (vs. 28,7 meses con placebo), estimándose una reducción del riesgo de muerte del 32%; la tasa de SG a los 24 meses fue también significativamente mayor que con placebo (66% vs. 56%).

Las variables secundarias respaldan los resultados de supervivencia, destacando, por ejemplo, valores de tasas de respuesta objetiva del 28% (vs. 16% con placebo) y una mediana del tiempo hasta la primera terapia posterior o muerte de 21,0 meses (vs. 10,4 meses con placebo). De forma interesante,

los distintos análisis por subgrupos demuestran que la eficacia de durvalumab es independiente de factores como raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología del tumor. Incluso, un análisis retrospectivo de los datos evidenció que la eficacia superior a placebo es independiente del nivel de expresión de PD-L1 en términos de SLP, pero considerablemente menor en pacientes con niveles de PD-L1 < 1% que en aquellos con PD-L1 ≥ 1% (mediana de SLP de 10,7 meses y 17,8 meses, respectivamente, vs. 5,6 meses con placebo), no pudiéndose confirmar el beneficio en SG en estos últimos.

El perfil toxicológico de durvalumab, aunque importante (toxicidad superior a placebo), es clínicamente manejable y está en línea con lo esperado a la vista de la seguridad clínica mostrada por otros inhibidores de PD-L1, como atezolizumab (Cuéllar, 2018). Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan la tos (35%), neumonitis o neumonitis por radiación (34%), fatiga (24%) y disnea (22%); también se describió alta incidencia de pirexia, neumonía, prurito y alteraciones tiroideas. La tasa de eventos de grado 3-4 relacionados con el fármaco fue del 8%, destacando por su gravedad los casos de neumonía.

Conviene recordar que los eventos adversos clínicamente más relevantes de los inhibidores de PD-1/PD-L1 son quizá aquellos específicamente relacionados con mecanismos inmunológicos, que suelen aparecer de forma temprana (en los primeros 3 meses de tratamiento) pero también pueden manifestarse como toxicidad tardía; en caso de que aparezcan, especialmente si la gravedad es moderada-grave, será necesario suspender temporal o definitivamente el fármaco y administrar inmunosupresores (corticosteroides). Una revisión sistemática y análisis conjunto de datos de casi 6.000 pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)

y con anti-PD-L1 (atezolizumab) para el CPNM sugirió que no hay diferencias significativas en la tasa global de eventos adversos –ni en la incidencia de los principales efectos tóxicos– entre ambos tipos de fármacos. En cambio, los eventos adversos relacionados con la inmunidad parecen ser algo más frecuentes globalmente para los agentes anti-PD-1 que para los anti-PD-L1 (16 vs 11%; $p=0,004$), aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para los más comunes, con la única excepción de la neumonitis (4,0 vs 2,0%; $p=0,01$) (Gordon *et al.*, 2017).

El posicionamiento de durvalumab en el tratamiento del CPNM avanzado no operable requiere tener en cuenta que no hay opciones de tratamiento estándar para pacientes que han completado los ciclos de quimiorradiación con intención curativa, tras la cual se suele proceder con un periodo de seguimiento clínico activo sin farmacoterapia⁶. Por tratarse de una necesidad médica no cubierta, y habida cuenta de que la mayoría (~65%) de los pacientes recaen relativamente rápido (<12 meses; mediana de SLP de 8 meses) y tienen mal pronóstico (tasa de supervivencia a los 5 años del ~15%), los resultados aquí comentados se consideran clínicamente relevantes.

De hecho, una de las principales guías clínicas –la del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)– ya establece que el tratamiento de durvalumab debe ser considerado durante 1 año en pacientes con CPNM avanzado que cumplan los requisitos (sin progresión tras quimiorradioterapia radical y buen estado funcional). No obstante, la limitación de los datos de eficacia en periodos más allá de los 12 meses de tratamiento con durvalumab impide concluir sobre el balance beneficio-riesgo en periodos más largos que podrían ser factibles a la vista de los resultados de mediana de SLP (> 17 meses). Además, hasta el momento no se han identificado definitivamente biomarcadores que permitan selec-

cionar el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento, si bien en aquellos con expresión de PD-L1 por debajo del 1% no pudo establecerse de manera inequívoca y han sido excluidos de la indicación, lo cual parece razonable si se valora el mecanismo de acción del fármaco.

En definitiva, el IPT (AEMPS, 2020) sitúa a durvalumab como opción de tratamiento preferente frente al seguimiento clínico activo como terapia de consolidación en pacientes que no progresan y sin toxicidades acumulativas tras tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia (al menos dos ciclos). Aunque no aporta innovación en términos de mecanismo de acción ni representa una opción curativa, los beneficios en supervivencia sin progresión tumoral con durvalumab son notables.

6 Por ello, se acepta que el ensayo clínico pivotal no haya empleado un comparador activo.

Valoración

Durvalumab

▼ **Imfinzi®** (AstraZeneca)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XC28. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. Anticuerpos monoclonales.

Indicaciones autorizadas: tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no reseccable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Nivolumab	Opdivo	Bristol Myers Squibb	2016
Pembrolizumab	Keytruda	Merck Sharp Dohme	2016
Atezolizumab	Tecentriq	Roche	2018

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. IPT, 01/2020. V1. 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_1-2020-durvalumab-Imfinzi.pdf?x61259

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al.

Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697

Cerezo Lajas A, de Miguel Díez J. Terapéutica farmacológica del cáncer

de pulmón. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017; p. 381-94.

Cuéllar Rodríguez S. Antineoplásicos activos sobre señalización celular.

En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 79-119.

Cuéllar Rodríguez S. Atezolizumab (Tecentriq®) en carcinoma urotelial

y cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med* 2018; 42(413): 431-37.

Cuéllar Rodríguez S. Cáncer de pulmón. *Panorama Actual Med* 2015;

39(385): 553-71.

Cuéllar Rodríguez S. Productos biológicos utilizados en enfermedades

neoplásicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 121-175.

European Medicines Agency (EMA). Imfinzi®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/548232/2018. 2018. Disponible

en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Gordon R, Kasler MK, Stasi K, Shames Y, Errante M, Ciccolini K et al.

Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management. *Clin J Oncol Nurs*. 2017; 21(2 Suppl): 45-52. DOI: 10.1188/17.CJON.S2.45-52.

Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S et al.

Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(12): 1670-80. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30519-4.

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2019; 2019.

Organización Mundial de la Salud (OMS). GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2018. Disponible

en: <http://gco.iarc.fr/> (accedido a 14 de febrero de 2020).