

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-393/V1/10102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en estadio limitado (CPM-EL) cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 10 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Durvalumab (Imfinzi®)	2
Farmacología	3
Eficacia	3
Diseño del estudio ADRIATIC	3
Resultados del estudio ADRIATIC	5
Seguridad	6
EA de especial interés	7
Discusión	8
Conclusión	9
Grupo de expertos	10
Anexo	11
Referencias	13

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas para 2025 son de 34.506 nuevos casos (23.442 en varones y 11.604 en mujeres). En 2023 se notificaron 22.827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.582 en varones y 6.245 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo (4). Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición al radón residencial, seguido de la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como el asbesto (4–6).



En función de su histología, el CP se clasifica principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa aproximadamente el 85% de los casos, y el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) (15% de los casos, aproximadamente) (7,8).

El CPM es un carcinoma neuroendocrino de alto grado (8). Se trata de un tumor sólido agresivo, caracterizado por una alta velocidad de duplicación, una alta fracción de crecimiento y una diseminación temprana. Presenta la mayor concentración de células tumorales circulantes entre todos los tumores sólidos (9,10). El CPM está altamente asociado al hábito tabáquico, siendo la proporción de pacientes que no han fumado nunca de entre el 2 y el 8%, aproximadamente (9,11). De todos los tumores pulmonares, el CPM es el de peor pronóstico. Si bien este tumor presenta una elevada tasa de respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto, por lo que este tipo histológico presenta una elevada mortalidad (12).

El CPM se puede clasificar de acuerdo con el sistema de estadificación TNM (*tumour-node-metastasis*) y de acuerdo con el sistema VALSG (*Veterans Affairs Study Group*). El CPM en estadio limitado (CPM-EL) se corresponde con los estadios TNM I a III y comprende aquellos tumores que pueden ser abarcados en un único campo de irradiación, estando confinados a un hemitórax y ganglios linfáticos regionales. Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPM se diagnostican en estadio limitado. El CPM en estadio extendido (CPM-EE) se diagnostica en aproximadamente el 70% de los pacientes con CPM e incluye aquellos tumores que se extienden más allá de un único campo de irradiación o enfermedad metastásica a distancia (estadio TNM IV). En promedio, la mediana de supervivencia es menor a 24 meses para pacientes con CPM-EL y de aproximadamente 12 meses para pacientes con CPM-EE (9,13).

La resección quirúrgica es el estándar de tratamiento para los pacientes con CPM-EL en estadios TNM I a IIA (aproximadamente el 4% de los pacientes con CPM). Las principales guías de práctica clínica recomiendan también tratamiento adyuvante de combinación con cisplatino y etopósido, con o sin radioterapia. Para aquellos pacientes no candidatos a cirugía, se puede considerar la radioterapia ablativa estereotáctica o el tratamiento que reciben los pacientes en estadios TNM IIB a IIIC. El estándar de tratamiento para los pacientes con CPM-EL en estadios TNM IIB a IIIC, es la quimiorradioterapia concurrente (QRTc), pudiendo ser considerada también la quimiorradioterapia secuencial (QRTs) en pacientes con peor estado funcional (PS 3-4). Además, teniendo en cuenta la elevada frecuencia con la que el CPM produce metástasis cerebrales, las guías de práctica clínica recomiendan la irradiación craneal profiláctica (PCI, por sus siglas en inglés) tras la QRTc en pacientes con respuesta tumoral confirmada y sin contraindicaciones para este procedimiento) (11,13,14).

En la actualidad, el único tratamiento sistémico autorizado para los pacientes con CPM-EL que han completado la QRT es durvalumab (15).

Durvalumab (Imfinzi®)

Durvalumab (Imfinzi®) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPM-EL cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. Cuenta además con otra indicación en CPM-EE que no es objeto de este IPT, así como con indicaciones en otros tipos de cáncer: CPNM, cáncer de vías biliares, carcinoma hepatocelular y cáncer de endometrio (15).

Se presenta en forma de concentrado estéril para solución para perfusión con 50 mg/ml de durvalumab. La dosis recomendada de durvalumab en monoterapia para pacientes con CPM-EL es de 1500 mg cada 4 semanas. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg. No se recomienda escalado o reducción de la dosis. Puede ser necesario suspender o interrumpir el tratamiento de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individuales. La duración del tratamiento es hasta progresión de la enfermedad, toxicidad

inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer (15).

Farmacología

La expresión del ligando-1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1) es una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario. PD-L1 puede ser inducido por señales inflamatorias (por ejemplo, el IFN-gamma) y puede ser expresado tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células T, así como la producción de citocinas (15).

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 (B7.1). Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T (15).

Eficacia

La eficacia y seguridad de durvalumab en pacientes con CPM-EL que no habían presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino se evaluaron en el estudio ADRIATIC (NCT03703297, EudraCT number: 2018-000867-10). Éste consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y comparado con placebo, de tres brazos: durvalumab en monoterapia, durvalumab en combinación con tremelimumab y placebo (9,16).

Diseño del estudio ADRIATIC

Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían ser mayores de edad (≥ 18 años) y presentar CPM-EL (estadios I a III, según la 8ª edición del AJCC), confirmado mediante histología o citología. Los pacientes en estadios I o II tenían que ser clínicamente inoperables de acuerdo con el criterio del investigador. Los pacientes debían haber completado 4 ciclos de quimiorradioterapia concurrente definitiva basada en platino con etopósido (60-66 Gy una vez al día durante 6 semanas o 45 Gy dos veces al día durante 3 semanas) en un periodo de 1 a 42 días previo a la primera dosis del tratamiento del ensayo. Los pacientes debían haber presentado respuesta completa (RC), parcial (RP) o enfermedad estable y no haber presentado progresión tras la quimiorradioterapia concurrente. La PCI podía administrarse según el criterio del investigador después de la quimiorradioterapia y en un periodo de 1 a 42 días previo a la primera dosis del tratamiento del ensayo. Los pacientes debían tener un estado funcional OMS/ECOG de 0 o 1 en el momento del reclutamiento y función adecuada de órganos y de médula ósea, independientemente de transfusiones, infusiones o apoyo con factores de crecimiento durante al menos 14 días antes de la evaluación.

Se excluyeron del ensayo pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa, documentada en los 5 años anteriores al inicio del ensayo; antecedentes de trasplante alogénico, antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; antecedentes de neumonitis de Grado ≥ 2 , tuberculosis activa, hepatitis B o C o infección por VIH, así como pacientes con enfermedad pulmonar intersticial activa. También se excluyeron pacientes con histología mixta de CPM y CPNM. Además, se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales o compresión de la médula espinal y aquellos con antecedentes de carcinomatosis leptomeningea y otras neoplasias primarias (excepto las tratadas con intención curativa y sin muestras de enfermedad activa en ≥ 5 años, cáncer de piel no melanoma, lentigo maligno o carcinoma in situ adecuadamente tratados y sin evidencia de enfermedad). Los pacientes con toxicidad de grado ≥ 2 no resuelta, derivada de la QRTc previa, excepto alopecia o vitíligo, también fueron excluidos. Tampoco se permitió la exposición previa a tratamientos inmunomediados, incluyendo otros anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-PD-L2 (y excluyendo las vacunas terapéuticas contra el cáncer), así como el tratamiento concurrente con quimioterapia,

productos en investigación, biológicos o terapia hormonal contra el cáncer. La lista completa de criterios de inclusión y exclusión puede consultarse en el protocolo del estudio, disponible como material suplementario del artículo de Cheng et al. (16).

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 para recibir:

- Grupo 1 (D: durvalumab en monoterapia): durvalumab 1500 mg + placebo de tremelimumab cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas.
- Grupo 2 (placebo): placebo de durvalumab + placebo de tremelimumab cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de placebo de durvalumab cada 4 semanas.
- Grupo 3 (D+T: durvalumab + tremelimumab): durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas.

Una vez que 600 pacientes en total fueron aleatorizados en los 3 grupos, los 130 pacientes siguientes fueron aleatorizados únicamente entre los grupos 1 y 2, en proporción 1:1.

La aleatorización se estratificó por estadio (I/II frente a III) y realización de PCI (sí frente a no). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. No se permitió el entrecruzamiento (*crossover*) entre los brazos de tratamiento. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante las primeras 72 semanas, luego, cada 12 semanas hasta las 96 semanas y, posteriormente, cada 24 semanas.

Las dos variables principales del ensayo fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) para la comparación de durvalumab frente a placebo.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), tasas de SLP a los 18 y 24 meses, tiempo hasta metástasis a distancia o muerte (TTDM), tasas de SG a los 24 y 36 meses y SLP con el tratamiento posterior a la progresión (SLP2) de durvalumab frente a placebo. También como variables secundarias se incluyeron las comparaciones entre durvalumab + tremelimumab y placebo para todas estas variables (incluyendo SG y SLP), así como las comparaciones entre durvalumab + tremelimumab y durvalumab monoterapia para la SLP, SG y TRO. La SLP y la TRO se evaluaron mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés) conforme a los criterios RECIST v1.1. Además, se evaluaron los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13.

El análisis principal para la SLP se planificó para cuando se produjese uno de los siguientes hitos, el que ocurriese antes: cuando se hubieran producido aproximadamente 370 eventos entre los grupos durvalumab monoterapia y placebo (70,6% de madurez), aproximadamente 36 meses tras la aleatorización del último paciente o para el momento del segundo análisis intermedio para la SG (si éste demostraba significación estadística). Se planificó un análisis intermedio para la SLP cuando ocurriesen aproximadamente 308 eventos entre los grupos durvalumab y placebo. El análisis principal de la SG se llevó a cabo cuando ocurrieron aproximadamente 348 eventos (66,4% de madurez) entre los brazos de durvalumab monoterapia y placebo. Se planificaron los siguientes análisis intermedios para la SG: uno en el momento del análisis intermedio para la SLP, otro cuando se produjesen aproximadamente 299 fallecimientos (madurez del 46,2%). Para controlar el error de tipo I entre los análisis intermedios y finales, tanto con la SLP como con la SG, se utilizó la función de gasto alfa de Lan-DeMets (17). El nivel de significación del análisis final se ajustó utilizando un método generalizado Haybittle-Peto, teniendo en cuenta el alfa consumido en los análisis intermedios para garantizar el control global del error estadístico (9).

Se realizó un análisis jerárquico y se controló el error de tipo I bilateral al 5% para las dos variables principales (SLP y SG para la comparación de durvalumab vs. placebo), repartiendo un 0,5% para la SLP y un 4,5% para la SG. Si se alcanzaba la significación estadística en alguno de los análisis de SLP o SG, el alfa podía reciclarse para la otra variable principal. Si se alcanzaba la significación estadística para las dos variables principales, posteriormente se evaluaría la SG con alfa del

5% para la comparación de durvalumab + tremelimumab vs. placebo y, si esta comparación producía resultados significativos, se pasaría a analizar la SLP de esta misma comparación, con alfa del 5% (figura A1, anexo) (9).

Además, para la SG y la SLP, se planificó un análisis de subgrupos en función de estadio TNM (I/II vs. III), estado de recepción de PCI (sí vs. no), tiempo desde el final de la QRTc (<14 días, 14-28 días y ≥28 días), tiempo desde la última dosis de RT (<28 días, 28-56 días, 56-84 días y ≥84 días), compuesto de platino recibido previamente (carboplatino vs. cisplatino), régimen de RT previo (1 vez al día vs. 2), respuesta a la QRTc (RC, RP o enfermedad estable), sexo (masculino vs. femenino), edad (<65 vs. ≥65 años), estado de PD-L1 (≥1% vs. <1%), hábito tabáquico (fumador actual o exfumador vs. nunca fumador), raza o etnia (blanco, negro/afroamericano, asiático u otras), región geográfica (Asia, Europa y Sudamérica/Norteamérica) y estado funcional OMS/ECOG (0 vs. 1).

Resultados del estudio ADRIATIC

Se aleatorizaron un total de 730 pacientes con CPM-EL (estadio I a III, según la 8ª edición del AJCC): 264 a durvalumab en monoterapia, 266 a placebo y 200 a durvalumab + tremelimumab. Hubo 2 pacientes que no llegaron a recibir tratamiento: uno del grupo durvalumab monoterapia y otro del grupo placebo. Dado que la indicación autorizada es la de durvalumab en monoterapia, se resumen únicamente los resultados de la comparación de durvalumab en monoterapia con respecto a placebo.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los grupos del ensayo. Las características demográficas y basales de la enfermedad de los grupos de durvalumab y de placebo fueron las siguientes: hombres (69,1%), edad ≥ 65 años (39,2%), blancos (50,4%), negros o afroamericanos (0,8%), asiáticos (47,5%), otros (1,3%), hispanos o latinos (4,2%), fumadores actuales (22,3%), exfumadores (68,5%), no fumadores (9,2%), OMS/ECOG PS 0 (48,7%), OMS/ECOG PS 1 (51,3%), estadio I (3,6%), estadio II (9,1%), estadio III (87,4%).

Antes de la aleatorización, todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (el 66,2% recibieron cisplatino + etopósido y el 33,8% carboplatino + etopósido); el 72,1% de los pacientes recibieron radioterapia una vez al día (de los cuales el 92,4% recibieron de 60 a 66 Gy cada día); el 27,9% recibieron radioterapia dos veces al día (de los cuales el 96,6% recibieron 45 Gy dos veces al día) y el 53,8% de los pacientes recibieron PCI. La respuesta a la quimiorradioterapia fue la siguiente: respuesta completa (12,3%), respuesta parcial (73,8%), enfermedad estable (14,0%).

Con una mediana de seguimiento de 30,75 meses en el brazo D y 28,63 meses en el brazo placebo, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en términos de SG, con medianas de 55,9 meses (IC 95%: 37,3 a NA) con durvalumab frente a 33,4 meses (IC 95%: 25,5 a 39,9) con placebo y un HR = 0,73 (IC 95%: 0,569 a 0,928; p=0,01042) (figura A2, anexo).

Las medianas de SLP fueron de 16,6 meses en el grupo durvalumab (IC 95%: 10,2 a 28,2) frente a 9,2 meses en el grupo placebo (IC 95%: 7,4 a 12,9), con un HR=0,76 (IC 95%: 0,66 a 0,950; p=0,01608) (figura A3, anexo).

La TRO (confirmada) fue del 25,7% (IC 95%: 19,4 a 32,9) y el 26,0% (IC 95%: 19,6 a 33,3) en los brazos durvalumab y placebo, respectivamente, con una diferencia de proporciones de 0,0 (IC: 95%: -9,3 a 9,1). Obtuvieron RC el 2,9% y 1,8% de los pacientes, respectivamente, y RP el 22,9% y 24,3%. Las medianas de duración de la respuesta (DR) fueron de 33,0 (IC 95%: 22,4 a NA) y 27,7 meses (IC 95%: 9,6 a NA) (9).

La mediana del TTDM fue de 37,3 meses (IC 95%: 23,0 a NA) en el grupo durvalumab y 17,6 meses (IC 95%: 12,9 a NA) en el grupo placebo (HR=0,79; IC 95%: 0,611 a 1,028). La mediana de SLP2 no se alcanzó en el grupo durvalumab y fue de 37,6 meses en el grupo placebo (HR=0,66; IC 95%: 0,495 a 0,880).

Los cuestionarios de calidad de vida no detectaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos durvalumab y placebo (9).

Los resultados del análisis de subgrupos para la SG y SLP fueron en general consistentes con los resultados del análisis principal. Sin embargo, en determinados subgrupos se observaron diferencias que deben interpretarse con cautela, ya que el elevado número de subgrupos analizados, el tamaño reducido de algunos de ellos, así como la ausencia de estrategias de control de la multiplicidad, limitan la validez confirmatoria de estos resultados, por lo que se consideran únicamente de carácter exploratorio:

- Pacientes para los que habían transcurrido ≥ 84 días desde la última dosis de RT hasta la aleatorización: El HR para la SG de este subgrupo fue de 1,02 (IC 95%: 0,578 a 1,750). Para la SLP, el HR fue de 1,18 (IC 95%: 0,698 a 1,962). Se debe tener en cuenta el reducido tamaño de este subgrupo, con 46 pacientes en el grupo durvalumab (21 eventos de SG y 25 de SLP) y 62 en el grupo placebo (32 eventos de SG y 35 de SLP).
- Pacientes con PS 1 basal: El HR para la SG de este subgrupo fue de 0,94 (IC 95%: 0,673 a 1,311), frente a 0,55 (IC 95%: 0,382 a 0,792) para los pacientes con PS 0. Las curvas de Kaplan Meier de SG comienzan a separarse a partir de los 33 meses para los pacientes con PS 1, mientras que en los pacientes con PS 0, la separación se observa desde el tercer mes aproximadamente. Para la SLP, el HR fue de 0,91 (IC 95%: 0,671 a 1,235) para los pacientes con PS 1 frente a 0,64 (IC 95%: 0,460 a 0,896) para los pacientes con PS 0. Se debe tener en cuenta que el estado funcional es una variable dinámica que puede cambiar durante el tratamiento y que un PS basal más alto al inicio del estudio ADRIATIC puede ser también debido a toxicidad no resuelta de la quimiorradiación que los pacientes habían recibido previamente.
- Pacientes de raza asiática (sólo para la SLP): El HR de SLP para este subgrupo fue de 0,91 (IC 95%: 0,658 a 1,259). En términos de SG, los resultados de este subgrupo son consistentes con el análisis principal, con un HR de 0,72 (IC 95%: 0,495 a 1,041).
- Pacientes con estadio TNM I/II definido en base a IVRS (Interactive Voice Response System): El HR para la SG fue de 1,02 (IC 95%: 0,482 a 2,158). Se debe tener en cuenta que el tamaño de este subgrupo es muy reducido (36 pacientes en el grupo durvalumab y 37 en el grupo placebo) y el número de eventos también es pequeño (14 eventos por grupo de tratamiento). Para la SLP, el HR fue de 0,81 (IC 95%: 0,423 a 1,540). Adicionalmente, se debe considerar que los resultados de este subgrupo difieren en función de la medición del estadio clínico por el criterio eCRF (*electronic case report form*), que se considera más preciso que el IVRS, siendo el HR para la SG de 0,92 (0,40 a 2,11) y para la SLP de 0,71 (0,35 a 1,42).

Los análisis de sensibilidad produjeron resultados consistentes con el análisis principal (9).

Seguridad

Los datos de seguridad de durvalumab en esta indicación proceden del análisis intermedio del estudio ADRIATIC, cuyo diseño se ha descrito previamente.

La mediana de duración del tratamiento en el estudio ADRIATIC fue de 40,00 semanas (IC 95%: 4,0 a 108,0) en el grupo durvalumab y 35,86 semanas (IC 95%: 4,0 a 108,1) en el grupo placebo.

El 94,3% de los pacientes del grupo durvalumab y el 88,3% de los pacientes del grupo placebo presentaron algún EA. presentaron EA relacionados con el tratamiento con durvalumab/placebo el 67,2% de los pacientes del grupo durvalumab y el 48,7% de los pacientes del grupo placebo.

Los EA más frecuentes fueron neumonitis por radiación (22,9% vs. 23,4% en los grupos durvalumab vs. placebo, respectivamente), disminución del apetito (16,8% vs. 12,8%), hipotiroidismo (16,0% vs. 3,8%), tos (15,3% vs. 12,1%), cefalea (9,2% vs. 13,2%) y fatiga (12,2% vs. 12,8%). Los EA comunes que se reportaron con mayor frecuencia en el grupo durvalumab en comparación con placebo (diferencia $\geq 5\%$) fueron hipotiroidismo (16,0% vs. 3,8%, respectivamente), prurito (13,0% vs. 7,2%) e hipertiroidismo (10,3% vs. 1,5%).

Se reportaron EA de grado 3 o 4 en el 24,4% de los pacientes del grupo durvalumab y el 24,2% de los pacientes del grupo placebo. Presentaron EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento con durvalumab/placebo el 8,8% de los pacientes del grupo durvalumab y el 6,0% de los pacientes del grupo placebo.

Se produjeron EA graves en el 29,8% y el 24,2% de los pacientes de los grupos durvalumab y placebo, respectivamente. Se produjeron EA graves relacionados con el tratamiento con durvalumab/placebo en el 12,2% y 6,4% de los pacientes, respectivamente. Los EA graves más frecuentes fueron neumonitis por radiación (5,0% vs. 2,6%), neumonía (4,6% vs. 3,8%) y neumonitis (3,1% vs. 2,3%).

El 2,7% de los pacientes del grupo durvalumab presentaron un EA que llevó al fallecimiento del paciente, frente al 1,9% de los pacientes del grupo placebo. En total, 2 pacientes del grupo durvalumab presentaron un EA relacionado con el tratamiento con durvalumab que conllevó la muerte del paciente (encefalopatía y neumonitis, en un paciente cada uno) (9,16).

Se produjeron EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 16,4% y 10,6% de los pacientes de los grupos durvalumab y placebo, respectivamente. En el 11,5% y 5,7% de los pacientes, respectivamente, se produjeron EA relacionados con el tratamiento con durvalumab/placebo que llevaron a la discontinuación del tratamiento.

Los cambios en parámetros hematológicos o parámetros químicos clínicos de grado 3 o 4 fueron reportados en proporciones similares entre los grupos durvalumab y placebo. Los niveles de TSH por encima o por debajo de los límites de normalidad fueron más frecuentes en el grupo durvalumab. El hipertiroidismo y el hipotiroidismo son riesgos conocidos de durvalumab. Las frecuencias en las que se reportaron estos cambios en el estudio ADRIATIC fueron similares a las observadas con los datos agrupados de durvalumab en monoterapia para distintos tipos tumorales.

EA de especial interés

EA inmunomediados

Se produjeron EA inmunomediados en el 32,1% de los pacientes del grupo durvalumab y el 10,2% de los pacientes del grupo placebo. Se produjeron EA inmunomediados relacionados con el tratamiento con durvalumab/placebo en el 30,2% de los pacientes del grupo durvalumab y el 9,1% de los pacientes del grupo placebo. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo y neumonitis:

- Se reportaron eventos de hipotiroidismo inmunomediado en 36 pacientes (13,7%) del grupo durvalumab y 9 (3,4%) del grupo placebo. Todos los eventos fueron de grado 1 o 2 y todos los pacientes afectados recibieron terapia de reemplazo hormonal.
- Se produjo neumonitis inmunomediada en 31 pacientes (11,8%) del grupo durvalumab y 8 (3,0%) del grupo placebo. Se administraron dosis altas de corticosteroides en 25 y 7 pacientes, respectivamente. Uno de los eventos del grupo durvalumab conllevó la muerte del paciente. En la fecha del corte de datos, la neumonitis se había resuelto en 18 y 3 pacientes, respectivamente.

Neumonitis o neumonitis por radiación

Se reportó en el 38,2% de los pacientes del grupo durvalumab y el 30,2% de los pacientes del grupo placebo. Se reportaron casos de grado 3 o 4 en el 3,1% y el 2,6% de los pacientes, respectivamente.

Reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad

Se reportaron en 4 pacientes del grupo durvalumab (1,5%) y 2 del grupo placebo (0,8%). Todos los casos fueron de grado 1 o 2 y no llevaron a la discontinuación del tratamiento.

Discusión

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPM se diagnostican en estadio limitado. El estándar de tratamiento para estos pacientes es la quimiorradioterapia concurrente basada en platino, cuyas tasas de respuesta en CPM-EL son de aproximadamente el 90%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes progresan posteriormente, con medianas de SLP de entre 10 y 15 meses y medianas de SG de entre 25 y 30 meses (9,13,14,18–20). Hasta la autorización de durvalumab, no había tratamientos sistémicos autorizados para pacientes con CPM-EL que ya habían completado la QRT y el estándar de tratamiento era la vigilancia clínica activa (11,13,14).

La eficacia y seguridad de durvalumab en pacientes con CPM-EL que no han presentado progresión después de recibir QRTc se estudiaron en el estudio ADRIATIC. El diseño de este estudio se considera apropiado. La elección de placebo como comparador es adecuada teniendo en cuenta que, la práctica clínica habitual para los pacientes con CPM-EL que han recibido QRTc es la vigilancia activa, sin que existan otros tratamientos autorizados. Las características demográficas y clínicas de la población del estudio se consideran representativas de la población diana (9).

El estudio ADRIATIC ha demostrado que el tratamiento de durvalumab en monoterapia es superior a placebo tanto en términos de SLP [medianas de 16,6 vs. 9,2 meses; HR=0,76 (IC 95%: 0,66 a 0,95); p=0,016] como en términos de SG [medianas de 55,9 vs. 33,4 meses; HR=0,73 (IC 95%: 0,569 a 0,928); p=0,010]. Estos resultados, además de ser estadísticamente significativos, se consideran clínicamente relevantes. Utilizando el formulario 2a de la escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MCBS, por sus siglas en inglés) con los resultados de SG del análisis intermedio del estudio ADRIATIC, durvalumab en monoterapia obtiene una puntuación de 4, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (21).

El análisis de las variables secundarias no estuvo sometido a control de multiplicidad, a excepción de la SG y SLP para la comparación de durvalumab + tremelimumab con respecto a placebo, por lo que sus resultados se consideran únicamente de carácter exploratorio.

Como se ha recogido en el apartado de eficacia, se han identificado algunos subgrupos de pacientes en los que la magnitud del efecto parece menor que en la población global (ITT). En el subgrupo de pacientes que fueron aleatorizados en el estudio ADRIATIC después de ≥ 84 días desde la última dosis de radioterapia, se llevó a cabo un análisis ad hoc de las características basales de estos pacientes y se observó que, en comparación con la población ITT, había una proporción mayor de pacientes que habían recibido cisplatino (87,0% vs. 66,2%, respectivamente), RT dos veces al día (72,2% vs. 27,9%) y PCI (72,2% vs. 53,8%). Por lo tanto, estos pacientes en general habían recibido un régimen de QRTc más intensivo y es posible que requirieran más tiempo de recuperación, pudiendo perder el momento óptimo para comenzar el tratamiento de consolidación con durvalumab. En este subgrupo, los resultados de SLP y SG del grupo placebo son mejores que los observados en la población ITT, lo que puede explicar en parte el menor efecto observado con durvalumab. Sin embargo, se debe tener en cuenta que se trata de un subgrupo de tamaño reducido, que existe desbalance entre los brazos de tratamiento y que los intervalos de confianza son amplios. Teniendo en cuenta la ausencia de otras opciones de tratamiento en estos pacientes y el alto riesgo de recurrencia, así como las incertidumbres asociadas a este análisis de subgrupos, el tratamiento de consolidación con durvalumab se considera una opción de tratamiento adecuada también para estos pacientes.

El beneficio sobre la SG y SLP del tratamiento con durvalumab en pacientes con CPM-EL se observa independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Las medianas de SG y SLP son mayores en pacientes con tumores con mayor expresión de PD-L1, sin embargo, el beneficio observado en pacientes con PD-L1 <1% se considera clínicamente relevante (9).

En general, aunque el análisis de subgrupos fue preespecificado, el número de subgrupos analizados es considerable, algunos de ellos tienen un tamaño reducido y no estuvo sujeto a estrategias de control de multiplicidad, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución y se consideran exploratorios, no confirmatorios.

Con respecto a la seguridad, el perfil observado en el estudio ADRIATIC es similar al previamente conocido para durvalumab, sin que se hayan identificado nuevas reacciones adversas. Los principales riesgos asociados al tratamiento de consolidación con durvalumab tras QRTc en pacientes con CPM-EL son inmunológicos (principalmente eventos de neumonitis e hipotiroidismo) y relacionados con la radiación previa recibida (neumonitis por radiación) (9).

Conclusión

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPM-EL cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

El estándar de tratamiento actual para pacientes con CPM-EL es la quimiorradioterapia concurrente (QRTc) basada en platino (pudiendo considerarse también la quimiorradioterapia secuencial en pacientes con peor estado funcional), cuyas tasas de respuesta son de aproximadamente el 90%. Sin embargo, a pesar de estas altas tasas de respuesta inicial, la mayoría de los pacientes presentan recaídas tempranas.

El tratamiento con durvalumab en monoterapia en pacientes con CPM-EL que no han presentado progresión tras la QRTc basada en platino ha demostrado mejorar la SG y la SLP de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante, en comparación con placebo. Las medianas de SG fueron de 55,9 meses en el grupo durvalumab y 33,4 meses en el grupo placebo (HR=0,73; IC 95%: 0,569 a 0,928; p=0,010). Las medianas de SLP fueron de 16,6 y 9,2 meses, respectivamente (HR=0,76; IC 95%: 0,66 a 0,95; p=0,016).

En la actualidad, no existen otros tratamientos sistémicos autorizados para pacientes con CPM-EL una vez han completado la QRT, siendo el estándar actual la vigilancia clínica activa.

Por lo tanto, durvalumab en monoterapia es la única opción de tratamiento disponible en la actualidad para pacientes con CPM-EL que no han presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. Teniendo en cuenta la alta tasa de recurrencia de estos pacientes y los resultados clínicamente relevantes demostrados con durvalumab, su uso se considera preferente frente a la vigilancia clínica activa.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Procedimiento de pruebas múltiples para la variable principal y las variables secundarias clave del estudio ADRIATIC.

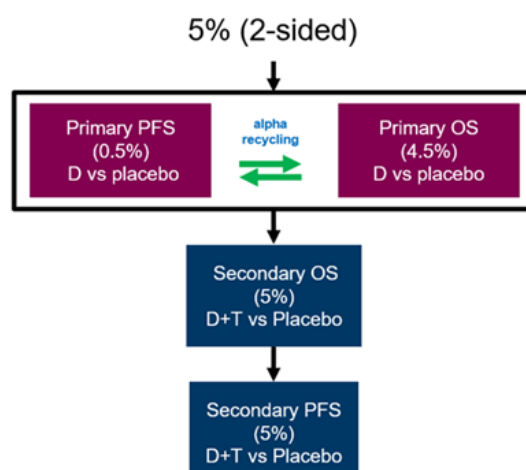


Figura A2. Curvas de Kaplan-Meier para la SG en los brazos durvalumab y placebo del estudio ADRIATIC.

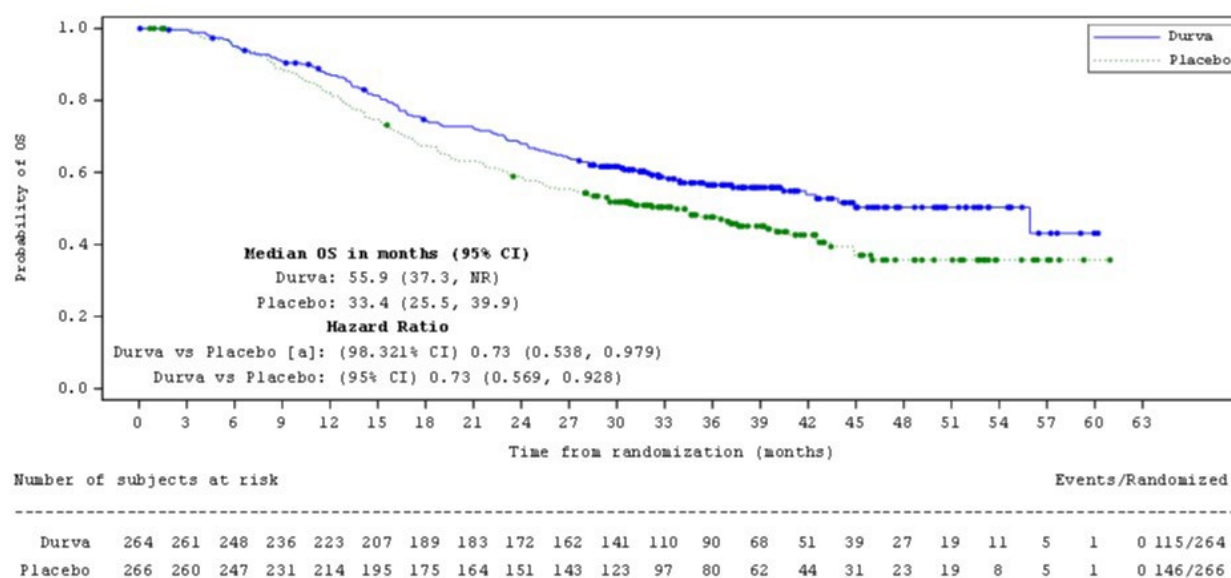
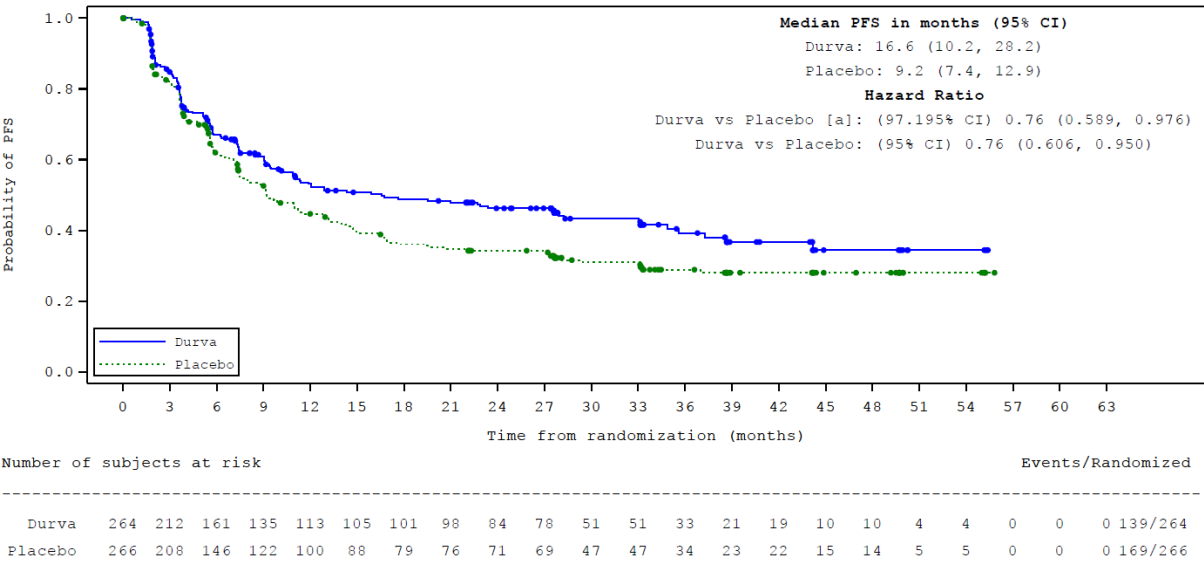


Figura A3. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP en los brazos durvalumab y placebo del estudio ADRIATIC.



Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 9 de marzo de 2022;29(3):1828-39.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. junio de 2012;48(9):1299-311.
6. Mortalidad atribuible a la exposición a radón residencial en España [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04_Mortalidad_radon.pdf
7. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. enero de 2019;21(1):3-17.
8. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 14 de enero de 2021;7(1):3.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Imfinzi. International non-proprietary name: Durvalumab. Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0069 [Internet]. Report No.: EMA/57978/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf
10. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2012;30(5):525-32.
11. Dingemans AMC, Fröh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. julio de 2021;32(7):839-53.
12. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study. *Arch Bronconeumol*. diciembre de 2017;53(12):675-81.
13. García-Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Juan Vidal O, Cruz-Castellanos P, et al. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). *Clin Transl Oncol*. septiembre de 2023;25(9):2679-91.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>
15. FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de junio de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
16. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 9 de octubre de 2024;391(14):1313-27.
17. GORDON LAN KK, DEMETS DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1 de diciembre de 1983;70(3):659-63.
18. Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de agosto de 2024;119(5):1386-90.

19. Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2023;41(13):2394-402.
20. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2017;18(8):1116-25.
21. ESMO-MCBS Scorecard. Durvalumab. ADRIATIC. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=483-1>