

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

IPT, 1/2020. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2020<sup>†</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1). A nivel mundial, se estima que, cada año, se producen alrededor de 2 millones de nuevos casos, provocando cerca de 1,7 millones de muertes anuales. En 2017, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos. En España, el CP es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con una incidencia estimada de 27.351 casos (10,1%), siendo el segundo más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres (2,3).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. La mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en un estadio avanzado y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. Es en estos casos en los que la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento de elección (4-6).

Aproximadamente el 85% de todos los cánceres de pulmón son cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (4), siendo los principales tipos histológicos el adenocarcinoma o carcinoma no escamoso (representa del 35% al 40% de todos los cánceres de pulmón), carcinoma de células escamosas o epidermoide (25% a 30%) y carcinoma de células grandes (10% a 15%) (2,7).

El CPNM en estadio III consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: Estadio IIIA y IIIB. Aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables. La mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable (no reseable), pero son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa. Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadio III, es decir con enfermedad localmente avanzada no subsidiaria de tratamiento quirúrgico (8). El pronóstico del CPNM en estadio III no operable continúa siendo deficiente y las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas.

Las características biológicas de la enfermedad en estadio III localmente avanzada están mal definidas, aunque las características clínicas que se sabe que están asociadas con el pronóstico son principalmente: tamaño del tumor primario, función pulmonar basal, sexo, presencia o ausencia de pérdida de peso significativa.

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la supervivencia global (SG), el incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP), el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (9). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente (10).

El estándar de tratamiento actual en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) y no reseable es la quimiorradiación concurrente con intención curativa, con un esquema de quimioterapia basada en 2-4 ciclos de doblete a base de platino y radioterapia con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fraccionamiento 1,8-2 Gy /diario distribuida en 30-33 sesiones (11-13), 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 (14). Varios estudios aleatorizados han confirmado que la quimioterapia de inducción adicional (antes de la quimiorradiación) o la quimioterapia de consolidación (después de la quimiorradiación) en este contexto no mejoran los resultados clínicos de SG. Si bien la quimiorradiación puede lograr el control inicial de la enfermedad, una gran mayoría de los pacientes progresan. Más del 50% de los pacientes desarrollan metástasis a distancia (11), un tercio de ellas cerebrales (15), y hasta el 40% puede experimentar recurrencia local (16). La mediana de SLP en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 15% (17).

Es frecuente que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo atención psicológica (18), además la incertidumbre de saber si la quimiorradiación proporcionará un beneficio a largo plazo provoca un gran estrés psicológico y ansiedad en los pacientes (19).

### DURVALUMAB (IMFINZI®)

Durvalumab en monoterapia está aprobado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, no reseable, cuyos tumores expresan PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Los pacientes con CPNM localmente avanzado deben ser evaluados para el tratamiento, en base a la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante un test validado.

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

La dosis recomendada de durvalumab es de 10 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 12 meses (20).

No se recomienda escalado o reducción de la dosis. Puede ser necesario suspender o interrumpir la administración, de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de durvalumab en niños y adolescentes menores de 18 años ni en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que no se recomienda en estos grupos de población.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con durvalumab y durante un mínimo de 3 meses tras la última dosis de durvalumab.

### 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 (p. ej., 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

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019.

citotóxica y la proliferación de las células-T, así como la producción de citocinas (20).

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1  $\kappa$  (IgG1 $\kappa$ ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD-1 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 (20).

PD-L1 también se expresa en células T efectoras y estudios recientes han demostrado que los anticuerpos bloqueadores PD-L1 pueden desencadenar la vía de señalización intracelular PD-L1 en células T CD8 + además de su papel en el bloqueo de PD-L1/ PD-1. In vitro, durvalumab se une específicamente a PD-L1, sin reactividad cruzada con otras proteínas transmembrana similares (por ejemplo, PD-L2) (8).

### Eficacia

Los principales datos de eficacia de durvalumab en CPNM localmente avanzado, no reseccable, se basan principalmente en los resultados del estudio Fase III PACIFIC (NCT02125461). Se presentan dos estudios de soporte, realizados en el contexto metastásico: el estudio ATLANTIC (D4191C00003) y el estudio 1108 (MEDI4736-1108). No se llevaron a cabo estudios de dosis-respuesta.

#### *Ensayo fase III, PACIFIC (NCT02125461) (21-24)*

El estudio PACIFIC es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en pacientes con CPNM localmente avanzado, no reseccable que no han progresado después de quimioterapia con platino y radioterapia concurrente. Los pacientes debían haber completado al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino con otro fármaco a elección del investigador (etopósido, vinblastina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed) y finalizar la radioterapia, de forma que la última dosis de radiación debían haberla recibido entre 1 y 42 días antes de la randomización, tenían que tener un estado funcional ECOG de 0 ó 1 tras la quimiorradioterapia para ser aleatorizados y con esperanza de vida de al menos 12 semanas. El 92% de los pacientes habían recibido una dosis total de 54 a 66 Gy de radiación con un V20 (el volumen de parénquima pulmonar que recibe 20 Gy o más) menor del 35%. Se excluyeron del estudio los pacientes que habían presentado progresión tras quimiorradioterapia, los pacientes con exposición previa a algún anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, con ECOG  $\geq$  2, con enfermedad autoinmune documentada activa o previa en los 2 años anteriores al inicio del estudio; pacientes con antecedentes de inmunodeficiencia; con antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves; en situaciones médicas que precisaran inmunosupresión sistémica, excepto dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos ( $\leq$ 10 mg/día de prednisona o equivalente); con tuberculosis activa o infección por el virus de la hepatitis B o C o por el VIH o pacientes que hubieran recibido una vacuna viva atenuada dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio del tratamiento con durvalumab. Los pacientes que lograron y mantuvieron el control de la enfermedad hasta el final del período de tratamiento de 12 meses podían reiniciar el tratamiento con durvalumab si se evidenciaba progresión durante el seguimiento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir 10 mg/kg de durvalumab (n = 476) o placebo (n = 237) en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses o hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión clínica o radiológica confirmada. Las evaluaciones del tumor se realizaron de acuerdo con los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST) versión 1.1 cada 8 semanas en los primeros 12 meses y posteriormente, cada 12 semanas. Los pacientes

podían de forma opcional consentir para la determinación de PDL1 en las muestras del tumor archivadas. Sin embargo, la inclusión no estaba restringida a ningún umbral de expresión PD-L1, los pacientes fueron incluidos en el estudio con independencia de su nivel de expresión tumoral de PD-L1. Cuando se dispuso de muestras de tejido tumoral tomadas antes de la quimiorradioterapia, éstas fueron analizadas de manera retrospectiva para determinar la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) utilizando el test VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. De los 713 pacientes aleatorizados, el 63% de los pacientes proporcionaron una muestra de tejido tumoral de calidad y en cantidad suficiente para determinar la expresión de PD-L1.

La aleatorización se estratificó por género, edad (< 65 años o  $\geq$  65 años) e historia de tabaquismo (fumador actual o previo vs. no fumador).

Las dos variables principales del estudio fueron la SLP y la SG. La SLP fue evaluada por un comité ciego independiente de revisión central (BICR), de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización (que ocurrió hasta 6 semanas después de la quimiorradioterapia) hasta la fecha del primer evento documentado de progresión tumoral o muerte en ausencia de enfermedad progresiva. La SG se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias de eficacia fueron: la SLP a los 12 meses (SLP 12) y a los 18 meses (SLP 18) desde la aleatorización, tasa de respuesta, la duración de la respuesta (DR) y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (todos evaluados por medio de una revisión central independiente ciega) y el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión (SLP2). Otros objetivos fueron la SG a los 24 meses (SG 24), perfil de efectos secundarios (CTCAE, versión 4.03), calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada por los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13, características farmacocinéticas e inmunogenicidad.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los grupos del estudio. Los datos demográficos basales de la población global del estudio fueron los siguientes: mediana de edad 64 años, mayoritariamente varones (70,1%), edad  $\geq$  65 años (45,2%), edad  $\geq$  75 años (7,9%), raza blanca (69,3%), asiáticos (26,9%), otros (4%), fumadores actuales (16,4%), exfumadores (74,6%), no fumadores (9%), estado funcional de la OMS ECOG 0 (48,8%), ECOG 1 (50,8%). Las características de la enfermedad fueron: estadio IIIA (52,9%), estadio IIIB (44,7%), otros (2,4%), subgrupos de histología escamosa (45,7%), no escamosa (54,3%). El 93,8% de los pacientes presentaban enfermedad localmente avanzada, y un 99,3% sin metástasis a distancia (M0) y el 0,5% de pacientes presentaban metástasis a distancia a la entrada en el estudio (0,4% M1a y 0,1% M1b), un 67,3% de los pacientes EGFR negativo y en un 26,6% desconocido.

La determinación del nivel de expresión tumoral de PD-L1 no fue un criterio de inclusión del estudio, ni de estratificación, si bien, se planificó el análisis en función del nivel de expresión tumoral de PD-L1 utilizando un punto de corte del 25%. Se observó una expresión de PD-L1 del 25% ó más en el 22,3% de los pacientes (24,2% en el grupo durvalumab y 18,6% en el de placebo) y expresión PD-L1 de menos del 25% en el 41% de los pacientes (39,3% en el grupo durvalumab y 44,3% en el grupo placebo); 36,7% expresión PD-L1 desconocida. Respecto a las mutaciones de EGFR, se observaron en el 6% de los pacientes (6,1% en el grupo durvalumab y 5,9% en el grupo de placebo).

Los esquemas de tratamiento quimioterápico usado previamente también estaban bien balanceados entre los subgrupos. El 100% de los pacientes recibieron radioterapia previa, siendo la mediana de la

dosis recibida de 61,5 Gy (45,0 – 70,2), en su mayoría recibieron entre 54 y 66 Gy (92,4%). El 100% de los pacientes también recibió quimioterapia citotóxica previa, un 26,8% neoadyuvante o quimioterapia de inducción (25,8% en el grupo durvalumab y 28,7% en el grupo placebo) antes de la quimiorradioterapia definitiva. La respuesta a la quimiorradioterapia previa fue similar en los dos grupos, con una tasa de respuesta completa (RC) de 1,9% en el grupo durvalumab y 3% en el grupo placebo y de respuesta parcial (RP) de 48,7% y 46,8%, respectivamente.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si recibieron o no la medicación en estudio. Se aleatorizaron un total de 709 de 713 (99,4%) pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio como terapia de consolidación (473 durvalumab y 236 placebo). Solo 4 pacientes no recibieron tratamiento del estudio (3 en el brazo de durvalumab y uno en el de placebo). Se planeó un análisis provisional de la SLP cuando ocurrieran aproximadamente 367 eventos. Se realizaron comparaciones entre subgrupos con el Test de log-rank, estratificado de acuerdo con la edad, el sexo y el historial de tabaquismo.

A la fecha de corte de datos del análisis interino (13-Feb-2017), se observó progresión de la enfermedad en 371 pacientes, 214 (45,0%) en el grupo durvalumab y 157 (66,2%) en el grupo placebo). La mediana de seguimiento fue de 14,5 meses (rango: 0,2 – 29,9). El 6,3% y 5,1% de los pacientes en cada uno de los brazos, seguían recibiendo el tratamiento del estudio en el momento del corte de datos y un 73,2% del brazo de durvalumab vs. un 61,0% del brazo placebo continuaban en el estudio. Un 38,5% de los pacientes completaron los 12 meses de tratamiento (42,7% durvalumab vs. 30,1% placebo), y del 55,6% de los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio, un 13,5% lo hizo por eventos adversos (15,4% durvalumab vs. 9,7% placebo) y un 37,2% por empeoramiento de su situación clínica (31,3% durvalumab vs. 49,2% placebo).

Respecto a los resultados de eficacia, la mediana de SLP evaluada por BICR fue de 16,8 meses con durvalumab (IC95% 13,0 – 18,1) y 5,6 meses con placebo (IC95% 4,6 – 7,8). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP en el grupo en tratamiento con durvalumab comparado con el grupo placebo [HR 0,52; IC del 95%: 0,42 - 0,65],  $p < 0,0001$ ]. En una actualización posterior a fecha de corte 22-Marzo-2018, tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SLP evaluada por BICR fue de 17,2 meses con durvalumab (IC95% 13,1 – 23,9) y 5,6 meses con placebo (IC95% 4,6 – 7,7), [HR 0,51; IC del 95%: 0,41 - 0,63]. La tasa de SLP a 12 meses fue del 55,7% (IC95% 50,9 - 60,2) con durvalumab y 34,4% (IC95% 28,2 – 40,7) con placebo, y la tasa de SLP a 18 meses fue 49,5% (IC95% 44,6 – 54,2) y 27,0% (IC95% 20,9 – 32,9), respectivamente (23).

La mediana de SLP desde la aleatorización evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1. en la población ITT, fue de 13,6 meses con durvalumab (IC95% 11,0 – 14,0) y 7,4 meses con placebo (IC95% 5,6 – 9,0), [HR 0,61; IC95%: 0,50 – 0,76,  $P < 0,0001$ ]. La tasa de SLP a 12 meses evaluada por el investigador fue del 52,6% (IC95% 47,8 – 57,1) con durvalumab y 34,8% (IC95% 28,7 – 41,1) con placebo, y la tasa de SLP a 18 meses evaluada por el investigador fue 37,4% (IC95% 31,7 – 43,1) y 23,5% (IC95% 17,2 – 30,3), respectivamente (21). En el momento del corte de los datos para el análisis de SG en 22 de Marzo de 2018, mediana de duración del seguimiento de 25,2 meses (0,2 - 43,1) muestran una mejora estadísticamente significativa en el grupo en tratamiento con durvalumab comparado con el grupo placebo [HR=0,68 (IC 95%: 0,53 - 0,87),  $P = 0,00251$ ]. La tasa de SG a los 24 meses fue de 66,3% (IC del 95%: 61,7 - 70,4) en el grupo de durvalumab, en

comparación con el 55,6% (IC del 95%: 48,9 - 61,8) en el grupo de placebo,  $P = 0,005$ ) (22).

La respuesta tumoral se evaluó mediante revisión central independiente (*Blinded Independent Central Review* BICR, por sus siglas en inglés).

Los resultados actualizados de las principales variables de eficacia del estudio PACIFIC, se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1: Resultados de la eficacia del estudio PACIFIC**

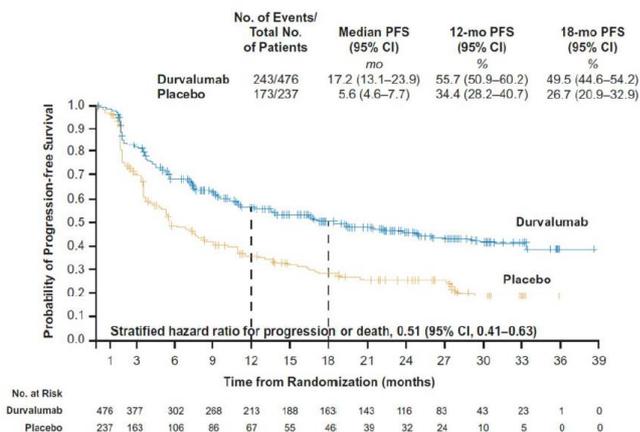
	<b>Durvalumab (N=476)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
<b>Supervivencia global (SG) fecha de corte 22-Marzo-2018</b>		
Número de fallecimientos (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (34,7 - NA)	28,7 (22,9 - NA)
HR (IC 95%)	0,68 (0,53 - 0,87)	
Valor p- bilateral	0,00251	
<b>SG a los 24 meses (%) (IC 95%)</b>	66,3% (61,7% - 70,4%)	55,6% (48,9% - 61,3%)
Valor-p	0,005	
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) ) fecha de corte 22-Marzo-2018</b>		
Número de acontecimientos* (%)	243 (51,1%)	173 (73%)
Mediana de SLP (meses)* (IC 95 %)	17,2 (13,1 – 23,9)	5,6 (4,6 - 7,7)
HR (IC del 95%)*	0,51 (0,41 - 0,63)	
Valor de p	$p < 0,0001$	
<b>SLP a los 12 meses (%) (IC 95 %)</b>	55,7% (50,9% - 60,2%)	34,4% (28,2% - 40,7%)
<b>SLP a los 18 meses (%) (IC 95%)</b>	49,5% (44,6% - 54,2%)	26,7 % (20,9% - 32,9%)
<b>SLP<sup>2a</sup></b>		
<b>Mediana SLP<sup>2 a</sup> (meses) (IC 95%)</b>	28,3 (25,1 - 34,7)	17,1 (14,5 - 20,7)
HR (IC 95%)	0,58 (0,46 - 0,73)	
Valor-p	$p < 0,0001$	

a .SLP2 se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión (definida según la práctica clínica local habitual) o fallecimiento.

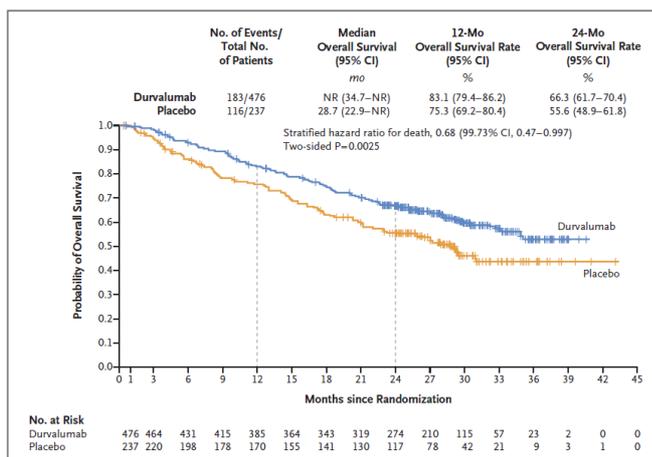
NA: No Alcanzada

Las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG se resumen en las figuras 1 y 2.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP (fecha corte datos 22-Marzo-2018) (23)**



**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG (fecha corte datos 22-Marzo-2018) (22)**



\* NA denota no alcanzado.

La tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada por BICR, fue significativamente mayor con durvalumab que con placebo (28,4% (126/443) vs. 16,0% (34/213);  $P < 0,001$ ), con 1,4% RC y 27,1% RP en el brazo de durvalumab vs. 0,5% RC y 15,5% RP en el brazo placebo. La progresión de la enfermedad ocurrió en el 16,5% de los pacientes que recibieron durvalumab y en el 27,7% de los que recibieron placebo. Para ambos grupos de tratamiento, las TRO basadas en las evaluaciones del investigador fueron consistentes con las basadas en las evaluaciones de BICR (32,3% para el grupo de durvalumab y 19,7% para el grupo de placebo; valor de  $P < 0,001$ ).

La duración de la respuesta (DR) parece ser más prolongada en el brazo de durvalumab, pero los datos aún no eran maduros en el momento del análisis (no alcanzada con durvalumab vs. 13,8 meses placebo). Una comparación formal entre los dos brazos de tratamiento no fue planificada previamente; sin embargo, un análisis post-hoc para DR muestra un HR 0,43 (IC 95%: 0,22 – 8,84). De los pacientes que tuvieron una respuesta a durvalumab, un 72,8% seguían en respuesta a los 12 y 18 meses, frente a los pacientes en el brazo placebo, con un 56,1% y 46,8%, respectivamente.

En la actualización a fecha de corte 22-Mar-2018, la mediana de tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia fue de 28,3 meses (IC

95%: 24,0 – 34,9) con durvalumab versus 16,2 meses (IC 95%: 12,5 – 21,1) con placebo (HR 0,53; IC del 95%: 0,41 – 0,68;  $P < 0,0001$ ). Además, la frecuencia de aparición de nuevas lesiones, evaluadas por el BICR, fue 20,4% con durvalumab y 32,1% con placebo, con una menor incidencia de nuevas metástasis cerebrales con durvalumab (5,5% vs 11%).

Un total de 195 pacientes (41,0%) en el grupo de durvalumab y 128 pacientes (54,0%) en el grupo de placebo recibieron tratamiento posterior para el CPNM. La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron quimioterapia citotóxica (como carboplatino y pemetrexed): 128 (26,9%) en el grupo de durvalumab y 56 (23,6%) en el grupo de placebo. Un total de 82 pacientes (17,2%) en el grupo de durvalumab y 56 pacientes (23,6%) en el de placebo recibieron radioterapia y una proporción mayor de pacientes del brazo placebo recibieron inmunoterapia (8,0% durvalumab vs. 22,4% placebo) (22). La mediana de tiempo hasta la primera terapia posterior o muerte (TFST) después de la actualización de datos (22-Mar-2018), fue de 21,0 meses (IC 95%: 16,6 – 25,5) con durvalumab y 10,4 meses (IC95%: 8,3 – 12,5) con placebo [HR 0,58; IC95%: (0,47 – 0,72),  $P < 0,0001$ ].

La mediana de tiempo entre la progresión evaluada por RECIST 1.1 y la TFST fue de 71 días (2- 503 días) en el grupo de durvalumab, en comparación con 58 días (r: 0 - 291 días) en el grupo de placebo. La mediana de tiempo entre el inicio de la respuesta y el TFST fue de 171 días (1 - 595 días) y 189 días (rango: 37 a 472 días), respectivamente.

La mediana de supervivencia libre de progresión de la siguiente línea de tratamiento (SLP2) fue de 28,3 meses (IC95% 25,1 – 34,7) con durvalumab y 17,1 meses (IC95% 14,5 – 20,7) [HR 0,58; IC95%: (0,46 – 0,73),  $P < 0,0001$ ].

El número de pacientes con anticuerpos antifármaco (ADA) positivo fue muy limitado (19 pacientes en el brazo de durvalumab y 10 pacientes en el brazo de placebo) y, por lo tanto, no se realizaron análisis formales de eficacia para la SLP y la SG.

#### Análisis de subgrupos

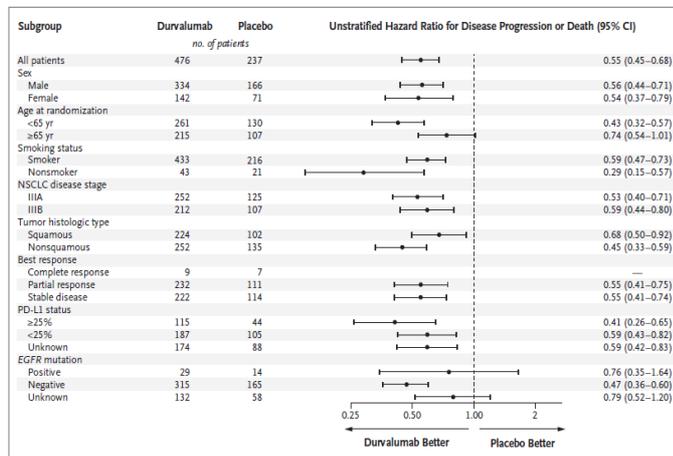
Las mejoras en la SLP y SG a favor de los pacientes tratados con durvalumab comparado con los que recibieron placebo se observaron de manera consistente en todos los subgrupos pre-especificados analizados, incluido raza, edad, género, historia de tabaquismo, respuesta al tratamiento previo e histología. Si bien, dado el carácter exploratorio de los análisis de subgrupos, es importante interpretar los resultados de los mismos con cautela. En la figura 3 se muestra el análisis de los subgrupos predefinidos.

Resultados en subgrupos por historia de tabaquismo: El beneficio en SLP se observó tanto en los pacientes que nunca fumaron (HR: 0,29 [IC 95%: 0,15 - 0,57] como en los fumadores (HR: 0,59 IC95% [0,47 - 0,73]).

Resultados en subgrupos por edad: Parece haber un mayor efecto en pacientes más jóvenes (<65 años) (HR: 0,43 [IC 95%: 0,32 - 0,57]) en comparación con pacientes mayores ( $\geq 65$  años) (HR: 0,74 [IC 95%: 0,54 - 1,01]).

Resultados en subgrupos por histología del tumor (escamoso vs. otros): Aunque el ensayo no se diseñó específicamente para responder a la pregunta de si podría haber diferencias relevantes en la eficacia entre los subgrupos de histología de CPNM (escamoso versus no escamoso), los resultados de estos subgrupos en términos de SLP (escamoso (HR: 0,68; IC95%: 0,50 - 0,92) versus otros (HR: 0,45; IC95%: 0,33 - 0,59) no mostraron diferencias clínicamente relevantes.

**Figura 3. Forest Plot: Análisis de subgrupos de factores pronósticos para la supervivencia libre de progresión (SLP), BICR RECIST 1.1) en la población con intención de tratar (ITT) (23).**



**Resultados en subgrupos por expresión de PD-L1 (21, 23)**

Se realizó un análisis post-hoc adicional retrospectivo no planificado de subgrupos para evaluar la eficacia por expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  y para aquellos pacientes para los que no se pudo determinar el estado PD-L1 (PD-L1 desconocido) evaluado por un BICR.

La información sobre la expresión de PD-L1 estuvo disponible para 451 pacientes (63%), 148 de los cuales tenían una expresión de PD-L1  $< 1\%$ , y 303 PD-L1  $\geq 1\%$ .

El beneficio en SLP en pacientes tratados con durvalumab se observó independientemente de la expresión de PD-L1 antes de la quimiorradioterapia en la población ITT (HR, 0,59 [IC del 95%, 0,43 – 0,82] para un nivel de expresión de PD-L1 de  $< 25\%$  y HR 0,41 [95% CI, 0,26 – 0,65] para un nivel de expresión PD-L1 de  $\geq 25\%$ ), si bien el tamaño del efecto es considerablemente menor en pacientes con expresión de PD-L1 de PD-L1  $< 1\%$  (10,7 meses vs. 5,6 meses) que en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  (17,8 meses vs. 5,6 meses) (ver tabla 2). El beneficio en SLP también se observó en pacientes que nunca habían fumado.

**Tabla 2: SLP (BICR, RECIST 1.1), análisis de subgrupos exploratorio por estado de PD-L1 - conjunto de análisis completo**

Subgroup	Group	N	Number(%) of patients with events	Median (Months) [a]	95% CI for Median [a]	Hazard Ratio [b]	95% CI for Hazard Ratio [b]
PD-L1 TC<1%	Durvalumab	90	49 (54.4)	10.7	7.3, NR	0.73	0.48, 1.11
	Placebo	58	40 (69.0)	5.6	3.7, 10.6		
PD-L1 TC≥1%	Durvalumab	212	84 (39.6)	17.8	16.9, NR	0.46	0.33, 0.64
	Placebo	91	59 (64.8)	5.6	3.6, 11.0		
PD-L1 Unknown [c]	Durvalumab	174	81 (46.6)	14.0	9.2, NR	0.59	0.42, 0.83
	Placebo	88	58 (65.9)	6.4	3.8, 9.0		

BICR: Blinded Independent Central Review; CI Confidence interval; NR Not reached.

[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[b] The hazard ratio and 95% CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

[c] Unknown is either insufficient tumour tissue, not able to be analysed or analysed but results were not interpretable.

PD-L1 subgroup  $< 1\%$ ,  $\geq 1\%$  has been defined using the re-scored PD-L1 data.

También se proporcionaron datos de SG en función de la expresión de PD-L1 y no mostraron beneficio de durvalumab en pacientes con PD-L1  $< 1\%$  (ver tabla 3).

En las figuras 4 y 5 se muestra el análisis de los subgrupos por expresión de PD-L1.

**Tabla 3: Análisis de subgrupos exploratorio de SG por estado de PD-L1 - conjunto de análisis completo**

Subgroup	Group	N	Number (%) of patients with events	Median (Months) [a]	95% CI for Median [a]	Hazard Ratio [b]	95% CI for Hazard Ratio [b]
PD-L1 TC<1%	Durvalumab	90	41 (45.6)	NR	20.8, NR	1.36	0.79, 2.34
	Placebo	58	19 (32.8)	NR	27.3, NR		
PD-L1 TC≥1%	Durvalumab	212	70 (33.0)	NR	NR, NR	0.53	0.36, 0.77
	Placebo	91	45 (49.5)	29.1	17.7, NR		
PD-L1 Unknown [c]	Durvalumab	174	72 (41.4)	33.2	29.3, NR	0.62	0.43, 0.89
	Placebo	88	52 (59.1)	23.5	16.2, 29.3		

CI Confidence interval; NR Not reached.

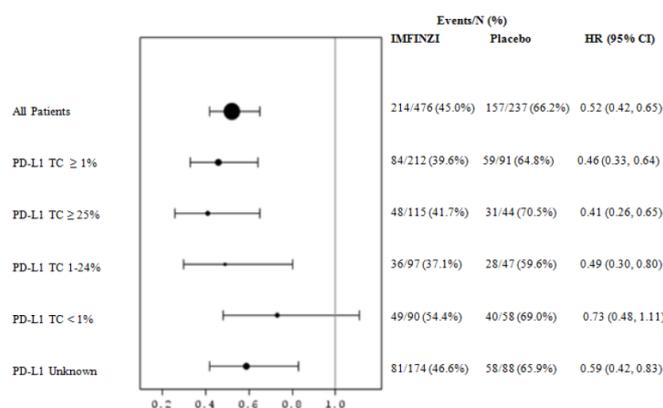
[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[b] The hazard ratio and 95% CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

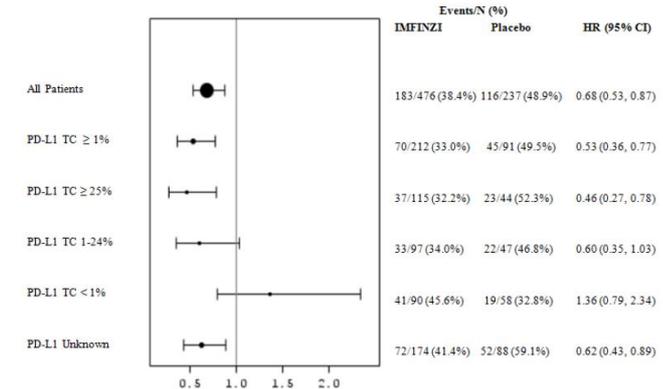
[c] Unknown is either insufficient tumour tissue, not able to be analysed or analysed but results were not interpretable.

PD-L1 subgroup  $< 1\%$ ,  $\geq 1\%$  has been defined using the re-scored PD-L1 data.

**Figura 4. Análisis de subgrupos de SLP por expresión PD-L1**



**Figura 5-Análisis de subgrupos de SG por expresión de PD-L1**



En los dos estudios de apoyo presentados (estudio ATLANTIC y estudio 1108), en general, se observa 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  $\geq 25\%$ , si bien estos resultados deben interpretarse con precaución ya que se llevaron a cabo en una población de pacientes diferente, no comparativa y con distintos criterios de valoración primarios.

**Resultados comunicados por el paciente**

Los síntomas, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) referidos por los pacientes se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (por sus siglas en inglés) y su módulo específico para el cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Los cuestionarios LC13 y C30 se evaluaron al inicio del estudio, cada 4 semanas durante las primeras 8 semanas y, posteriormente, cada 8 semanas hasta el final del periodo de tratamiento o de la interrupción de durvalumab debido a toxicidad o por progresión de la enfermedad. El cumplimiento fue similar entre los grupos con durvalumab y placebo (en total, se completaron el 83% frente al 85,1% de los cuestionarios evaluables, respectivamente). No se observaron diferencias en los síntomas, la funcionalidad y la HRQoL comunicados por los pacientes, entre los grupos de durvalumab y placebo.

### Seguridad

Se ha evaluado la seguridad de durvalumab (10 mg/kg) en el Estudio PACIFIC (21) (n = 475) en pacientes con CPNM localmente avanzado, no reseccable, que habían completado tratamiento con al menos 2 ciclos de quimiorradioterapia concurrente entre 1 a 42 días antes del inicio del estudio. La duración media de la terapia fue de 44 semanas en el brazo de durvalumab.

Se han proporcionado datos de seguridad actualizados con aproximadamente 5 meses de seguimiento adicional (nueva fecha de corte de datos: 31-Jul-2017). Durante estos 5 meses adicionales, 20 pacientes fueron tratados nuevamente (12 y 8 pacientes en los grupos de durvalumab y placebo, respectivamente). Casi todos fueron retratamientos. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad durante el seguimiento adicional.

Los efectos adversos (EA) de cualquier causa y grado ocurrieron en el 96,8% de los pacientes que recibieron durvalumab y 94,9% de los pacientes que recibieron placebo. Los EA relacionados con el tratamiento se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con durvalumab (67,8% frente a 53,4% para placebo, respectivamente). La mayoría de los EA se informaron dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los EA grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 12% y 4,7% de los pacientes, respectivamente. Los EA graves relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 8,4% y 3,4% de los pacientes, respectivamente. La discontinuación debido a EA y relacionadas con el tratamiento ocurrió en el 9,9% y 3,4% respectivamente. Los retrasos en la administración ocurrieron en el 42,5% y 30,8% de los pacientes respectivamente. La muerte por EA ocurrió en 4,4% de los pacientes en el grupo durvalumab y 6,0% en el grupo placebo: cardiomiopatía (un paciente), neumonitis (4 pacientes), y distress respiratorio y neumonitis por radiación (un paciente cada uno).

Los EA más frecuentes con durvalumab fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (26,1% vs 11,5% en el grupo placebo) y erupción o dermatitis inmunomediadas (21,7% vs 12,0% en el grupo placebo), definidos como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y sin otra posible causa alternativa. Los EA más frecuentes (> 15% de los pacientes) con durvalumab vs. placebo fueron tos (35,4% vs. 25,2%), fatiga (23,8% vs. 20,5%), disnea (22,3% vs. 23,9%), neumonitis por radiación (20,2% vs. 15,4%) y diarrea (18,3% vs. 18,8%). El EA grado 3-4 más frecuente fue la neumonía (4,4% vs 4,3% en el grupo placebo).

Los EA más frecuentes que condujeron a la suspensión de durvalumab y placebo fueron neumonitis o neumonitis por radiación (en 6,3% y 4,3%, respectivamente) y neumonía (en 1,1% y 1,3%). En pacientes que recibieron durvalumab, en comparación con aquellos que recibieron placebo, la neumonitis en general y neumonitis por radiación de cualquier grado se presentó en 33,9% y 24,8% y la neumonitis en general y neumonitis por radiación de grado 3 ó 4 ocurrieron en 3,4% y 2,6% respectivamente. La neumonía de cualquier grado ocurrió en 13,1% y 7,7%.

Los EA de especial interés (AESI) de cualquier grado independientemente de la causa, se informaron en el 66,1% de los pacientes en el grupo durvalumab y en el 48,7% de los pacientes en el grupo de placebo, la mayoría fueron de grado 1 ó 2 y los EA de grado  $\geq 3$  fueron infrecuentes (en <10% de los pacientes) en ambos grupos. Los AESI más frecuentes de cualquier grado con durvalumab versus placebo fueron diarrea (18,3% y 18,8%), neumonitis (12,6% y 7,7%), erupción (12,2% y 7,3%) y prurito (12,2% y 4,7%).

Los EA y EA grado 3 ó 4 inmunorrelacionados de cualquier grado, independientemente de la causa, se informaron en 24,2% de los pacientes en el grupo durvalumab y 8,1% en el grupo placebo y en el 3,4% y 2,6% de los pacientes respectivamente. Un total de 311 pacientes (65,5%) en el grupo de durvalumab y 114 pacientes (48,7%) en el grupo de placebo experimentaron un AESI durante el estudio. Los AESI informados con mayor frecuencia fueron neumonitis/neumonitis por radiación (33,9% en el grupo de durvalumab y 24,8% en el grupo de placebo) con EA grado 3 (3,4% vs 3,0%) y EA grado 5 (1,1% vs 1,7%), dermatitis/erupción (32,6% vs. 17,9%), diarrea/colitis (18,9% frente a 19,7%), hipotiroidismo (13,3% frente a 3,0%) e hipertiroidismo (10,1% frente a 3,0%).

En la base de datos de seguridad combinados de durvalumab en monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 35 pacientes (1,9%), incluyendo EA grado 3 en 5 pacientes (0,3%).

La hipertensión y la hipotensión fueron más comunes en el brazo de durvalumab. Los datos presentados sobre anomalías en el ECG actualmente no son preocupantes, y en este momento durvalumab no se considera cardiotoxico.

En general, no hubo un patrón observable que sugiriera un perfil de seguridad diferente de durvalumab basado en el estado de PD L1.

De los 1.570 pacientes que recibieron tratamiento con 10 mg/kg de durvalumab cada 2 semanas y que eran evaluables a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ADA), en los estudios con durvalumab, el 2,9% de los 13 pacientes (45/1.570) dieron positivo en el análisis de detección de ADA producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (nADA) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (8/1.570). La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ADA en la eficacia.

### DISCUSIÓN

Aproximadamente, un 20-30% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadio III localmente avanzado no subsidiario de cirugía. De este grupo de pacientes, por sus características teniendo en cuenta factores del paciente y del tumor, sólo un 30-40% son subsidiarios de tratamiento quimiorradioterápico concomitante radical. El actual tratamiento estándar es quimioterapia y radioterapia, que logra el control inicial de la enfermedad, con un posterior seguimiento activo para controlar la progresión, si bien una mayoría de los pacientes progresan. Con el seguimiento activo, práctica actual estándar, tras quimioterapia basada en platino concomitante con la radioterapia, se alcanzan SLP de alrededor de ocho meses y sólo el 15% de los pacientes estarán vivos a los 5 años (8).

El estudio PACIFIC (21) es el primer ensayo de fase III que utiliza un inhibidor de PD-L1 durvalumab, en pacientes con CPNM en estadio III localmente avanzado y no reseccable que no habían progresado después de la quimioterapia basada en platino concurrente con la radioterapia. La mediana de SLP mejoró en 11,6 meses con durvalumab, HR 0,51, P <0,0001. En el momento del corte de los datos para el análisis de SG en 22 de Marzo de 2018, la mediana de SLP, según la revisión central independiente, fue de 17,2

meses (IC del 95%, 13,1 – 23,9) en el grupo de durvalumab, en comparación con 5,6 meses (IC del 95%, 4,6 – 7,7) en el grupo placebo (HR 0,51; IC 95%, 0,41 – 0,63). La mediana de la duración del seguimiento para la SG fue de 25,2 meses. La tasa de SG a los 24 meses fue del 66,3% (IC 95%, 61,7 - 70,4) en el grupo de durvalumab, en comparación con el 55,6% (IC 95%, 48,9 - 61,8) en el grupo de placebo (P = 0,005).

Los criterios de valoración secundarios del estudio PACIFIC proporcionan evidencia adicional del beneficio clínico de durvalumab, así se observó con durvalumab una TRO del 28,4%, la mediana de tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia fue de 28,3 meses (HR, 0,53; P <0,0001). Los resultados se consideran relevantes para la práctica clínica en una población de pacientes con alto riesgo de recaída y un mal pronóstico.

Se proporcionó un análisis retrospectivo no planificado de SLP por PD-L1. Los resultados muestran que el durvalumab era efectivo independientemente de la expresión de PD-L1 en términos de SLP, sin embargo, el tamaño del efecto es considerablemente menor en los pacientes negativos a PD-L1 (10,7 vs 5,6 meses) que en los pacientes positivos a PD-L1 (17,8 vs. 5,6 meses). En cuanto a los datos de SG, existe una incertidumbre sobre el beneficio de durvalumab en pacientes con PD-L1 <1%. Si bien se debe considerar que se basa en un análisis exploratorio post-hoc no planificado con un límite diferente al preespecificado en el protocolo (1% en lugar del 25% planificado), y no se realizó una estratificación basada en la expresión de PD-L1. Las muestras de tejido estuvieron disponibles para 451 (63%) de los pacientes, de los que 148 pacientes que tenían una expresión de PD-L1 inferior al 1%. En cuanto al perfil de seguridad los EA durvalumab más comunes con durvalumab son la tos (35,4%), pirexia (14,7%), neumonía (13,1%), prurito (12,2%), hipotiroidismo (11,6%) e hipertiroidismo (7,4%). Los eventos de grado 3-4 fueron del 32,0% y los EA graves del 28,6% con durvalumab. En general, el perfil de seguridad de durvalumab está en línea con otros inhibidores de PD-L1 y no presenta especiales problemas.

La falta de datos más allá de los 12 meses de tratamiento impide concluir sobre el balance-beneficio con diferente duración del tratamiento.

Las guías, NCCN versión 3.2019 (11), consideran que en los pacientes con CPNM locamente avanzado PS 0-1, sin progresión tras tratamiento con quimiorradioterapia radical, deben ser considerados para tratamiento con durvalumab 10 mg/kg IV cada dos semanas durante 12 meses.

Durvalumab en base a los resultados del estudio PACIFIC mejora de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante la SLP frente a placebo en pacientes que no han progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar en platino concurrente con radioterapia.

En el ensayo PACIFIC, la aleatorización se produjo después de que los pacientes hubieran completado la quimiorradioterapia y podría tener lugar hasta 42 días después del final de la quimiorradioterapia, para permitir la resolución de los efectos tóxicos asociados con la quimiorradioterapia. Teniendo en cuenta estas variables, los resultados en el grupo de control del estudio PACIFIC fueron consistentes con los datos de los ensayos fase III previos (8).

## CONCLUSIÓN

Durvalumab mejora la SLP frente a placebo en 11,6 meses, diferencia estadísticamente significativa [HR (IC 95%) de 0,51 (0,41 - 0,63)]. Los resultados de SG (mediana no alcanzada vs. 28,7 meses con placebo) también alcanzan significación estadística, con un HR (IC 95%) de 0,68 (0,53 - 0,87), siendo la mediana de la duración del seguimiento para la SG 25,2 meses. La tasa de SG a los 24 meses

fue del 66,3% en el grupo de durvalumab, en comparación con el 55,6% en el grupo de placebo (p = 0,005).

El perfil de seguridad de durvalumab fue el esperado para un inhibidor de PD-L1, tos, fatiga, disnea, neumonitis, diarrea e infecciones pulmonares. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras.

Teniendo en cuenta estos resultados durvalumab en pacientes con CPNM localmente avanzado estadio III no resecable, se considera una 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, durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable. No existe evidencia de beneficio en el mantenimiento del tratamiento más allá de los 12 meses.

Los pacientes deberían cumplir haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 y con expresión de PD-L1  $\geq$  1% ya que la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 por debajo del 1% no pudo establecerse de manera inequívoca, si bien hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que mas puedan beneficiarse del tratamiento con durvalumab. No puede descartarse que exista un beneficio en los pacientes que hayan recibido quimiorradioterapia de manera secuencial, teniendo en cuenta que se trata de una población no incluida en el estudio pivotal. No obstante, debe hacerse un esfuerzo para que los pacientes reciban la quimiorradioterapia previa de manera concomitante, ya que se considera el estándar de tratamiento.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Imfinzi® ha sido financiado en pacientes que cumplan haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 y con expresión de PD-L1  $\geq$  1%".*

## REFERENCIAS

1. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFTC). *Lancet*, 2016; 387(10026):1415-1426.
2. Globocan 2018: Lung. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (último acceso octubre 2018).
3. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf) (último acceso octubre 2018).
4. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9.



5. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25:1681-1690.
6. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
7. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> (último acceso octubre 2018).
8. Informe SEOM de evaluación de fármacos (durvalumab). Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_Durvalumab.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Durvalumab.pdf).
9. Li J, Sasane M, Zhang J, Zhao J, Ricculi ML, Yao Z et al. Is time to progression associated with post-progression survival in previously treated metastatic non-small cell lung cancer with BRAF V600E mutation? A secondary analysis of phase II clinical trial data. *BMJ Open* 2018;8:e021642.
10. 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*, 2018; 29(4):iv192-iv237.
11. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2019; January 18, 2019.
12. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26 (8): 1573-88.
13. Siajo N, Fukuoka M, Thongprasert S, et al. Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40 Suppl 1:i7-12.
14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 4): iv1-iv21.
15. Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *J Thorac Oncol*. 2008 Aug;3(8):917-28.
16. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (2): 187-99.
17. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (13): 2181-90.
18. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
19. Vodermaier A, Lucas S, Linden W, Olson R. Anxiety After Diagnosis Predicts Lung Cancer-Specific and Overall Survival in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Jun;53(6):1057-1065.
20. Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_es.pdf). (Acceso noviembre 2018).
21. Informe Evaluación EMA EPAR de Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf). (Acceso noviembre 2018).
22. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, David V, Shuji M, Rina H, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;;379:2342-50.
23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. Supplementary Appendix. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
24. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2017;377(20):1919-29.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de La Rioja**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.