

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Indicación de Durvalumab (ImfinziTM) Durvalumab (ImfinziTM) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio III localmente avanzado no resecable como terapia de consolidación en pacientes que no progresan tras tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia basada en platino

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. El subtipo histológico más frecuente (85% de los pacientes) es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CPNM se presentan en una fase avanzada (IIIB o IV), en la que la quimioterapia sistémica sigue siendo el tratamiento estándar, con una supervivencia del 1-2% a 5 años.

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con CPNM se diagnostican es estadio III, es decir con enfermedad localmente avanzada no subsidiarias de tratamiento quirúrgico. El tratamiento estándar en este contexto consiste la asociación de radioterapia y quimioterapia basada en un doblete con platino. Sin embargo, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es escasa (aproximadamente 8 meses), y solo el 15% de los pacientes estarán vivos a los 5 años. En los últimos años se han desarrollado muchos ensayos clínicos basados en cambio de dosis de radioterapia, añadir nuevos quimioterápicos, o bien implementar fármacos contra nueva diana terapéuticas bien de forma concomitante, o bien como terapia de mantenimiento tras la finalización de la quimiorradioterapia. Sin embargo, lamentablemente, no se ha conseguido mejorar los resultados de SLP ni de supervivencia global (SG).

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado selectivo y de alta afinidad que bloquea la unión del ligando de muerte 1 programado (PD-L1) para evitar su unión a sus receptores de muerte programada 1 (PD-1) y CD80, lo que permitiría que las células T reconocieran y destruyeran las células tumorales.

Los estudios realizados en fases precoces, que incluían pacientes con CPNM estadio III y IV, mostraron que Durvalumab tenía una actividad antitumoral alentadora en este contexto.

Durvalumab ya había recibido la aprobación acelerada en EE.UU. para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino, o cuya enfermedad había progresado dentro de los 12 meses de recibir quimioterapia basada en platino antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de la cirugía.

Existe evidencia preclínica que sugiere que la quimioterapia y la radioterapia pueden regular al alza la expresión PD-L1 en células tumorales, y es un factor predictivo para la respuesta a terapia anti PD1/PD-L1, y concretamente frente Durvalumab. En base a ello, se planteó la hipótesis que Durvalumab proporcionaría beneficio clínico después de quimiorradioterapia.

El 9 de Octubre de 2017 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aceptado la solicitud de autorización de comercialización para durvalumab como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia.

Esta solicitud de Autorización de Comercialización se basa en los resultados positivos de SLP del estudio Fase III PACIFIC (NCT02125461). En este estudio, se continúa el seguimiento para evaluar la supervivencia global (SG), su otro criterio de valoración principal. Los resultados detallados del estudio PACIFIC, incluyendo información adicional de seguridad, se publicaron recientemente online en la revista médica “*New England Journal of Medicine*”.

El pronóstico del CPNM en estadio III no operable continúa siendo deficiente y las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas, por lo que la aceptación de esta solicitud es un importante hito para Durvalumab en una situación clínica, en la que los pacientes necesitan mejores resultados y opciones de tratamiento. Por lo expuesto anteriormente, es patente la necesidad de un tratamiento eficaz en pacientes con CPNM localmente avanzado tras tratamiento con quimiorradioterapia que mejore resultados aportados hasta el momento. El beneficio con Durvalumab de consolidación es su eficacia significativa en pacientes con CPNM estadio III y constituye un avance en el tratamiento de estos pacientes.

2. TÍTULO: Indicación de Durvalumab (ImfinziTM) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado estadio III localmente avanzado no resecable como terapia de consolidación en pacientes que no progresan tras tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Sociedad Española de Oncología Médica. Enero 2018.

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Durvalumab

4.1.2. Nombre comercial

Imfinzi™

4.1.3. Estructura química

Durvalumab es un anticuerpo IgG1 κ humano monoclonal completamente humano dirigido contra el ligando 1 de la muerte celular programada 1 (PD-L1; homólogo B7; B7H1). El fragmento cristalizante (Fc) del dominio de la molécula de anticuerpo contiene una triple mutación en el dominio constante de la cadena pesada IgG1, lo que reduce la unión al componente del complemento C1q y los receptores Fcγ responsables de la mediación dependiente del anticuerpo.

Fórmula: C₆₅₀₂H₁₀₀₁₈N₁₇₄₂O₂₀₂₄S₄₂

Masa Molar: 146.3 kg/mol

4.1.4. Indicación clínica evaluada

La indicación completa es: “Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado estadio III localmente avanzado no resecable como terapia de mantenimiento en pacientes que no progresan tras tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia basado en platino”.

4.1.5. Laboratorio

AstraZeneca AB

4.1.6. Grupo terapéutico y código

Agente Anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor PD-L1

Número de CAS: 1428935-60-7

Código del ATC: ninguno

IUPHAR/BPS: 7985

4.1.7. Vía de administración

Intravenosa (IV)

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Viales de Durvalumab: 120mg/2.4mL (50mg/mL); 500mg/10mL (50mg/mL) Precio aún no disponible

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Durvalumab se une al receptor PD-L1 expresado en células tumorales e inflamatorias. Por lo tanto, Durvalumab bloquea la interacción entre PD-L1 y sus ligandos (PD-1 y CD-80).

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Durvalumab ha recibido la aprobación acelerada por la FDA el 1-mayo 2017 para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en segunda línea tras progresión a terapia basada en platino, o cuya enfermedad había progresado dentro de los 12 meses de recibir quimioterapia basada en platino antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de la cirugía.

El 9 de Octubre de 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aceptado la solicitud de autorización de comercialización para durvalumab como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación).

La dosis recomendada para la indicación en CPNM localmente avanzado que nos ocupa es 10 mg / Kg de peso por vía IV cada 2 semanas como terapia de consolidación tras quimiorradioterapia concomitante, durante 12 meses.

No precisa premedicación.

4.2.4. Farmacodinámica

Durvalumab se une con alta afinidad y especificidad al receptor PD-L1 expresado en células tumorales. Por lo tanto, Durvalumab bloquea la interacción entre PD-L1 y sus ligandos (PD-1 y CD-80 expresados en células inmunitarias), que inhiben la activación de células T primarias, y por lo tanto restaura la función citotóxica de las células T. Sin embargo, 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/ Interacción PD-1. Esta vía de señalización intracelular podría desencadenar la apoptosis de las células T y, por lo tanto, producir un efecto paradójico. In vitro, Durvalumab se une específicamente a PD-L1, sin reactividad cruzada con otras proteínas transmembrana similares (por ejemplo, PDL-2). Un ensayo de unión competitiva, basado en fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF), 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. In vivo, la actividad antitumoral de Durvalumab se ha investigado utilizando modelos de xenoinjertos de melanoma humano (A375) o líneas de células tumorales pancreáticas (HPAC) con expresión de PD-L1 analizado por citometría de flujo. Durvalumab inhibe significativamente el crecimiento tumoral de los xenoinjertos HPAC y A375 en comparación con un anticuerpo isotipo de control emparejado. Además, la inhibición del crecimiento tumoral de las células HPAC alcanzó el 74%, y la inhibición de las células A375 alcanzó el 77%. Cuando se administró en ausencia de células T, el Durvalumab no tuvo efecto sobre el crecimiento del modelo de xenoinjerto tumoral A375.

4.2.5. Farmacocinética.

Un estudio mostró que el área bajo la curva (AUC) aumenta más que la dosis proporcionalmente en el rango de dosis de 0.1-10 mg / kg cada 2 semanas y se acerca a la linealidad a ≥ 3 mg / kg cada 2 semanas. La PD-L1 soluble está completamente suprimida durante todo el intervalo de dosificación con dosis ≥ 0.3 mg / kg cada 2 semanas. Los perfiles de farmacocinética (PK) de Durvalumab se describen mejor usando un modelo de de dos compartimentos con aclaramientos lineales y no lineales. El aclaramiento lineal, el volumen de distribución y la concentración a la mitad de la eliminación máxima fueron 240 ml / día, 3,6 L y 0,4 $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectivamente. La vida media fue de casi 23 días a dosis ≥ 3 mg / kg cada 2 semanas. Se espera una saturación superior al 99% (soluble y unida a la membrana) a ≥ 40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ de durvalumab. Las PK indican que después de 10 mg / kg cada dos semanas, se espera que $> 90\%$ de los pacientes mantengan una exposición PK ≥ 40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ durante todo el intervalo de dosificación. Tres de 31 pacientes ($<10\%$) fueron positivos para ADA (anticuerpo anti-fármaco), con un impacto en PK y PD en un sujeto. Con base en estos datos preclínicos / clínicos de PK, PD y seguridad, se seleccionó una dosis de 10 mg / kg cada 2 semanas para las fases de expansión en curso.

4.3. Evaluación de la eficacia.

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

El 9 de Octubre de 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aceptado la solicitud de autorización de comercialización para durvalumab como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia. Esta solicitud de Autorización de Comercialización se basa en los resultados positivos de supervivencia libre de progresión (SLP) del estudio Fase III PACIFIC (NCT02125461), en el que se observa un beneficio estadísticamente significativo en SLP para el brazo con Durvalumab.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Eficacia ensayos fase I y fase I-II

El primer estudio fue publicado en el congreso de ASCO 2014, en el que Durvalumab se administró IV cada 2 ó 3 semanas en un ensayo de escalada de dosis 3 + 3 con 26 pacientes con diversas neoplasias malignas, incluido CPNM. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 34% de todos los pacientes, con una toxicidad limitada de grados 1 - 2. Los efectos secundarios consistieron principalmente en diarrea, fatiga, erupción cutánea y vómitos. Durvalumab demostró ser clínicamente eficaz con cuatro respuestas parciales y cinco respuestas menores adicionales. Además, se obtuvo un control duradero de la enfermedad en casi la mitad de los pacientes. Los resultados a largo plazo de un segundo estudio de fase I / II se comunicaron en el congreso de ASCO 2017, en el que 245 pacientes con CPNM previamente tratados (53% escamosos) recibieron Durvalumab. Con una mediana de seguimiento de 29,2 meses, 142 pacientes (58%) presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, y en la población de pacientes con alta expresión de PD-L1, la RG fue del 25% y la tasa de SG a 12 meses fue del 56%.

Eficacia ensayo PACIFIC

El estudio PACIFIC se trata de un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, internacional, que comparó Durvalumab intravenoso (IV) durante 1 año como terapia de consolidación frente a placebo en pacientes con CPNM estadio III localmente avanzado e irresecable que no habían progresado después de tratamiento con quimiorradioterapia concomitante basada en platino. Respecto a los criterios de inclusión del estudio, los pacientes debían haber recibido dos o más ciclos de quimioterapia de combinación basada en platino con otro fármaco a elección del investigador (etopósido, vinblastina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed). La radioterapia concomitante debía haber llegado a dosis de 54 a 66 Gy, con un V20 (el volumen de parénquima pulmonar que recibe 20 Gy o más) menor del 35%. Los pacientes no debían haber progresado

después de este tratamiento. Otros criterios incluían edad de 18 años o más, PS (ECOG) de 0 o 1, esperanza de vida de 12 semanas o más, y finalización de la última dosis de radiación dentro de 1 a 14 días antes de la aleatorización (después de una enmienda al protocolo, este criterio se cambió a 1 para 42 días antes de la aleatorización), no tener enfermedad autoinmune o una historia de inmunodeficiencia primaria, infecciones activas; efectos tóxicos de grado 2 o mayor (CTCAE) no resueltos, incluyendo la neumonitis.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente dentro de 1 a 42 días después de completar la quimiorradioterapia en una proporción de 2: 1 a recibir Durvalumab a una dosis de 10 mg /kg IV o placebo cada 2 semanas como terapia de consolidación hasta 12 meses. Los pacientes se estratificaron de acuerdo a la edad (<65 vs \geq 65 años), sexo e historia tabáquica (fumador actual o previo vs. Nunca fumador). Los pacientes fueron tratados hasta un máximo de 12 meses y se podía valorar el retratamiento con durvalumab si la enfermedad se había controlado durante los 12 meses de tratamiento, pero progresó durante el periodo de seguimiento posterior.

Los objetivos coprimarios del estudio fueron SLP de acuerdo con la evaluación de respuesta RECIST versión 1.1, evaluado por medio de un comité independiente y SG. 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. Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de pacientes que estaban vivos sin progresión a los 12 y 18 meses, tasa de respuesta, la duración de la respuesta y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (todos evaluados por medio de una revisión central independiente ciega). Otros objetivos fueron la SG a los 24 meses, perfil de efectos secundarios (CTCAE, versión 4.03), calidad de vida, características farmacocinéticas e inmunogenicidad. La eficacia se evaluó cada 8 semanas en los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces. Los pacientes podían optar de forma opcional a que se proporcionara la muestra del tumor archivado realizar la determinación de PDL1. Sin embargo, la inclusión no estaba restringido a ningún umbral para el nivel de expresión PD-L1.

Respecto al análisis estadístico, el estudio debía considerarse positivo si alguno de los dos objetivos coprimarios finales, SLP o SG fueran significativamente mejor con durvalumab que con placebo. Aproximadamente 702 pacientes fueron necesarios en una aleatorización 2:1 para obtener 458 eventos en el análisis primario de SLP y 491 eventos en el de SG. Se estimó que el estudio debería tener una potencia de 95% ó más para poder detectar una Hazard Ratio (HR) de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de 0.67, y un 85% ó más para poder detectar una HR de 0.73, sobre la base del test de log-rank con un nivel de significancia bilateral de 2.5% para cada objetivo principal coprimario. Se planeó un análisis provisional de la SLP cuando ocurrieran aproximadamente 367 eventos, con el test de Kaplan-Meier. Se realizaron

comparaciones entre subgrupos con el de log-rank, estratificada de acuerdo con la edad, el sexo y el historial de tabaquismo.

Respecto a los resultados generales, entre mayo de 2014 y abril de 2016, se aleatorizaron un total de 709 de 713 (99.4%) pacientes que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio como terapia de consolidación (473 pacientes recibieron Durvalumab y 236 recibieron placebo). Las características de los pacientes (**figura 1**) estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad de todos los pacientes fue 64 años, la mayoría eran hombres (70.1%) y fumadores o exfumadores (91%). El 45.7% tenían histología tipo escamoso. Los esquemas de tratamiento quimioterápico usado previamente también estaban bien balanceados entre los subgrupos. Además, el 25.8% de los pacientes en el grupo Durvalumab y 28.7% de aquellos en el grupo placebo habían recibido inducción quimioterapia 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.

De acuerdo con la evaluación del tumor archivado en las muestras obtenidas antes de la quimiorradioterapia, se analizó la expresión de PDL-1. 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% de los pacientes en ambos grupos tenían un estado PD-L1 desconocido. 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).

Con fecha del 13 de febrero de 2017 (punto de corte de datos para este análisis interino), en 371 pacientes se observó progresión de la enfermedad (214 en el grupo Durvalumab y 157 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.

Respecto a los resultados de eficacia, la mediana de SLP desde la aleatorización evaluada por un comité central independiente fue de 16,8 meses (m) (95% intervalo de confianza [IC], 13 - 18.1) con Durvalumab versus 5.6 m (IC 95%, 4.6 a 7.8) con placebo (HR, 0.52; IC del 95%, 0.42 – 0.65; $p < 0.001$). La tasa de SLP a 12 meses fue del 55.9% (95% CI, 51 - 60.4) con Durvalumab y 35.3% (95% CI, 29.0 - 41.7) con placebo, y la tasa de SLP a 18 m fue 44.2% (95% CI, 37.7 - 50.5) y 27% (IC 95%, 19.9 - 34.5), respectivamente (**figura 2**). Los resultados de SLP fueron consistentes en todos los subgrupos pre-especificados, incluyendo la respuesta al tratamiento previo. El beneficio en SLP en pacientes tratados con Durvalumab se observó independientemente de la expresión de PD-L1 antes de la quimiorradioterapia (HR, 0.59 [IC del 95%, 0.43 –

0.82] para un nivel de expresión de PD-L1 de <25% y 0.41 [95% CI, 0.26 – 0.65] para un nivel de expresión PD-L1 de \geq 25%). El beneficio en SLP también se observó en pacientes nunca fumadores (**figura 3**).

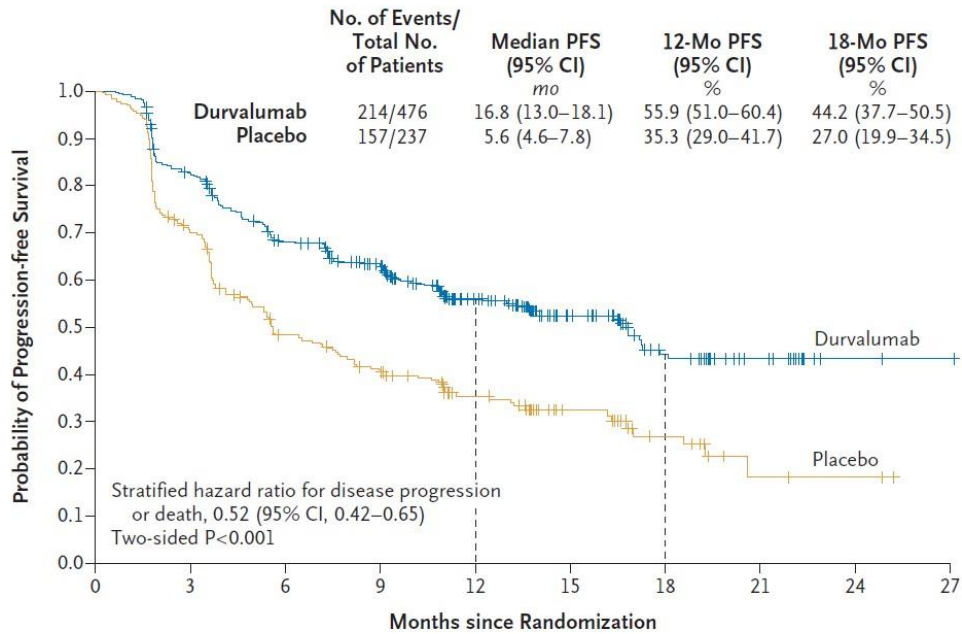
La mediana de tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia fue de 23.2 m (IC 95%, 23.2 - no alcanzado) con Durvalumab versus 14.6 m (IC 95%, 10.6 - 18.6) con placebo (HR, 0.52; IC del 95%, 0.39 – 0.69; p <0.001). Además, la frecuencia de aparición de nuevas lesiones, evaluadas por el comité de revisión central independiente, fue 20.4% con Durvalumab y 32.1% con placebo, con una menor incidencia de nuevas metástasis cerebrales con Durvalumab (5.5% vs 11).

La tasa de respuesta objetiva (RO), evaluada por el comité de revisión central independiente fue significativamente mayor con Durvalumab que con placebo (28.4% vs. 16 %; P <0.001). 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. De los pacientes que tuvieron una respuesta a Durvalumab, 72.8% seguían en respuesta continua tanto a los 12 y 18 m, frente a pacientes en la rama placebo, con un 56.1% y 46.8%, respectivamente (**figura 4**). El análisis de SG no fue planificado en el momento de este análisis interino

Figura 1. Ensayo PACIFIC. Características de los pacientes

Characteristic	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Total (N=713)
Age — yr			
Median	64	64	64
Range	31–84	23–90	23–90
Sex — no. (%)			
Male	334 (70.2)	166 (70.0)	500 (70.1)
Female	142 (29.8)	71 (30.0)	213 (29.9)
Race — no. (%)†			
White	337 (70.8)	157 (66.2)	494 (69.3)
Black	12 (2.5)	2 (0.8)	14 (2.0)
Asian	120 (25.2)	72 (30.4)	192 (26.9)
Disease stage — no. (%)			
IIIA	252 (52.9)	125 (52.7)	377 (52.9)
IIIB	212 (44.5)	107 (45.1)	319 (44.7)
Other‡	12 (2.5)	5 (2.1)	17 (2.4)
WHO performance-status score — no. (%)§			
0	234 (49.2)	114 (48.1)	348 (48.8)
1	240 (50.4)	122 (51.5)	362 (50.8)
Tumor histologic type — no. (%)			
Squamous	224 (47.1)	102 (43.0)	326 (45.7)
Nonsquamous	252 (52.9)	135 (57.0)	387 (54.3)
Smoking status — no. (%)			
Current smoker	79 (16.6)	38 (16.0)	117 (16.4)
Former smoker	354 (74.4)	178 (75.1)	532 (74.6)
Never smoked	43 (9.0)	21 (8.9)	64 (9.0)
Previous radiotherapy — no. (%)¶			
<54 Gy	3 (0.6)	0	3 (0.4)
≥54 to ≤66 Gy	442 (92.9)	217 (91.6)	659 (92.4)
>66 to ≤74 Gy	30 (6.3)	19 (8.0)	49 (6.9)
Previous chemotherapy — no. (%)			
Induction	123 (25.8)	68 (28.7)	191 (26.8)
Concurrent with radiation therapy	475 (99.8)	236 (99.6)	711 (99.7)
Best response to previous chemoradiotherapy — no. (%)			
Complete response	9 (1.9)	7 (3.0)	16 (2.2)
Partial response	232 (48.7)	111 (46.8)	343 (48.1)
Stable disease	222 (46.6)	114 (48.1)	336 (47.1)

Figura 2. Ensayo PACIFIC. Supervivencia libre de progresión



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Figura 3. Ensayo PACIFIC. Subgrupos de pacientes

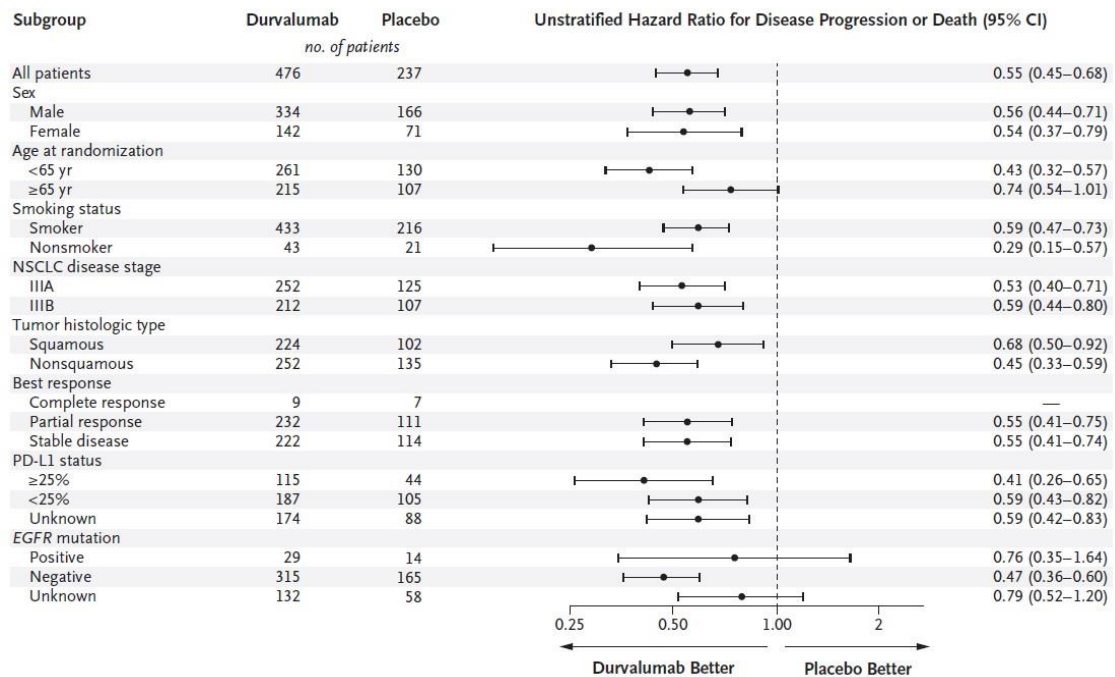


Figura 4. Ensayo PACIFIC. Respuestas objetivas.

Variable	Durvalumab (N=443) [†]	Placebo (N=213) [†]	Treatment Effect [‡]	P Value
Objective response				
No. of patients with response	126	34		
% of patients (95% CI)	28.4 (24.3–32.9)	16.0 (11.3–21.6)	1.78 (1.27–2.51)	<0.001
Best overall response — no. (%) [§]				
Complete response	6 (1.4)	1 (0.5)		
Partial response	120 (27.1)	33 (15.5)		
Stable disease	233 (52.6)	119 (55.9)		
Progressive disease	73 (16.5)	59 (27.7)		
Could not be evaluated	10 (2.3)	1 (0.5)		
Duration of response — mo				
Median	NR	13.8	0.43	
95% CI		6.0–NR	0.22–0.84	
Ongoing response at data cutoff point — % [¶]				
At 12 mo	72.8	56.1		
At 18 mo	72.8	46.8		

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados.

En el ensayo PACIFIC, el objetivo coprimario final de la mediana de SLP fue de 16,8 m en el grupo Durvalumab versus 5,6 m en el grupo placebo, lo que corresponde a una HR de 0,52 (IC 95%, 0.42 - 0.65). La tasa de respuesta fue más alta en grupo Durvalumab que en el grupo placebo. La solidez y consistencia de los resultados fueron respaldados por múltiples análisis pre-especificados. El beneficio se observó independientemente del estadio de la enfermedad (IIIA o IIIB), tipo histológico o distribución geográfica. Los datos del estudio PACIFIC brindan apoyo para la integración del tratamiento del bloqueo del punto de control inmune PD-L1 y concretamente del fármaco Durvalumab para el tratamiento de mantenimiento del CPNM irresecable en estadio III tras quimiorradioterapia radical concomitante y, sin duda, conformarán el diseño de ensayos futuros en NSCLC en estadio I a III.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Gourd E. Durvalumab boosts progression-free survival in NSCLC. *Lancet Oncol* 2017 Nov 23. pii: S1470-2045(17) 30895-1. doi: 10.1016/S1470-2045(17): 30895-1.

Mezquita L, Planchard D. Durvalumab in non-small-cell lung cancer patients: current developments. *Future Oncol* 2017 Nov 15. doi: 10.2217/fon-2017-0373. [Epub ahead of print]

Venkatesan P. Durvalumab Promising for NSCLC. *Cancer Discov* 2017 Nov;7(11):OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-136. Epub 2017 Sep 29.

Durvalumab lengthens survival in patients with NSCLC. *Lancet Respir Med*. 2017 Nov;5(11):850. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30353-3. Epub 2017 Sep 21. No abstract available.

Jeanson A, Barlesi F. MEDI 4736 (durvalumab) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017 Oct;17(10):1317-1323. doi: 10.1080/14712598.2017.1351939. Epub 2017 Jul 13.

Rizvi NA, Peters S. Immunotherapy for Unresectable Stage III NSCLC. *NEJM* 2017 377;20 : 1986-88

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

NCCN versión 2.2018, en su última versión, consideran que en los pacientes con CPNM localmente 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.

No hay recomendaciones de ESMO ni SEOM, porque las últimas actualizaciones fueron previas a la publicación de estos datos.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

El ensayo PACIFIC evaluó el papel de la inhibición de PD-L1 en CPNM estadio III localmente avanzado e irresecable. Los pacientes elegibles no habían progresado después de haber recibido al menos dos ciclos de quimioterapia basada en platino concurrente con radioterapia a una dosis de 54 a 66 Gy. Un total de 713 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 2: 1, para recibir Durvalumab a una dosis de 10 mg/ kg o placebo cada 2 semanas hasta 12 meses. El CPNM en estadio III incluye tumores primarios localmente avanzados con infiltración de órganos mediastínicos vitales o afectación de ganglios linfáticos mediastínicos/locorregionales. Durante la última década, la quimiorradioterapia se ha mantenido como el tratamiento estándar para el CPNM en estadio III. En la actualidad, solo el 15% de los pacientes están vivos 5 años después de la quimiorradioterapia, y este porcentaje permanece prácticamente inalterado a pesar de ensayos fase 3 aleatorizados que integran la cirugía; dosis aumentadas de radiación o consolidación de radioterapia con quimioterapia; agentes biológicos; o tratamiento con vacunas.

En el ensayo PACIFIC, el objetivo coprimario final de la mediana de SLP fue de 16,8 m en el grupo Durvalumab versus 5,6 m en el grupo placebo, lo que corresponde a una HR de 0,52 (IC 95%, 0.42 - 0.65). La tasa de respuesta fue más alta en grupo Durvalumab que en el grupo placebo. La solidez y consistencia de los resultados fueron respaldados

por múltiples análisis pre-especificados. El beneficio se observó independientemente del estadio de la enfermedad (IIIA o IIIB), tipo histológico o distribución geográfica. En una población de pacientes comparable en el ensayo RTOG 0617, la SLP entre los pacientes del grupo de quimiorradioterapia fue de 11,8 meses, más larga que la observada en el grupo placebo del estudio PACIFIC (5,6 meses). Sin embargo, la SLP en el ensayo RTOG 0617 se calculó desde el inicio de la quimiorradioterapia. En el ensayo “Stimulating Targeted Antigenic Response to NSCLC” (START), en el que la aleatorización se produjo después de la quimiorradioterapia, la SLP entre los pacientes del grupo control fue de 8,4 meses. 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 no fueron inconsistentes con los datos de los ensayos fase 3 previos. La SG continúa siendo el estándar para los resultados en el tratamiento del CPNM localmente avanzado. Sin embargo, en el estudio PACIFIC, la SLP fue de casi 17 meses en el grupo Durvalumab, que fue casi 1 año más largo que la SLP en el grupo placebo; esta duración no tiene precedentes en el CPNM en estadio III. Los objetivos adicionales relevantes incluyeron el desarrollo de nuevas lesiones distantes que se observaron con mayor frecuencia en el grupo placebo que en el de Durvalumab. En particular, las metástasis cerebrales se desarrollaron en el doble de pacientes en el grupo placebo que en el grupo Durvalumab (11.0% vs. 5.5%). Además, se ha encontrado que la SLP se correlaciona con la SG en estudios previos de quimiorradioterapia. El beneficio de SG frecuentemente excede el beneficio de SLP en otros estudios de inhibidores PD1 / PD-L1 que involucran pacientes con CPNM estadio avanzado. Aunque los datos de SG en este estudio aún no son maduros, la diferencia clínicamente significativa en la SLP merece la consideración de Durvalumab como un nuevo estándar de atención en esta población de pacientes.

Dado el potencial de la radioterapia para aumentar la probabilidad de neumonitis mediada por PD-L1, existía incertidumbre en cuanto al riesgo del uso de Durvalumab. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 67.8% de los pacientes en el grupo Durvalumab, en comparación con el 53.4% en el grupo placebo. La tasa de eventos adversos mediados por factores inmunes fue de 24.2% con Durvalumab y 8.1% con placebo. El tratamiento se suspendió debido a la neumonitis en el 6,3% de los pacientes que recibieron Durvalumab y el 4,3% que recibieron placebo. En general, se observó un ligero aumento en los efectos tóxicos en el grupo de Durvalumab, pero las tasas de eventos adversos graves relacionados con el sistema inmune y de neumonitis, en particular, no fueron significativamente diferentes. Se observó beneficio en el estudio PACIFIC en pacientes con tipos histológicos de tumor no escamoso y escamoso, así como en pacientes con CPNM en etapas IIIA y IIIB. El beneficio también se observó independientemente del estado de PD-L1. La mitad de los pacientes incluidos en este estudio tenían histología escamosa, en el que la correlación entre el biomarcador PD-L1 y el beneficio en el CPNM en estadio avanzado es débil.

Actualmente, los datos apoyan el tratamiento con consolidación en pacientes no seleccionados.

La quimioterapia y la radioterapia pueden promover la muerte celular inmunogénica de las células tumorales mediante la activación de las células dendríticas y la mejora de la presentación del antígeno, lo que resulta en la inducción de respuestas inmunes adaptativas. Estos datos respaldan el concepto de secuenciación de quimiorradioterapia antes del bloqueo PD-L1. El refinamiento de esta estrategia combinada con respecto al tiempo y la duración de la intervención del punto de control-inhibidor requerirá una evaluación adicional. Actualmente, se está evaluando el bloqueo del punto de control inmunitario en múltiples ensayos clínicos en curso de enfoques neoadyuvantes en pacientes con CPNM en estadio temprano. Los datos del estudio PACIFIC brindan apoyo para la integración del bloqueo del punto de control inmune para el NSCLC irresecable en estadio III y, sin duda, conformarán el diseño de ensayos futuros en NSCLC en estadio I a III.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de pacientes con estadio III localmente avanzado irresecable.

No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de pacientes con estadio III localmente avanzado irresecable. En Octubre de 2016, la EMA ha aceptado la solicitud de autorización de comercialización para durvalumab como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia.

4.5.2. Categorización

El tratamiento con Durvalumab deberá dirigirse a pacientes con CPNM localmente avanzado no resecables PS 0-1 como terapia de consolidación tras finalizar quimiorradioterapia radical basada en platino y sin progresión.

4.5.3. Innovación

Este ensayo fase III, se ha demostrado por primera vez que un fármaco administrado como terapia de consolidación en estadio III localmente avanzado no resecable tras quimiorradioterapia radical, mejore los datos de SLP, y además de una forma muy importante

No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de paciente, y estos datos han supuesto que la EMA haya aceptado la

solicitud de autorización de comercialización para durvalumab como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) e irresecable, cuya enfermedad no ha progresado después de un tratamiento de quimioterapia estándar basado en platino concurrente con radioterapia

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

A pesar que PD-L1 es un marcador cualitativamente predictivo para eficacia de terapia anti-PD1 / PD-L1, no es cualitativamente excluyente para estas terapias en enfermedad avanzada. En este ensayo se observan datos similares en este sentido. La eficacia se ha evidenciado en todos los subgrupos de pacientes, por lo que no se puede restringir a pacientes condicionado por el nivel de expresión de PD-L1.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CPNM se presentan en una fase avanzada (IIIB o IV). En España, según los datos publicados de SEOM 2015, se diagnosticaron 28.347 casos de cáncer de pulmón. El subtipo histológico más frecuentes (85% de los pacientes) es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La histología adenocarcinoma constituye el 60% del global de pacientes con CPNM. Aproximadamente, un 20-30% de los pacientes 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, lo cual supondrían 1500-1600 pacientes. De entre estos pacientes, aproximadamente 50-60% podrían ser subsidiarios de tratamiento con Durvalumab de mantenimiento, tras excluir pacientes que han progresado o que sus circunstancias clínicas / toxicidad acumulativa impidieran tratamiento con inmunoterapia secuencial, sería subsidiarios de tratarse unos 566 - 2040 pacientes /año, tomando los intervalos extremos, y como media, 1330 pts /año.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Dado el beneficio en SLP tan importante proporcionado por Durvalumab en esta población de pacientes con estas características: estadio III localmente avanzado irresecable con buen estado general, sin progresión tras el tratamiento quimiorradioterápico concomitante y sin progresión ni toxicidades acumulativas, se debería ofrecer Durvalumab 10 mg/kg IV cada dos semanas durante 1 año en esta subpoblación de pacientes.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Seguridad. Ensayos clínicos. *Seguridad en otros ensayos clínicos*

Durvalumab tuvo un perfil de tolerabilidad manejable en pacientes con carcinoma urotelial en el estudio 1108 (n = 182, duración media de la exposición a durvalumab 10,2 semanas). El tratamiento con Durvalumab se retrasó o interrumpió en el 31% de los pacientes, con mayor frecuencia debido a toxicidad hepática (4,9%), infección del tracto urinario (3,3%), toxicidad renal aguda (3,3%) y dolor musculoesquelético (2,7%). Reacciones adversas graves ocurrieron en el 46% de los pacientes y los más comunes fueron renal (4,9%), infección del tracto urinario (4,4%), dolor musculoesquelético (4,4%), hepática (3,3%), deterioro física general (3,3%), sepsis (2,7%), dolor abdominal (2,7%) y fiebre (2,7%). En el Estudio 1108, se describieron reacciones adversas de cualquier grado y grado 3 ó 4 en 96% y 43% de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos más comunes (incidencia 15%) de cualquier grado fueron fatiga (39%), dolor musculoesquelético (24%), estreñimiento (21%), disminución del apetito (19%), náuseas (16%), edema periférico (15%) e infección del tracto urinario (15%). Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 más comunes fueron fatiga (6%), infección del tracto urinario (4%), dolor musculoesquelético (4%) y dolor abdominal (3%), así como deshidratación y deterioro física general. Los eventos adversos de grado 5 ocurrieron en el 4,4% de los pacientes, incluido el paro cardiorrespiratorio, el deterioro general de la salud física, la sepsis, el íleo, la neumonitis o la hepatitis inmune. Las anomalías de laboratorio más comunes grado 3 ó 4 que empeoraron desde el inicio fueron hiponatremia (12%), linfopenia (11%), anemia (8%), aumento de fosfatasa alcalina (4%) e hipermagnesemia (4%). Las reacciones adversas mediadas por inmunidad que requirieron corticosteroides sistémicos o terapia de reemplazo hormonal se describieron en el 8,2% de los pacientes. En el Estudio 1108, la radioterapia concurrente paliativa con durvalumab fue generalmente bien tolerada en un subgrupo de pacientes (n = 10) con tumores sólidos, incluido el cáncer urotelial de vejiga.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos. *Seguridad en ensayo PACIFIC*

Respecto a la seguridad (**figura 5**), Los eventos adversos 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 eventos adversos grado 3 ó 4 ocurrieron en el 29,9% y 26,1%, respectivamente. Los eventos adversos más comunes fueron neumonía (en 4,4% de los pacientes en el grupo Durvalumab y 3,8% de los pacientes en el grupo placebo). La discontinuación debido a eventos adversos ocurrió en 15,4% de los pacientes en el grupo Durvalumab y 9,8% de los pacientes en el grupo placebo, y eventos adversos graves ocurrieron en el 28,6% y 22,6%, respectivamente. La muerte debido a eventos adversos ocurrió en 4,4% de los pacientes en el grupo Durvalumab y

5.6% de los pacientes en el grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes que conducen 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 el 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%, y neumonía de grado 3 ó 4 ocurrió en 4.4% y 3.8% respectivamente.

Los eventos adversos de cualquier grado que fueron de especial interés, independientemente de la causa (**figura 5**), se informaron en 66.1% de los pacientes en el grupo Durvalumab y 48.7% de los pacientes en el grupo de placebo. La mayoría fueron de grado 1 ó 2 y eventos de grado 3 o más fueron infrecuentes (en <10% de los pacientes) en ambos grupos. Los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado que fueron de especial interés 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%). Eventos adversos de especial interés para los cuales los pacientes precisaron tratamientos concomitantes fueron reportados en el 42.1% y el 17.1% de los pacientes, respectivamente. Los tratamientos incluyeron glucocorticoides (en 15.2% y 6.8%), altas dosis de glucocorticoides (8.8% y 5.1%), terapia endocrina (11.6% y 1.3%), y otros agentes inmunosupresores (0,4% de ambos grupos). Eventos adversos mediados por el sistema inmune de cualquier grado, independientemente de la causa, se informaron en 24.2% de pacientes en el grupo Durvalumab y 8.1% de pacientes en el grupo placebo. Los eventos adversos grado 3 ó 4 inmunorelacionados se reportaron en 3.4% y 2.6% de los pacientes.

Figura 5 . Ensayo PACIFIC. Datos de toxicidad

Event	Durvalumab (N=475)		Placebo (N= 234)	
	Any Grade*	Grade 3 or 4	Any Grade*	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any event	460 (96.8)	142 (29.9)	222 (94.9)	61 (26.1)
Cough	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)
Pneumonitis or radiation pneumonitis†	161 (33.9)	16 (3.4)	58 (24.8)	6 (2.6)
Fatigue	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)
Dyspnea	106 (22.3)	7 (1.5)	56 (23.9)	6 (2.6)
Diarrhea	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
Pyrexia	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0
Decreased appetite	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)
Nausea	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0
Pneumonia	62 (13.1)	21 (4.4)	18 (7.7)	9 (3.8)
Arthralgia	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0
Pruritus	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0
Rash	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0
Upper respiratory tract infection	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0
Constipation	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0
Hypothyroidism	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0
Headache	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)
Asthenia	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)
Back pain	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)
Musculoskeletal pain	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)
Anemia	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)

5. CONCLUSIONES

Durvalumab mejora significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPNM localmente avanzado e irreseccable previamente tratados con quimiorradioterapia, según los resultados del ensayo aleatorizado fase III PACIFIC. 713 pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) dentro de 1-42 días tras ser tratados con quimiorradioterapia para recibir Durvalumab (10 mg / kg) IV o placebo, cada 2 semanas durante 12 meses. Los objetivos coprimarios fueron SLP y SG. 709 pacientes recibieron tratamiento (Durvalumab, n = 473; placebo, n = 236). La mediana de SLP fue de 16.8 meses (IC 95% 13 -18.1) con Durvalumab versus 5.6 meses (4 .6-7.8) con placebo, HR 0.52, IC 95% 0.42-0.65], p <0 .001). Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. El evento adverso de grado 3-4 más común fue la neumonía, que afectó a 21 (4.4%) pacientes en el grupo Durvalumab frente a nueve (3.8%) en el grupo placebo. Según los datos de los estudios publicados hasta ahora, la quimioterapia concurrente con radioterapia ha sido el tratamiento estándar para CPNM localmente avanzado, aunque la SLP se ha mantenido muy pobre en menos de 1 año, con solo una minoría de pacientes vivos a los 5 años. Este ensayo triplicó la SLP a 17 meses, dato sin precedentes hasta

ahora. La SG sigue siendo una cuestión pendiente de resultados, pero los estudios previos de inhibidores del punto de control inmune en CPNM han demostrado que las mejoras en la SG suelen superar a las de la SLP. Estos resultados van a cambiar la práctica clínica asistencial. Se necesitan análisis de subgrupos detallados y biomarcadores predictivos para guiar mejor tanto la selección de pacientes con mejor adaptación como las futuras investigaciones en este contexto.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda Durvalumab a dosis de 10 mg / kg IV, cada 2 semanas durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable en pacientes con CPNM estadio III localmente avanzado no apto para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante (con o sin quimioterapia inducción) basada en platino, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- .-Imfinzi™ (durvalumab): US prescribing information. 2017. <https://www.fda.gov>. Accessed 24 May 2017.
- .- Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):299–308
- .- Levy A, Massard C, Soria JC, et al. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: single centre subset analysis from a phase 1/2 trial. *Eur J Cancer*. 2016;68:156–62.
- .- Zielinski CC. A phase I study of MEDI4736, NNT-PD-L1 antibody in patients with advanced solid tumors. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(6):406-407.
- .- Balmanoukian AS, Antonia SJ, Hwu WJ, et al. Updated safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in previously treated patients with stage IIIB/IV NSCLC. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl): abstr 9085.
- .- Gourd E. Durvalumab boosts progression-free survival in NSCLC. *Lancet Oncol* 2017; 2045(17): 30895-1.
- .- Mezquita L, Planchard D. Durvalumab in non-small-cell lung cancer patients: current developments. *Future Oncol* 2017 Nov 15. doi: 10.2217/fon-2017-0373.
- .- Venkatesan P. Durvalumab Promising for NSCLC. *Cancer Discov* 2017;7(11):OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-136.
- .- Durvalumab lengthens survival in patients with NSCLC. *Lancet Respir Med* 2017;5(11):850. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30353-3.
- .- Jeanson A, Barlesi F. MEDI 4736 (durvalumab) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(10):1317-1323.
- .- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*;377(20):1919-29.
- .- Rizvi NA, Peters S. Immunotherapy for Unresectable Stage III NSCLC. *NEJM* 2017 377;20:1986-88

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

NINGUNO