

**Exploramos los últimos avances
en el tratamiento de primera línea
del CPM-EE: extrapolamos los
datos a la práctica clínica**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Dra. Marina Garassino

Universidad de Chicago,
Chicago, IL (EE. UU.)



Dr. Luis Paz-Ares

Hospital Universitario 12 de
Octubre, Universidad
Complutense y Ciberonc,
Madrid (España)



Dr. Martin J. Edelman

Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA (EE. UU.)



Programa

Avances en el tratamiento de primera línea del CPM-EE: ¿Cuál es la situación actual?

Exploramos la seguridad con combinaciones de inmunoterapia: ¿Cómo podemos mitigar los efectos secundarios?

Terapias emergentes para el CPM-EE: ¿Qué hay en el horizonte?

Avances en el tratamiento de primera línea del CPM-EE: ¿Cuál es la situación actual?

Dra. Marina Garassino

Universidad de Chicago,
Chicago, IL (EE. UU.)



Estado de autorización del tratamiento de primera línea en el CPM-EE



Los inhibidores de **PD-L1 durvalumab** y **atezolizumab** están autorizados por la EMA,^{1,2} la FDA^{3,4} y la PMDA^{5,6} para el tratamiento de primera línea del CPM-EE en combinación con quimioterapia basada en platino



Los inhibidores de **PD-1 pembrolizumab** y **nivolumab** se utilizaron en segunda línea o posterior y se evaluaron en ensayos clínicos para el tratamiento de primera línea del CPM-EE,^{7,8} pero ya no están autorizados en ninguna línea de tratamiento

CPM-EE, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, US Food and Drug Administration; FT, ficha técnica; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; PD-L1, ligando de muerte celular programada 1; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; RCP, resumen de características del producto; SG, supervivencia global.

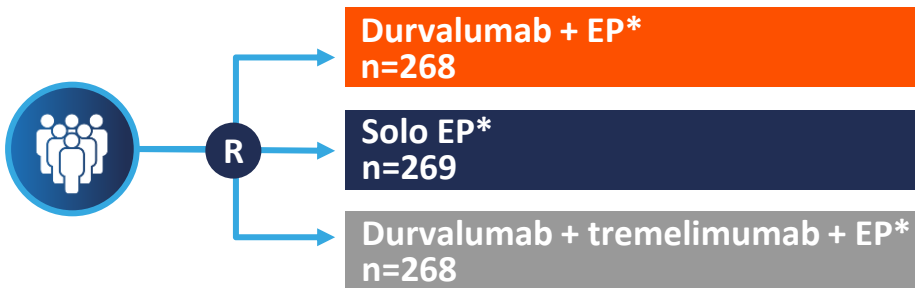
1. EMA. RCP de durvalumab. Disponible en www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso el 27 de julio de 2022); 2. EMA. RCP de atezolizumab. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso el 27 de julio de 2022); 3. FDA. FT de durvalumab. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (último acceso el 27 de julio de 2022); 4. FDA. FT de atezolizumab. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (último acceso el 27 de julio de 2022); 5. PMDA. Informe de revisión de durvalumab. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000243599.pdf> (último acceso el 22 de junio de 2022); 6. PMDA. Informe de revisión de atezolizumab. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000235287.pdf> (último acceso el 22 de junio de 2022); 7. Rudin CM, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:2369–79; 8. Leal T, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):9000.

Ensayo CASPIAN con durvalumab^{1,2}

NCT03043872

N=805

Adultos idóneos con
CPM-EE no tratado



Criterio principal
de valoración: SG

Análisis actualizado: seguimiento de 25 meses²

	Durvalumab + EP	Solo EP	Durvalumab + tremelimumab + EP
Mediana de SG, meses	12,9	10,5	10,4
	Durvalumab + EP vs. solo EP HR 0,75 (95 % IC 0,62–0,91)		Ninguna ventaja de SG en comparación con EP solo

*Elección del investigador de carboplatino o cisplatino.

CPM-EE, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido; EP, etopósido-platino; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; R, aleatorizado; SG, supervivencia global.

1. Al-Salama ZT. *Target Oncol.* 2021;16:857–64; 2. Goldman JW, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:51–65.

Ensayo IMpower133 con atezolizumab

NCT02763579

N=403

Adultos idóneos con
CPM-EE no tratado



R

Atezolizumab + EC
n=201

Placebo + EC
n=202




Criterios principales
de valoración: SG, SLP

Análisis actualizado: seguimiento de 23 meses

	Atezolizumab + CE	Placebo + CE	
Mediana de SG, meses	12,3	10,3	HR 0,76 (95 % IC 0,60–0,95)
Mediana de SLP, meses	5,2	4,3	HR 0,77 (95 % IC 0,62–0,96)

CPM-EE, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido; EC, etopósido carboplatino; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; R, aleatorizado; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

1. Liu SV, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:619–30.



Exploramos la seguridad con combinaciones de inmunoterapia: ¿Cómo podemos mitigar los efectos secundarios?

Dra. Marina Garassino

Universidad de Chicago,
Chicago, IL (EE. UU.)



Resumen de posibles AAim



Toxicidades comunes

Fatiga

Reacciones de infusión

Gastrointestinales:

náuseas, diarrea, colitis, hepatitis

Piel: exantema, prurito

Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia

Oftalmológicos: sequedad ocular, uveítis

Endocrinos: hipotiroidismo e hipertiroidismo

Pulmonares: neumonitis

Renales: nefritis tubulointersticial, AKI

Toxicidades raras (potencialmente mortales)



Piel: pénfigo, penfigoide ampoloso, erupción liquenoide, SJS/TEN

Endocrinos: hipofisitis

Neurológicos: miastenia grave, síndrome Guillain-Barré

Hematológicos: trombocitopenia, anemia hemolítica

Cardiovasculares: miocarditis

Musculoesqueléticos: miositis

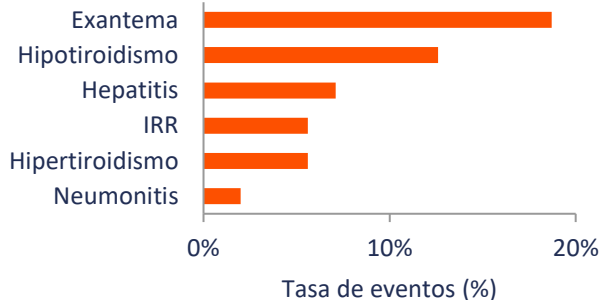
AAim con inmunoterapias en el CPM-EE

Atezolizumab + EC¹



El 40 % de los pacientes que recibieron atezolizumab + QT tuvieron AAim

AAim más habituales



- Los AAim de grado ≥ 3 incluyeron: exantema (2 %), RI (2 %), hepatitis (1,5 %), colitis (1 %), neumonitis (<1 %), pancreatitis (<1 %), rabdomiólisis (<1 %), nefritis (<1 %), síndrome de Guillain-Barré (<1 %)

Durvalumab + EP^{2,3}



El 20 % de los pacientes que recibieron durvalumab + QT tuvieron AAim

AAim más habituales



- Los AAim de grado ≥ 3 incluyeron: complicaciones hepáticas (2 %), diabetes mellitus de tipo 1 (2 %), neumonitis (1 %), diarrea/colitis (<1 %) y complicaciones pancreáticas (<1 %)

AAim; acontecimiento adverso inmunomediado; EC, etopósido-carboplatino; CPM-EE, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido; EP, etopósido-platino; QT, quimioterapia; RI, reacciones de infusión.

1. Horn L, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-29; 2. Paz-Ares L, et al. *Lancet.* 2019;394:1929-39; 3. Hou W, et al. *Front Oncol.* 2021;11:604227.

Terapias emergentes para el CPM-EE: ¿Qué hay en el horizonte?

Dra. Marina Garassino

Universidad de Chicago,
Chicago, IL (EE. UU.)



Ensayos clínicos de fase III con ICI en el tratamiento de primera línea

Ensayo	Tratamiento	Estado	Finalización estimada	Resultados iniciales
SKYSCRAPER-02 ¹ (NCT04256421)	Atezolizumab (anti-PD-L1) + EC + tiragolumab (anti-TIGIT)	Activo, fase de selección finalizada	Diciembre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> Mediana de seguimiento: 13,9 meses Sin beneficio en la SLP/SG con la adición de tiragolumab Estudio en curso hasta el análisis final de SG
ASTRUM-005 ² (NCT04063163)	Serplulimab (anti-PD-1) + EC	Fase de selección	Diciembre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> mSG: serplulimab 15,4 meses frente a placebo 10,9 meses; HR 0,63, 95 % IC 0,49–0,82; P<0,001 mSLP: serplulimab 5,8 meses frente a placebo 4,3 meses; HR 0,47, 95 % IC 0,38–0,59; P<0,001
CAPSTONE-1 ³ (NCT03711305)	Adebrelimab (anti-PD-L1) + EC	Activo, fase de selección finalizada	Octubre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> Mediana de seguimiento: 13,5 meses mSG: adebrelimab 15,3 meses frente a placebo 12,8 meses; HR 0,72, 95 % IC 0,58–0,90; P=0,0017

EC, etopósido-carboplatino; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; mSG, mediana de supervivencia global; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; PD-L1, ligando de muerte celular programada 1; TIGIT, inmunorreceptor de linfocitos T con dominios de inmunoglobulina e ITIM.

1. Rudin CM, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:LBA8507; 2. Cheng Y, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:8505-8505; 3. Wang J, et al. *Lancet Oncol.* 2022;23:739-47.

Falta de biomarcadores para predecir la respuesta a los ICI

- Actualmente no hay biomarcadores predictivos para la respuesta a ICI en el CPM-EE que hayan sido validados para su uso en la práctica clínica¹
- La utilidad clínica de la expresión de PD-L1 y TMB sigue en fase de investigación¹

PD-L1

- Tanto en CASPIAN como en IMPower-133, la respuesta a los ICI era independiente de la expresión de PD-L1^{2,3}

TMB

- Tanto en CASPIAN como en IMPower-133, la TMB no era predictiva de los resultados del tratamiento^{3,4}

CPM-EE, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; PD-L1, ligando de muerte celular programada 1; TMB, carga mutación del tumor.

1. Ortega-Franco A, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100003; 2. Paz-Ares L, et al. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v928–9; 3. Liu SV, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:619–30;

4. Goldman JW, et al. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1212–3

Clasificación del subtipo de CPM

2019: Rudin et al propusieron una nomenclatura de consenso para los subtipos moleculares del CPM¹



2021: Gay et al propusieron una clasificación revisada, sustituyendo el CPM-Y por el CPM-I²

