

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

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

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

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

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

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

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

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

VARIABLES PRIMARIAS

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

VARIABLES SECUNDARIAS

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

NA: no alcanzada.

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

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

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

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

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