



## Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 2: inhibidores de punto de control inmunológico

New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 2: Immune checkpoint inhibitors.

- » Mauricio Lema Medina. MD. Esp.<sup>1</sup>
- » Néstor Llinás. MD. Esp.<sup>2</sup>
- » Andrés Bravo. MD.<sup>2</sup>
- » Juan Camilo Hernández.<sup>3</sup>



- <sup>1</sup> Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.  
<sup>2</sup> Clínica VIDA, Medellín, Colombia  
<sup>3</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de diciembre de 2022; aceptado el 06 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.408>

### Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo aprobación regulatoria o expansión de indicación para varios inhibidores de punto de control inmunológico en cáncer en Colombia. Simultáneamente, por diversos motivos la comunidad médica en ejercicio tuvo dificultades para el acceso a información actualizada de estas nuevas indicaciones. **Objetivo:** realizar una revisión de las nuevas aprobaciones por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para inhibidores de punto de control inmunológico con aprobación expedida entre marzo de 2020 y mayo de 2022. **Métodos:** se realiza búsqueda de nuevas indicaciones de inhibidores de punto de control inmunológico en el sitio web del Invima y en medios de comunicación. Para información de costos se consulta la Circular 12 para medicamentos regulados o los precios de referencia del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para medicamentos no regulados. Se realiza una breve revisión de la literatura acerca de cada indicación con énfasis en diseño, desenlaces primarios y toxicidades grado 3 o mayor, junto con su costo estimado en Colombia. **Resultados:** se encontraron nuevas indicaciones terapéuticas para ipilimumab (anti-CTLA4), nivolumab (anti-PD1), pembrolizumab (anti-PD1), atezolizumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1) y avelumab (anti-PD-L1). Se aprobaron nueve nuevas indicaciones entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Pembrolizumab obtuvo

\* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema. Médico Especialista en Hemato-Oncología. Clínica de Oncología Astorga.

**Correo electrónico:** mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.408>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

cuatro nuevas indicaciones, incluyendo en cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital o deficiencia de reparación de ajustes de ADN, cáncer de mama triple negativo, cáncer esofágico y linfoma de Hodgkin. La combinación de atezolizumab y bevacizumab se indica en cáncer hepatocelular avanzado. Ipilimumab más nivolumab (y quimioterapia) se aprueban para cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. Durvalumab junto con quimioterapia se indica en cáncer de pulmón de células pequeñas estadio extendido. Avelumab se aprueba en mantenimiento de cáncer urotelial avanzado y junto con axitinib en cáncer de células renales metastásico. Las toxicidades observadas en los estudios de registro son las esperadas para esta clase de agentes. **Conclusión:** la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de inhibidores de punto de control inmunológico en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

**Palabras clave:** Oncología médica; inmunoterapia; investigación sobre servicios sanitarios: pandemia; COVID-19.

### Abstract

During the COVID-19 pandemic, regulatory approval or expanded indications were granted for several immune checkpoint inhibitors in cancer treatment in Colombia. However, for various reasons, the practicing medical community faced difficulties in accessing updated information on these new indications. **Objective:** to review the new approvals by the National Institute for Food and Drug Surveillance (INVIMA) for immune checkpoint inhibitors with approvals issued between March 2020 and May 2022. **Methods:** New indications for immune checkpoint inhibitors were searched on the INVIMA website and in media sources. For cost information, Circular 12 for regulated drugs or the reference prices from the Drug Price Information System (SISMED) for unregulated drugs were consulted. A brief literature review was conducted for each indication, with a focus on study design, primary outcomes, grade 3 or higher toxicities, and estimated costs in Colombia. **Results:** New therapeutic indications were found for ipilimumab (anti-CTLA4), nivolumab (anti-PD1), pembrolizumab (anti-PD1), atezolizumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1), and avelumab (anti-PD-L1). Nine new indications were approved between March 2020 and May 2022. Pembrolizumab obtained four new indications, including for colorectal cancer with microsatellite instability or DNA mismatch repair deficiency, triple-negative breast cancer, esophageal cancer, and Hodgkin's lymphoma. The combination of atezolizumab and bevacizumab is indicated for advanced hepatocellular carcinoma. Ipilimumab plus nivolumab (with chemotherapy) is approved for metastatic non-small cell lung cancer. Durvalumab in combination with chemotherapy is indicated for extensive-stage small cell lung cancer. Avelumab is approved for maintenance therapy in advanced urothelial cancer and in combination with axitinib for metastatic renal cell carcinoma. The toxicities observed in the registration studies are consistent with the expected profile for this class of agents. **Conclusion:** The expansion of the number and scope of regulatory approvals for immune checkpoint inhibitors in Colombia presents an additional opportunity for the benefit of cancer patients.

**Keywords:** Medical oncology; immunotherapy; health services research; pandemic; COVID-19.

## Introducción

Como se expresó en la Parte 1 de esta serie, se considera que hay una necesidad insatisfecha para el adecuado acceso a la información sobre nuevos agentes, así como sobre la expansión de las indicaciones para medicamentos antineoplásicos expedidas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia durante la pandemia por COVID-19, especialmente por los repetidos ciberataques que ha recibido dicha plataforma durante los meses de febrero, abril y octubre del 2022.<sup>1,2</sup>

En este artículo, Parte 2 de la serie, se evalúan las nuevas aprobaciones regulatorias para inhibidores de punto de control inmunológico emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022, con el fin de suministrar una referencia de sus nuevas indicaciones para los profesionales de la salud en Colombia. Para esto se realizó una revisión no sistemática en la que se contactó por correo electrónico a las empresas farmacéuticas con representación en Colombia con nuevas aprobaciones por el Invima para medicamentos oncológicos. Las empresas que se contactaron para los medicamentos mencionados en esta segunda parte fueron: Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Merck-Sharp and Dohme y Roche. Adicionalmente, se informa brevemente sobre el costo de los esquemas de tratamiento.

## Materiales y métodos

Se consultan diversas fuentes incluyendo la industria farmacéutica, el Invima y los medios de comunicación sobre nuevos registros sanitarios de medicamentos oncológicos por parte del Invima con resoluciones emitidas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se hace una breve revisión de la evidencia que sustenta cada nueva indicación con énfasis en los criterios de inclusión y exclusión más importantes. También se resumen los desenlaces principales

más relevantes, con su respectivo cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés). Además, se realiza un resumen de las toxicidades más importantes para los medicamentos que no tenían aprobación previa en Colombia. Se enuncia con claridad la indicación exacta para el uso del medicamento en la indicación particular y se estipula también el costo del medicamento consignado en las bases de datos estatales.

Salvo que se estipule lo contrario, todos los estudios fueron de fase III: en pacientes mayores de 18 años, nivel 0 o 1 de escala de desempeño de la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), expectativa de vida de al menos tres meses, así como parámetros hematológicos, renales y de otros órganos suficientes para la administración de la terapia propuesta.

## Análisis de costos

Los datos de los precios por unidad de cada medicamento se basaron en la Circular número 12 de 2021 que publicó un listado de los medicamentos con control de precios, la cual determinó el precio máximo por unidad de regulación de los medicamentos. Se estableció además una perspectiva desde la Empresa Prestadora de Salud (EPS) como pagador final la cual asume además del valor máximo de regulación un costo de intermediación o margen adicional que reconoce a las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) por la cadena de distribución de los medicamentos. Este porcentaje de intermediación está descrito en el artículo 7 de la Circular 12 de 2021 que notifica que las IPS podrán ajustar el precio que es de hasta 7 % para medicamentos con precio menor o igual COP \$ 1.000.000 y hasta 3.5 % para medicamentos de mayor valor.

Los medicamentos que no se encuentran relacionados en ningún artículo de la Circular 12 de 2021, se buscaron en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos

(SISMED) con el fin de encontrar un costo mediano para realizar los costeos.

Para calcular el costo tiempo mediano de tratamiento se calculó la cantidad de ciclos totales promedio, según el tiempo mediano de intervención que se publicó en cada uno de los estudios relacionados por molécula; estos ciclos se multiplicaron por el número de unidades que se requieren por dosis por el costo final de cada medicamento.

Se realizó el cálculo del costeo con un peso supuesto de 70 kg para calcular las dosis de los medicamentos que por su posología requieren

este valor (Tablas 1 y 2).

## Resultados

Los inhibidores de punto de control inmunológico (IPCI) como el anti CTLA4 (ipilimumab), los anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y los anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab) son anticuerpos monoclonales que ya tienen aprobación regulatoria en Colombia para varias indicaciones. Sin embargo, durante la pandemia se ha dado una expansión en las indicaciones aprobadas de estos agentes.

**Tabla 1.** Costo estimado de IPCI (en COP\$), mayo de 2022 para un individuo de 70 kg

Tratamiento	Dosis	Tiempo mediano de intervención (meses)	Precio por unidad de presentación (COP\$)	Costo tiempo mediano de tratamiento
Atezolizumab X 1200 mg	1200 mg/c21d	7.4	\$ 16.498.122	\$ 174.408.727
Bevacizumab X 100 mg	15 u/kg/c21d	7.4	\$ 1.106.802	\$ 122.855.061
Avelumab	10 mg/kg	9.9	\$ 4.351.200	\$ 301.538.160
Axitinib	10 mg/día/c30d	9.9	\$ 14.017.513	\$ 138.773.386
Avelumab	800 mg/c14d	5.8	\$ 4.351.200	\$ 216.316.800
Nivolumab X 40 mg	360 mg/c21d	6.1	\$ 2.166.770	\$ 169.936.721
Ipilimumab X 50 mg	1 mg/kg/c42d	6.1	\$ 14.217.425	\$ 148.673.654
Durvalumab X 500 mg	1500 mg/c21-28d	4	\$ 10.214.321	\$ 175.102.660
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	11.1	\$ 12.480.345	\$ 395.805.251
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	4.0	\$ 12.480.345	\$ 142.632.523
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	10	\$ 12.480.345	\$ 356.581.307
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	9.5	\$ 12.480.345	\$ 338.752.242

Nota: se toma como costo tiempo mediano de tratamiento para los estudios IMbrave150, CheckMate 9LA, CASPIAN, y KEYNOTE-177, para los agentes atezolizumab más bevacizumab, nivolumab más ipilimumab, durvalumab y pembrolizumab, respectivamente – ver texto).

**Tabla 2.** Listado de inmunoterapias con nuevas indicaciones por INVIMA con estudio pivotal y fecha de aprobación de FDA

Fármaco	Estudio pivotal	Aprobación FDA	Aprobación Invima	Indicación Invima*
Atezolizumab	IMbrave150, 2020	29/05/2020	19/08/2020	En combinación con bevacizumab para carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.
Avelumab	JAVELIN 101, 2019 Renal	14/05/2019	16/12/2019	Avelumab en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.
	JAVELIN 100, 2020 Bladder	30/06/2020	26/08/2020	En mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado no resecable o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.
Durvalumab	CASPIAN, 2019	27/03/2020	18/03/2021	En combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino para tratamiento de primera línea de pacientes con SCLC-EE.
Ipilimumab + Nivolumab	CheckMate 9LA	26/05/2020	26/04/2021	Nivolumab con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, en primera línea para NSCLC metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Pembrolizuma b	KEYNOTE-177, 2020	29/06/2020	2/02/2022	Primera línea para cáncer colorrectal no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores de ajuste de ADN (dMMR).
	KEYNOTE-181, 2020	30/06/2019	28/09/2020	Cáncer de esófago localmente avanzado, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 <sup>†</sup> , que hayan recibido una línea de terapia sistémica previa.
	KEYNOTE-204, 2021	14/10/2020	5/06/2018	Pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario, que han recibido trasplante autólogo de médula ósea (o equivalente) o no son candidatos al mismo.
	KEYNOTE-355, 2020	13/11/2020	12/04/2022	Cáncer de mama triple negativo localmente recurrente, no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1. <sup>†</sup>

Nota: FDA=Food and Drug Administration; Invima=Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos; SCLC-EE=Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso; EGFR=Receptor del factor de crecimiento epidérmico; ALK= gen de la cinasa de linfoma anaplásico; PD-L1= Ligando de muerte programada 1.

\* Todas las indicaciones aplican para mayores de 18 años con escala ECOG 0-1 (Grupo Cooperativo Oncológico del Este) a menos que se mencione lo contrario.

† Puntuación positiva combinada (CPS) >= 10, según lo determinado por una prueba validada.

### Atezolizumab más bevacizumab en cáncer hepatocelular

Los inhibidores de tirosina kinasas con actividad antiangiogénica son agentes aprobados para carcinoma hepatocelular no resecable, con modesta actividad antitumoral.<sup>3</sup> Los agentes anti-PD-1 han mostrado actividad en segunda línea. Se postula que la combinación del

bloqueo del eje PD-1/PD-L1 y de la angiogénesis reduce la inmunosupresión mediada por factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) dentro del tumor, promoviendo la actividad antitumoral de los linfocitos T.

Atezolizumab, un anti-PD-L1 (comercialmente conocido como Trecenriq®) comercializado por Roche ha sido aprobado en Colombia en



combinación con bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF) en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

La aprobación de atezolizumab más bevacizumab se basa en los resultados del estudio IMbrave150 que incluyó pacientes con carcinoma hepatocelular no reseccable o metastásico localmente avanzado (o ambos), con diagnóstico citológico, patológico o clínico (en pacientes con cirrosis) no susceptible a terapias curativas o locorregionales o que había progresado a las mismas.<sup>4</sup> Se incluyeron pacientes con clase A en la escala de función hepática de Child-Pugh. Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, coinfección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C y várices esofágicas o gástricas no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado. Se evaluó atezolizumab a la dosis de 1200 miligramos junto con bevacizumab 15 miligramos/kg, ambos cada 21 días. La combinación se administró hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable. El brazo control recibió sorafenib.

El desenlace principal de IMbrave150 fue la supervivencia global (SG). Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron atezolizumab por una mediana de 7.4 meses. A los 12 meses, la SG fue de 67.2 %, comparado con 54.6 % (HR: 0.58 %). La duración de respuesta mayor a seis meses se observó en 87.6 % de los pacientes en el brazo de atezolizumab más bevacizumab, comparado con 59.1 % en el brazo de sorafenib.

La calidad de vida también fue superior en el brazo experimental con retraso en el tiempo a deterioro en los desenlaces reportados por pacientes (11.2 meses comparado con 3.6 meses, HR: 0.63), funcionamiento físico (13.1 meses comparado con 4.9 meses, HR: 0.53) y

de roles (9.1 meses comparado con 3.6 meses, HR: 0.62).

En el IMbrave150, el brazo de atezolizumab más bevacizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en un 38 %, las cuales incluyeron: hipertensión arterial, proteinuria, fatiga y aumento de AST. Se suspendió algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 15.5 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados con atezolizumab incluyen prurito, diarrea, hiperbilirrubinemia, entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en el 4.6 %. Las fatalidades y la toxicidad en el brazo de sorafenib fueron similares a los del brazo experimental.

### **Avelumab más axitinib en primera línea de cáncer de células renales avanzado**

El avelumab (comercialmente conocido como Bavencio®), un inhibidor de PD-L1 producido por Merck, obtuvo una segunda ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia, esta vez en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La aprobación de avelumab se basa en los resultados del estudio JAVELIN Renal 101 que incluyó pacientes con carcinoma avanzado de células renales con un componente de células claras sin tratamiento previo.<sup>5</sup> Los criterios de inclusión clave adicionales fueron: la presencia de al menos una lesión medible, una muestra de tumor fresca o de archivo y función renal, cardíaca y hepática adecuadas. Se excluyeron pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central, enfermedad autoinmune y uso actual o previo de glucocorticoides u otros inmunosupresores en los siete días previos a la aleatorización. En el JAVELIN Renal 101 se evaluó avelumab 10 mg/kg intravenoso cada dos semanas, junto con axitinib, comparado con sunitinib.

El desenlace principal de JAVELIN Renal 101 fue la supervivencia libre de progresión (SLP)

y la SG en el subgrupo con PD-L1 positivo. El estudio fue positivo en ambos grupos, sin identificarse diferencia aparente entre los subgrupos con o sin expresión de PD-L1. La incorporación de avelumab incrementó la SLP en 31 %, con un incremento en la mediana de la SLP (independiente de la expresión de PD-L1) de 8.4 a 13.2 meses. Con una mediana de seguimiento de 9.9 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron avelumab por una mediana no alcanzada. Es de anotar que el 54 % continúa recibiendo avelumab a 9.9 meses.

En el estudio de registro, el brazo de avelumab exhibió toxicidades grado 3/4 en un 71.2 %. Se incluyen: hipertensión arterial, diarrea, fatiga e incremento en la AST. Se suspende el avelumab por toxicidad en el 7.6 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen náusea, eritrodisestesia palmoplantar y disfonía. Las fatalidades atribuidas a avelumab en el JAVELIN Renal 101 ocurrieron en 0.7 %.

No se contempla atenuación de dosis de avelumab. Las pautas de atenuación y escalamiento de dosis de axitinib son las usuales.

La aprobación expedida por el Invima lo indica en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado. Esta indicación amplía las opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma renal avanzado.

### **Avelumab en mantenimiento posquimioterapia en cáncer urotelial avanzado**

Avelumab también obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para cáncer urotelial no resecable, localmente avanzado o metastásico que no ha progresado después de tratamiento basado en platino.

La aprobación de avelumab se basa en los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100 que incluyó pacientes con carcinoma urotelial

metastásico o localmente avanzado no resecable confirmado histológicamente, así como enfermedad en estadio IV documentada que era medible, después de recibir quimioterapia de primera línea. Además de pacientes sin progresión de la enfermedad (es decir, una respuesta completa en curso, una respuesta parcial o una enfermedad estable) después de recibir de cuatro a seis ciclos de quimioterapia con gemcitabina más cisplatino o carboplatino y un intervalo sin tratamiento de 4 a 10 semanas desde la última dosis de quimioterapia.<sup>6</sup>

Se excluyeron pacientes que habían recibido terapia sistémica adyuvante o neoadyuvante en los 12 meses anteriores y una contraindicación o exposición previa a IPCI. En el JAVELIN Bladder 100 se evaluó avelumab a la dosis 800 mg cada dos semanas junto con mejor terapia de soporte comparado con mejor terapia de soporte.

El desenlace principal de JAVELIN Bladder 100 fue la SG en toda la población y en los pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales. La incorporación de avelumab incrementó la SG en 31 %, con un incremento en la mediana de la SG de 14.3 meses a 21.4 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron avelumab por una mediana de 5.8 meses. El 24.3 % continuaba recibiendo avelumab al corte para la publicación.

En el estudio de registro, el brazo de avelumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 47.4 %. Se resaltan: infección urinaria y fatiga. Se suspendió el avelumab por toxicidad en el 11.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados con avelumab incluyen prurito, diarrea, artralgia y constipación. Las fatalidades atribuidas a avelumab en el JAVELIN Bladder 100 ocurrieron en 0.6 %. La aprobación expedida por el Invima estipula que “avelumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de



primera línea basada en platinos”.

### **Durvalumab más quimioterapia en cáncer de pulmón de células pequeñas estadio extendido**

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) es un tumor de alta letalidad, con una supervivencia a 5 años del 7 %.<sup>7</sup> Dos tercios de los pacientes con SCLC presentan en estadio extendido (SCLC-EE) que tiene una supervivencia mediana de unos 10 meses, pese a la alta tasa de respuesta a quimioterapia estándar con platino y etopósido.

El durvalumab (nombre comercial: Imfinzi®) un anti-PD-L1 producido por AstraZeneca obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para SCLC-EE junto con quimioterapia en primera línea. La aprobación de durvalumab se basa en los resultados del estudio CASPIAN que incluyó pacientes con diagnóstico histológico o citológicamente documentado de SCLC-EE, sin tratamiento previo.<sup>8</sup> Otros criterios de elegibilidad incluyeron peso corporal >30 kg, idoneidad para quimioterapia de primera línea basada en platino y prueba de embarazo negativa para mujeres premenopáusicas. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales si eran asintomáticas o tratadas y estables sin esteroides ni anticonvulsivos durante más de un mes antes del ingreso al estudio.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de plan de radioterapia torácica, con antecedentes de trastornos autoinmunes o inflamatorios, síndrome paraneoplásico de naturaleza autoinmune que requiere tratamiento sistémico, antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa y comorbilidad grave concurrente no controlada o con infecciones activas.

En el CASPIAN se evaluó durvalumab 1500 miligramos, junto con platino más etopósido por 4 a 6 ciclos, cada 21 días. Posteriormente,

el durvalumab de mantenimiento se continuó cada 28 días. En el brazo control se administró quimioterapia citotóxica sin durvalumab.

El desenlace principal de CASPIAN fue SG. Con una mediana de seguimiento de 14.2 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron durvalumab por una mediana de seis meses. La SG en grupo con durvalumab fue de 13.6 meses, comparado con 10.3 meses del brazo control, una reducción en la mortalidad del 27 %. En la actualización con seguimiento mediano de 39.4 meses, se observó que la SG a los 36 meses del grupo con durvalumab fue de 17.6 %, comparado con 5.8 % en el grupo control.<sup>9</sup>

En el estudio de registro, el brazo de durvalumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 62 %. Se incluyen: neutropenia y anemia, explicadas por los agentes citotóxicos. Se suspendió durvalumab por toxicidad en el 9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen náusea, alopecia, constipación e hiporexia. Las fatalidades atribuidas a durvalumab ocurrieron en el 5 % y 6 % en el brazo control.

La aprobación expedida por el INVIMA amplía la indicación de durvalumab a SCLC-EE así: “durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso”.

### **Ipilimumab más nivolumab más quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas**

La combinación con inmunoterapia entre nivolumab, agente anti-PD-1 (nombre comercial: Opdivo®) más ipilimumab (comercialmente conocido como Yervoy®), agente anti CTLA4, ambos producidos por Bristol-Myers Squibb, obtuvieron aprobación regulatoria en Colombia junto con quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas

en inglés) en primera línea metastásico o recurrente.

La aprobación regulatoria se basó en los resultados del estudio CheckMate-9LA que incluyó pacientes con NSCLC escamoso o no escamoso confirmado histológicamente en estadio IV o recurrente, sin terapia anticancerosa sistémica previa como tratamiento primario para la enfermedad avanzada o metastásica.<sup>10</sup> Para ser incluidos en el CheckMate 9LA, los pacientes debían tener enfermedad medible. Los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa para la enfermedad en estadio temprano y aquellos con NSCLC localmente avanzado con recurrencia después de la quimiorradioterapia debían haber completado el tratamiento al menos seis meses antes de la inclusión. Los pacientes con metástasis en el SNC eran elegibles si recibían un tratamiento adecuado y si los hallazgos neurológicos se normalizaron (excepto los signos o síntomas residuales relacionados con el tratamiento del SNC) por al menos dos semanas antes de comenzar el tratamiento del estudio y, por lo tanto, se consideraban estables. Además, los pacientes tenían que estar sin corticosteroides o con una dosis 10 mg o menos de prednisona diaria (o equivalente) durante al menos dos semanas antes del primer tratamiento. Antes de ingresar al estudio se requería la evaluación de PD-L1 en tejido tumoral, así como un extenso panel de laboratorio clínico para establecer adecuada función hematológica, hepática, tiroidea y renal. Se requirió negatividad para hepatitis B y hepatitis C.

Se excluyeron pacientes con mutaciones conocidas de EGFR y translocaciones de ALK sensibles a terapia dirigida, estado de EGFR desconocido o indeterminado en pacientes con histología no escamosa, o pacientes con enfermedad autoinmune. Los pacientes también fueron excluidos si tenían meningitis carcinomatosa, enfermedad pulmonar

intersticial sintomática, VIH, SIDA o malignidad previa (excepto cánceres de piel no melanoma y cánceres *in situ*) los dos años anteriores. Tampoco fueron elegibles los pacientes con afecciones que requerían corticosteroides sistémicos (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) o medicación inmunosupresora los 14 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. No se permitió el tratamiento previo con agentes dirigidos a la coestimulación de células T u otros IPCI.

En el CheckMate 9LA se evaluó nivolumab 360 miligramos intravenoso cada tres semanas, más ipilimumab 1 mg/kg intravenoso cada seis semanas y 2 ciclos cada 21 días de quimioterapia estándar basada en platino, determinado según la histología escamosa o no escamosa. Posterior a la quimioterapia, se continuó nivolumab e ipilimumab hasta progresión, intolerancia o hasta completar dos años. El brazo control fue quimioterapia estándar basada en platino según la histología, cada tres semanas, por 4 ciclos.

El desenlace principal de CheckMate 9LA fue la SG. Con una mediana de seguimiento de 13.2 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron nivolumab más ipilimumab por una mediana de 6.1 meses. La incorporación de nivolumab más ipilimumab incrementó la SG en 31 %, con un incremento en la mediana de la SG de 10.9 meses a 15.6 meses. La supervivencia a los 12 meses fue de 63 % con la combinación experimental, comparada con 47 % en el brazo control.

En los pacientes con expresión de PD-L1 <1 % se observó una mediana de SG de 16.8 meses, superior a la observada en el grupo control que fue de 9.8 meses. El resultado de CheckMate 9LA complementa lo observado con la combinación de nivolumab más ipilimumab sin quimioterapia explorada en el estudio CheckMate 227.<sup>11</sup> En este último se comparó la combinación nivolumab más ipilimumab (sin quimioterapia) contra quimioterapia basada en platino. Este estudio

también fue positivo con incremento en la SG en el brazo experimental, independientemente de la expresión de PD-L1 en las células tumorales. La mediana de SG de los pacientes con PD-L1 <1 % en el brazo experimental fue de 17.2 meses en el CheckMate 227, superior a los 12.2 meses del brazo control. Los resultados de los dos estudios son bastante similares, pero la aprobación regulatoria del Invima se circunscribe a la combinación de nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia (CheckMate 9LA), y no en la plataforma de combinación de inmunoterapia sin quimioterapia citotóxica.

En el estudio de registro, el brazo de nivolumab más ipilimumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 30 %. Se incluyen: náuseas, anemia, neutropenia y aumento de lipasa. Se suspendió nivolumab, ipilimumab o ambos por toxicidad en el 19 % de los pacientes. Las toxicidades grado 3 más comunes en el brazo experimental fueron: diarrea, neutropenia febril y anemia. Otros efectos adversos observados con nivolumab más ipilimumab incluyen astenia, prurito, exantema, hipotiroidismo y fatiga. Las fatalidades atribuidas al tratamiento ocurrieron en el 2 % de cada brazo.

La expansión aprobación expedida por el Invima para ambos agentes establece que “nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas *EGFR* o *ALK*”.

### **Pembrolizumab en cáncer de colon y recto metastásico con inestabilidad microsatelital o defectos de reparación de errores de ajuste de ADN en primera línea**

Aproximadamente el 15 % de los cánceres de colon y recto tienen deficiencia en la reparación de errores de ajuste de ADN (dMMR, por sus

siglas en inglés), por silenciamiento epigenético de *MLH1* o por mutaciones germinales de los genes encargados del proceso. La dMMR hace que se acumulen mutaciones en las células y se asocian a una alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) y alteraciones en las secuencias de microsatélites, que se describen como alta inestabilidad microsatelital (MSI-H, por sus siglas en inglés). La determinación del estado MSI o MMR típicamente se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa o inmunohistoquímica, respectivamente. La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico con MSI-H/dMMR previamente tratados.

Pembrolizumab, un agente anti-PD-1 (comercialmente llamado Keytruda®) producido por Merck-Sharp and Dohme, obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para la primera línea de cáncer de colon y recto metastásico con MSI-H y dMMR.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-177 que incluyó 307 pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV con MSI-H-dMMR con enfermedad medible.<sup>12,13</sup> Los pacientes podían haber recibido quimioterapia adyuvante previa para cáncer colorrectal si el tratamiento anterior fue completado al menos seis meses antes de la aleatorización. En el KEYNOTE-177 se evaluó pembrolizumab 200 miligramos cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos comparado con quimioterapia estándar basada en fluorouracilo, con o sin agentes biológicos antiangiogénicos o anti EGFR.

El desenlace principal de KEYNOTE-177 fue SLP. Con una mediana de seguimiento de 32.4 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 11.1 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en 40 %, con un incremento en la mediana de SLP de 8.2

meses a 16.5 meses.

El brazo de pembrolizumab tuvo mejor calidad de vida, con una superioridad en el puntaje medio de los mínimos cuadrados en la escala de calidad de vida (del instrumento EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) de 8.96 puntos. Se observó retraso del 40 % en el deterioro en la calidad de vida a favor de pembrolizumab. También se evidenció un mejor funcionamiento físico, social y menor fatiga en el brazo de pembrolizumab.<sup>14</sup>

La toxicidad de pembrolizumab fue menor que la quimioterapia, con eventos adversos grado 3 a 5 en 56 %, en comparación con el 78 % en el grupo de quimioterapia. El 14 % de los pacientes en el brazo de pembrolizumab tuvieron que suspender el tratamiento por toxicidad, comparado con 12 % en el brazo control. Fue observada una toxicidad grado 5 del 4 % y 5 %, en el grupo de pembrolizumab y control, respectivamente.

La aprobación expedida por el Invima estipula la ampliación de la indicación de pembrolizumab para cáncer colorrectal en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores de ajuste de ADN (dMMR)”.

### **Pembrolizumab en cáncer de esófago metastásico o recurrente**

El pembrolizumab también obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria para cáncer de esófago localmente avanzado, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

La aprobación de pembrolizumab se basa

en los resultados del estudio KEYNOTE-181 que incluyó 628 pacientes con carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de esófago confirmado histológicamente, incluido el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica de tipo 1 Siewert, negativo para HER2.<sup>15</sup> Los criterios de selección incluyeron enfermedad metastásica o localmente avanzada, no resecable, enfermedad medible, progresión clínica o radiográfica documentada en una línea previa de terapia estándar.

En el KEYNOTE-181 se evaluó pembrolizumab a la dosis de 200 miligramos vía intravenosa cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos comparado con quimioterapia preferida por el investigador, entre las siguientes opciones: paclitaxel, docetaxel o irinotecán, a las dosis estándar.

El desenlace principal de KEYNOTE-181 fue la SG en pacientes con PD-L1 positivo, definido como CPS  $\geq 10$ . PD-L1 se estableció por inmunohistoquímica determinada por el anticuerpo 22C3 en células tumorales y mononucleares. El tiempo mediano de seguimiento fue 7.1 meses. La mediana de tiempo de tratamiento con pembrolizumab fueron 4.0 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SG en 41 %, con un aumento en la mediana de la SG de 6.7 meses a 9.3 meses. A los 12 meses el 43.0 % de los pacientes en el grupo de pembrolizumab continuaban con vida, comparado con 20.4 % en el grupo control.

En el estudio de registro, el brazo de pembrolizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 18 %, comparado con 40.9 % en el brazo control. Se suspendió tratamiento por toxicidad en 6 %, en ambos brazos. Fueron atribuidas cinco muertes a toxicidad en cada uno de los grupos.

### **Pembrolizumab en linfoma de Hodgkin avanzado**

La tercera expansión en la aprobación



regulatoria de pembrolizumab durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo con su aprobación regulatoria para linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) en pacientes adultos y pediátricos recidivante o refractario.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-204 que incluyó 304 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, con recidiva (definida como progresión de la enfermedad después de la terapia más reciente) o refractario (definido como falta de respuesta completa o parcial a la terapia más reciente).<sup>16</sup>

Para ser candidatos a KEYNOTE-204, los pacientes tenían que haber recibido trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas o no ser elegibles para el mismo. Otros criterios clave de elegibilidad eran: enfermedad medible, edad mayor de 18 años, desempeño ECOG 0 o 1 y funcionamiento adecuado hematológico y renal.

Se excluyeron pacientes con: trasplante alogénico en los últimos cinco años, tratamiento para enfermedad injerto contra huésped, compromiso de sistema nervioso central, otro cáncer en los últimos tres años, enfermedad autoinmune no endocrina, infección activa, historia de tuberculosis, infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C. En el KEYNOTE-204 se evaluó pembrolizumab a la dosis de 200 miligramos vía intravenosa cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos, comparado con brentuximab vedotin a las dosis usuales.

Los dos desenlaces principales de KEYNOTE-204 fueron la SLP y la SG. Con una mediana de seguimiento de 25.7 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 10 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en 35 %, con un incremento en la mediana de la SLP de 8.3 a 13.2 meses. No se registraron suficientes fatalidades durante

el seguimiento del estudio para reportar diferencias en la SG. La tasa de respuesta con pembrolizumab fue de 65.6 %, comparado con 54.2 % en el brazo con brentuximab vedotin. La mediana de duración de respuesta fue 20.7 meses y 13.8 meses en el brazo experimental y control, respectivamente.

En cuanto a la seguridad, no se encontraron toxicidades distintas a las previamente reportadas para pembrolizumab. Se suspendió el tratamiento por toxicidad en 13 % y 14 % en el brazo experimental y control, respectivamente. La proporción de toxicidad grado 3/4 en el brazo de pembrolizumab fue de 19 % y se reportó una muerte por neumonía. No hubo muertes inmunorelacionadas. En el brazo control se reportó toxicidad grado 3/4 en 25 %.

La expansión de la aprobación por el Invima incluye ahora también pembrolizumab en pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario, que han recibido trasplante autólogo de médula ósea (o equivalente) o no son candidatos al mismo.

### **Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo avanzado**

La cuarta aprobación regulatoria para pembrolizumab se obtuvo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente, no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] en combinación con quimioterapia.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-355 que incluyó pacientes con cáncer de mama triple negativo con al menos una lesión medible, provisión de una muestra de tumor recién obtenida de un sitio inoperable o metastásico localmente recurrente para la determinación del



estado de cáncer de mama triple negativo y el estado de PD-L1 mediante inmunohistoquímica (se usó una muestra de tumor de archivo si no se pudo obtener una nueva biopsia del tumor).<sup>17</sup>

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico de novo fueron elegibles para el estudio. Eran elegibles las pacientes que completaron el tratamiento para el cáncer de mama en estadio I-III si habían transcurrido al menos seis meses entre la finalización del tratamiento con intención curativa (cirugía o quimioterapia, la última que ocurrió) y la primera recurrencia local o distante documentada (mediante biopsia o imágenes). La radioterapia adyuvante se excluyó del requisito de intervalo de seis meses. Las pacientes que recibieron agentes de taxano, gemcitabina o platino en el contexto neoadyuvante o adyuvante podrían ser tratadas con la misma clase de quimioterapia si habían transcurrido al menos 12 meses entre la finalización del tratamiento con intención curativa y la primera recurrencia.

Se excluyeron pacientes con: tratamiento con un agente en investigación en las cuatro semanas anteriores a la aleatorización, exposición previa a IPCI, falta de recuperación (hasta un grado  $\leq 1$  o inicial) de eventos adversos debido a la terapia administrada previamente, neuropatía de grado  $\geq 2$ , enfermedad autoinmune activa que requirió tratamiento sistémico en los dos años previos, diagnóstico de inmunodeficiencia o terapia inmunosupresora en la semana previa, metástasis activas del sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa (se permitían metástasis cerebrales estables tratadas previamente), antecedentes de neumonitis no infecciosa que requiera glucocorticoides o neumonitis actual, antecedentes del virus de la inmunodeficiencia humana, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, tuberculosis activa, infección activa por hepatitis B o hepatitis C, insuficiencia cardíaca congestiva de clase II-IV o infarto de miocardio en los seis meses anteriores a la aleatorización o cualquier

infección activa que requiera terapia sistémica.

En el KEYNOTE-355 se evaluó pembrolizumab a la dosis 200 miligramos cada 21 días, hasta por 35 dosis (para pembrolizumab). El pembrolizumab se administró junto con quimioterapia con una de las siguientes opciones: nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina más carboplatino a las dosis usuales. En el brazo control se administró quimioterapia. La quimioterapia citotóxica se suspende a discreción del investigador, en ambos brazos.

El 38 % de las pacientes tuvieron PD-L1 positivo con CPS  $\geq 10$ . El desenlace principal de KEYNOTE-355 fue la SLP y la SG en el subgrupo con PD-L1 CPS  $\geq 10$ . La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en el subgrupo de PD-L1 positivo en 35 %, con un incremento en la mediana de la SLP que pasó de 5.6 meses en el grupo control a 9.7 meses en el grupo de pembrolizumab. Con una mediana de seguimiento de 25.9 meses, las pacientes asignadas al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 9.7 meses.

En el estudio de registro, el brazo de pembrolizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 68 % similar al 67 % exhibido por el brazo control. No se detectaron señales de toxicidad adicional que no se hayan reportado en otros estudios.

La aprobación expedida por el Invima incluye también: "cáncer de mama triple negativo localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada". También tiene aprobación regulatoria el atezolizumab.

## Discusión

En este artículo se revisan las indicaciones

nuevas para medicamentos oncológicos de inhibidores de punto de control inmunológico que fueron emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Para esto, se realiza una revisión de la literatura disponible con énfasis en los estudios principales que originaron la aprobación inicial por la FDA e Estados Unidos y posteriormente por el Invima en Colombia.

Los inhibidores de punto de control inmunológico lograron nueve aprobaciones nuevas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se resaltan cuatro nuevas indicaciones para pembrolizumab: cáncer colorrectal avanzado con inestabilidad microsatelital o defecto de reparación de ajustes. El avelumab recibió nuevas indicaciones en el manejo de cáncer renal avanzado (junto con axitinib) y en mantenimiento para cáncer urotelial avanzado. La combinación nivolumab más ipilimumab (junto con quimioterapia) se convierte en una opción para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. La adición de durvalumab a la quimioterapia se indica en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con estadio extendido. La combinación de bevacizumab más atezolizumab se indica en pacientes con cáncer hepatocelular avanzado.

Las toxicidades de los inhibidores de punto de control inmunológico en los estudios de registro son las esperadas que incluyen alteraciones tiroideas, reacciones dermatológicas, hepatitis, pneumonitis o colitis. Las alteraciones del perfil hematológico como neutropenia, anemia o trombocitopenia suelen estar explicadas por la administración concomitante de quimioterapéuticos citotóxicos.

En conclusión, la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de inhibidores de punto de control inmunológico en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

## Colaboraciones

Mauricio Lema Medina contribuyó en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Néstor Llinás contribuyó en el diseño del estudio, la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Andrés Bravo contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Juan Camilo Hernández contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

## Biografía de los autores

Mauricio Lema Medina. Médico, Especialista en Hemato-Oncología.

Néstor Llinás. Médico, Especialista en Oncología Clínica.

Andrés Bravo. Médico.

Juan Camilo Hernández. Químico Farmacéutico.

## Referencias

1. Consultor Salud. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. El Invima es objeto de nuevo ataque cibernético. Disponible en: <https://consultorsalud.com/Invima-objeto-ataque-cibernetico/>
2. Revista Semana. [Internet]. 2022 [cited

- 2023 May 25]. Invima informó que su página web ya se encuentra habilitada después de inconvenientes técnicos. Disponible en: <https://www.semana.com/salud/articulo/Invima-informo-que-su-pagina-web-ya-se-encuentra-habilitada-despues-de-inconvenientes-tecnicos/202353/>
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
  4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
  5. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
  6. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
  7. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol.* 2020;10.
  8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;394(10212):1929–39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
  9. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51–65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8).
  10. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198–211. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
  11. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.
  12. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
  13. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl):3500–3500. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.3500](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500).
  14. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):665–77. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4).
  15. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E,

- Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol Off. J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(35):4138–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888>.
16. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512–24. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X).
17. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet.* 2020;396(10265):1817–28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).