

**PROTOCOLO DE USO DE DURVALUMAB EN
CONDICIONES DISTINTAS A LAS DE LA FICHA
TÉCNICA (DOSIFICACIÓN POR KG DE PESO) EN
LAS INDICACIONES APROBADAS**

Versión 02/06/2023

**Elaborado por: Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Hematología y
Oncología Médica del Hospital General Universitario
Morales Meseguer**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
2 de junio de 2023**

Código: CRFT/PRO/DUR/FIA/062023

1. Autores

José Carlos Titos Arcos.

Servicio de Farmacia.

Josefa León Villar.

Servicio de Farmacia.

José Antonio Macías Cerrolaza.

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

Francisco Ayala de la Peña.

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

2. Introducción e importancia clínica

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ , que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80. El bloqueo selectivo de estas interacciones potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T1 sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

3. Objetivo

El objetivo de este protocolo es adoptar la pauta de dosificación de durvalumab basada en el peso corporal del paciente en lugar de la pauta actualmente establecida en la ficha técnica de dosis fija, teniendo en cuenta su equivalencia farmacocinética y farmacodinámica, la generación de ahorro y el hecho de que ha sido la pauta utilizada de forma estándar en los ensayos de los que surgieron las primeras indicaciones incluidas en la ficha técnica.

Este protocolo propone, teniendo en cuenta dicha equivalencia de dosificación y de reducción de costes, la adopción de la pauta de 10 mg/kg cada 2 semanas (con una dosis máxima total de 750 mg). Dada la reciente aprobación también en ficha técnica de la dosificación de 1.500 mg/4 semanas iv como pauta alternativa, se propone así mismo la posibilidad de valoración individual del uso de la pauta 20 mg/kg cada 4 semanas (con una dosis máxima total de 1.500 mg) a partir de la tercera dosis del fármaco en pacientes estables clínicamente y sin toxicidad previa relevante.

4. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios para la indicación de dosificación basada en el peso corporal:
 - ✓ Indicaciones autorizadas y financiadas en fecha de aprobación del protocolo:
 1. En monoterapia en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.
 - ✓ Dosificación cada dos o cada cuatro semanas.
 - ✓ Peso corporal inferior a 75 kg.
 - ✓ Uso del fármaco en condiciones de práctica clínica habitual, fuera de ensayo clínico.
- Si se financian nuevas indicaciones se valorará la inclusión en el protocolo teniendo en cuenta la evidencia disponible en ese momento.

5. Esquema de tratamiento a emplear

- Durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa, con una dosis total máxima de 750 mg cada 2 semanas.
- En pacientes que estén recibiendo durvalumab en monoterapia, con situación estable en cuanto a toxicidad y evolución de la neoplasia, es posible, tras consideración individual, la administración a intervalos más largos: 20 mg/kg cada 4 semanas, con dosis total máxima de 1500 mg cada 4 semanas.

6. Eficacia y seguridad

En las evaluaciones farmacodinámicas realizadas en el estudio 1108, tras la administración de 0,1 a 20 mg/kg de durvalumab, las concentraciones de sPD-L1 se suprimieron al máximo en el día 14 durante todas las dosis excepto 0,1 mg/kg, siendo el alcance y la duración de la supresión dependientes de la dosis¹.

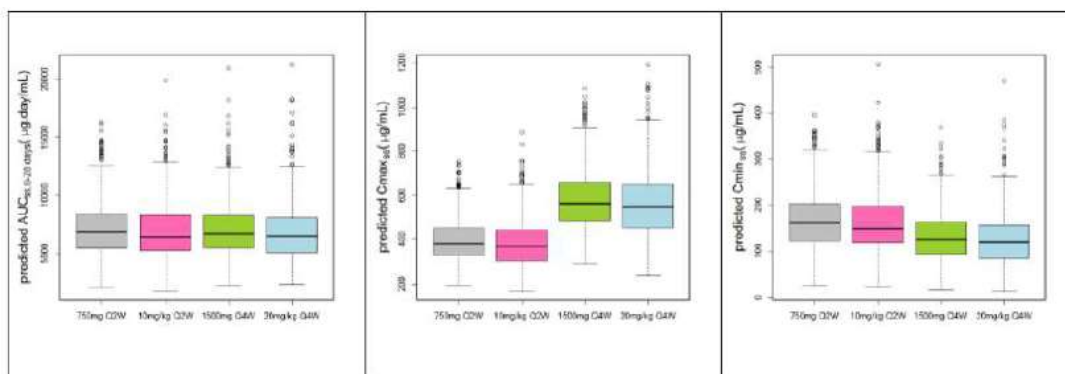
Tras la administración de durvalumab, se observó una supresión completa de sPD-L1 alrededor de los niveles de dosis de $\geq 0,3$ mg/kg. Tras la administración de 10 mg/kg Q2W, aproximadamente el 97% de los pacientes demostraron una supresión completa de sPD-L1 durante todo el intervalo de dosificación. La supresión de sPD-L1 libre fue similar entre las cohortes de 10 mg/kg/2 semanas, 15 mg/kg/3 semanas y 20 mg/kg/4 semanas¹.

En el ensayo pivotal PACIFIC, que facilitó la indicación para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresaran PD-L1 $\geq 1\%$ y cuya enfermedad no presentara progresión tras quimiorradioterapia basada en platino, se utilizó la dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. Si bien, posteriormente al registro del fármaco, la dosis en ficha técnica se modificó a 10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas, en base no a estudios comparativos de eficacia, sino a estudios farmacocinéticos de equivalencia, con la siguiente aclaración en ficha²: los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Fármacos de Canadá (CADTH) ha revisado recientemente la dosificación de inmunoterapia oncológica, con la conclusión de que para durvalumab no hay diferencias ni farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre la dosis fija de 1500 mg/4 semanas y la dosis 10 mg/kg/2 semanas o 20 mg/kg/4 semanas³. La dosificación por peso, teniendo en cuenta la equivalencia a la dosis fija y que reduce el gasto innecesario en fármaco, ha sido adoptado como política general por el sistema nacional de salud canadiense.

Modelos cinéticos posteriores para la indicación de CPM, identificaron 10 mg/kg ó 750 mg cada dos semanas como la dosis de elección para mantener niveles de exposición por encima de 53,3 $\mu\text{g/mL}$, produciéndose una saturación casi completa de PD-L1 en el 95% de los pacientes. Las simulaciones de este modelo indicaron que la posología de 20 mg/kg cada 4 semanas y una dosis fija de 1500 mg cada 4 semanas daría como resultado exposiciones comparables (Figura 1)³.

Es por ello, que la dosis fija de 1500 mg cada 4 semanas ha sido seleccionada como el régimen de dosis con el que se está investigando en múltiples ensayos clínicos fase III en curso en diferentes tipos de cáncer¹.



AUC₀₋₂₈ = area under the plasma concentration-time curve at steady state; C_{max,ss} = maximum concentration at steady state; C_{min,ss} = trough concentration at steady state; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

The predicted AUC₀₋₂₈ was used for comparison of durvalumab exposure levels predicted by the model across dosing regimens for a comparable dosing interval given the difference in dosing frequency (Q2W versus Q4W). C_{max,ss} and C_{min,ss} were taken as the predicted concentrations of durvalumab at Week 16 post-dose and pre-dose, respectively.

Figura 1. Diagrama de cajas de AUCss pronosticadas, 0-28 días (panel izquierdo), C_{max,ss} (panel central) y C_{min,ss} (panel derecho) distribuciones para 4 regímenes de dosificación de durvalumab.

Por otro lado, los protocolos de BC CANCER, contemplan la administración de durvalumab en mg/kg y dosis máxima por ciclo^{4, 5}:

- Protocolo LULADUR: durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas (con una dosis máxima de 750 mg) hasta completar un año de tratamiento.
- Protocolo LUDADUR4: durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas (con una dosis máxima de 1500 mg) hasta completar un año de tratamiento.

En BC cáncer de Canadá, se realizó un estudio retrospectivo que comparó durvalumab 10mg/kg cada dos semanas frente a 20 mg/kg cada 4 semanas en pacientes con CPNM localmente avanzado estadio III, no resecable, después de quimiorradioterapia basada en platino⁶. Se incluyeron un total de 152 pacientes en el grupo de 2 semanas y 53 pacientes en el grupo de 4 semanas. La mediana de seguimiento fue de 19,7 meses y 12,0 meses, respectivamente. No se alcanzó la mediana de supervivencia global, pero las tasas de supervivencia a los 12 meses fueron del 88,4 % frente al 85,2 % (p = 0,55). Los perfiles de toxicidad fueron similares.

Por tanto, no hubo diferencias significativas en la eficacia o toxicidad entre durvalumab cada 2 y 4 semanas en esta cohorte de pacientes con CPNM avanzado tratados previamente con quimiorradiación con intención curativa.

7. Coste

Tras el análisis de costes de las diferentes dosis por peso, se observó que el ahorro en el coste se produce en todos los pesos menores de 75 kg, lo que conllevaría un amplio margen de ahorro respecto a la dosis fija.

8. Bibliografía

¹ EPAR Imfinzi for the treatment of patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer (NSCLC).

² Ficha técnica DURVALUMAB. AEMyPS. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

³ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH technology review: optimal use 360 report: dosing and timing of immuno-oncology drugs. Published online November 2019.

⁴ BC Cancer Lung Tumour Group. (LULADUR) BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using Durvalumab. Vancouver, British Columbia: BC Cancer; 1 January 2021.

⁵ BC Cancer Lung Tumour Group. (LULADUR4) BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using 4-Weekly Durvalumab. Vancouver, British Columbia: BC Cancer; 1 April 2020.

⁶ Denaul M-H et al. Comparison of 2-Weekly Versus 4-Weekly Durvalumab Consolidation for Locally Advanced NSCLC Treated With Chemoradiotherapy: A Brief Report. JTO Clin Res Rep. 2022 Mar 30;3(5):100316.

⁷ Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed dose regimen: What is the economic impact? Eur J Cancer 2019; 113: 28-31.