INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-398/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de serplulimab (Hetronifly®), en combinación con carboplatino y etopósido para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE)

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1

Serplulimab (Hetronifly®) 3

Farmacología (14) 3

Eficacia (14,6,20,21) 3

Seguridad (6,14,20,21) 6

Discusión 8

Conclusión 13

Grupo de expertos 15

Anexo 16

Referencias 22

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados. En España, las cifras de CP estimadas para 2025 son de 34 506 nuevos casos (23 442 en varones y 11 604 en mujeres). En 2023 se notificaron 22 827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16 582 en varones y 6 245 en mujeres). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años. Las tendencias actuales muestran un descenso de la mortalidad en hombres, pero un aumento progresivo en mujeres, hasta el punto de que el cáncer de pulmón está a punto de superar al de mama como primera causa de muerte oncológica femenina en España (1–3).

En función de su histología, el CP se clasifica principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa aproximadamente el 85% de los casos, o el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) (15% de los casos, aproximadamente) (4,5).

El CPM es un tumor neuroendocrino que se distingue de la mayoría de los tipos de CPNM por su rápido tiempo de duplicación, su agresivo crecimiento y el desarrollo precoz de metástasis. El diagnóstico del CPM se basa en el examen con microscopía óptica de una muestra citológica o histológica. Además, los marcadores inmunohistoquímicos estándar para determinar el origen pulmonar y/o características neuroendocrinas son útiles para el diagnóstico. No se recomiendan biomarcadores moleculares para la selección del tratamiento en el CPM. En particular, el uso de la inmunohistoquímica de PD-L1 como biomarcador predictivo de supervivencia en CPM no parece estar relacionado con la respuesta al tratamiento con inmunoterapia (6–9).

El CPM está altamente asociado al hábito tabáquico, siendo la proporción de pacientes que no han fumado nunca de entre el 2 y el 8%, aproximadamente. Se puede clasificar de acuerdo con el sistema de estadificación TNM (*tumour-node-metastasis*) y de acuerdo con el sistema VALSG (*Veterans Administration Lung Study Group*) Se hace la distinción entre: estadio limitado (CPM-EL) se corresponde con los estadios TNM I a III y comprende aquellos tumores que pueden ser abarcados en un único campo de irradiación, estando confinados a un hemitórax y ganglios linfáticos regionales y el CPM en estadio extendido (CPM-EE) que incluye aquellos tumores que se extienden más allá de un único campo de irradiación o enfermedad metastásica a distancia (estadio TNM IV). La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico en la enfermedad en estadio extendido (EE) oscila entre los 8 y 13 meses, mientras que en la enfermedad en estadio limitado es aproximadamente 7 meses superior. Menos del 5% de los pacientes con enfermedad en estadio extendido sobreviven más de 2 años en pacientes tratados únicamente con quimioterapia (6–9).

Durante muchos años, el tratamiento estándar en primera línea para pacientes con CPM-EE ha sido la quimioterapia basada en platino con etopósido. Varios estudios con cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido (a diferentes dosis) han mostrado resultados consistentes. En aquellos casos en los que se produce una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia, la irradiación craneal profiláctica (ICP) ha demostrado que disminuye el riesgo de progresión cerebral y que aumenta la supervivencia global (SG), además, la radioterapia torácica de consolidación tras la quimioterapia puede aumentar el tiempo libre de progresión y la SG en pacientes seleccionados. Los pacientes diagnosticados con CPM-EE suelen presentar una tasa de respuesta del 60-80% a la combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido y un 20% de respuestas completas (10–12).

A pesar de presentar una elevada tasa de respuesta inicial, los pacientes tratados con compuestos de platino suelen recaer en un tiempo corto (aproximadamente 6 meses) presentando un pronóstico muy desfavorable En este entorno paliativo, el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia y frenar el deterioro de la calidad de vida. La falta de terapias efectivas había provocado que el pronóstico del CPM-EE no mejorara prácticamente en los últimos 30 años hasta la publicación de los primeros estudios que introducían la combinación de anti PD-1/ anti-PD-L1 con quimioterapia convencional en primera línea con resultados positivos en términos de SG (13).

La primera inmunoterapia que obtuvo resultados positivos en el tratamiento en primera línea del CPM-EE fue atezolizumab combinado con carboplatino y etopósido (basado en el estudio IMpower-133) que fue autorizado en la UE en septiembre de 2019. Por ello, esta combinación supuso un nuevo estándar de tratamiento para el CPM-EE en primera línea de tratamiento. La segunda inmunoterapia aprobada fue durvalumab en combinación con carboplatino o cisplatino más etopósido (basada en el estudio CASPIAN) en agosto de 2020. En febrero de 2025, serplulimab recibió la autorización de comercialización en primera línea en combinación con carboplatino y etopósido para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE. En mayo de 2025 se aprobó tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE. Durvalumab y atezolizumab son anti-PDL1 mientras que tislelizumab y serplulimab son anti-PD1 (6,14–17).

Hasta la fecha, los regímenes con inmunoterapia aprobados en la UE para el tratamiento sistémico del CPM-EE y que se consideran el estándar de tratamiento en la práctica clínica se resumen en la tabla A1 del anexo y consisten en:

- Serplulimab + etopósido + carboplatino. (combinación objeto de estudio en este IPT). No ha sido incorporada a las guías de práctica clínica, las últimas actualizaciones son previas a la aprobación de esta indicación en la UE (6,14).
- Tislelizumab + etopósido + carboplatino/cisplatino. No ha sido incorporada a las guías de práctica clínica, las últimas actualizaciones son previas a la aprobación de esta indicación en la UE.(15,18)
- Durvalumab + etopósido + carboplatino/cisplatino. Combinación clasificada como categoría 1 según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (10,16,19).
- Atezolizumab + etopósido + carboplatino. Combinación clasificada como categoría 1 según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (10,17,19).

Regímenes recomendados en pacientes no candidatos a inmunoterapia:

- Etopósido + carboplatino. Combinación clasificada como categoría 2A según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (9,10,19).
- Etopósido + cisplatino. Combinación clasificada como categoría 2A según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación B (9,10,19).

Serplulimab (Hetronifly®)

Serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (14).

Serplulimab se presenta como un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). La dosis recomendada es 4,5 mg/kg de serplulimab cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable No se recomienda el aumento escalonado ni la reducción de la dosis para serplulimab. Puede que sea necesario la suspensión o la interrupción de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. La suspensión de la administración hasta 12 semanas por motivos de tolerabilidad se considera aceptable (14).

Farmacología (14)

Serplulimab (HLX10) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citocinas. Serplulimab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo sus respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia (14,6,20,21)

La eficacia de serplulimab para esta indicación se evaluó principalmente en el estudio ASTRUM-005, un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico, de fase III, diseñado para comparar la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de serplulimab en combinación con quimioterapia con carboplatino y etopósido en pacientes con

carcinoma pulmonar microcítico en estadio extendido no tratados previamente. El diseño del estudio se encuentra en la figura A1 del anexo.

El estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de CPM-EE confirmado histológica o citológicamente que no habían recibido ningún tratamiento sistémico para el CPM-EE. Se permitía la inclusión de pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con intención curativa para CPM en estadio limitado, siempre que hubiera transcurrido un intervalo libre de tratamiento de al menos seis meses. Los pacientes debían presentar al menos una lesión medible evaluada según los criterios RECIST 1.1 por un comité radiológico independiente, y no procedente de zonas previamente irradiadas. Era obligatorio disponer de tejido tumoral para la determinación de los niveles de expresión de PD-L1. Además, los participantes debían presentar un estado funcional ECOG de 0 o 1, una esperanza de vida de al menos 12 semanas y funciones orgánicas preservadas según lo establecido en el protocolo.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaban pacientes con CPM de histología mixta o con neoplasias activas adicionales en los cinco años previos, salvo ciertos tumores localizados previamente tratados y considerados curados. También se excluían sujetos con metástasis activas en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa, salvo aquellos con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas y estables durante al menos dos meses, sin progresión y sin necesidad de corticoides desde tres días antes del inicio del tratamiento. No se permitía la inclusión de pacientes con infecciones activas que requirieran tratamiento sistémico reciente, incluidos aquellos con antecedentes recientes de infección por COVID-19.

El estudio ASTRUM-005 se llevó a cabo en seis países: China, Rusia, Ucrania, Polonia, Turquía y Georgia. En total, participaron 103 centros hospitalarios oncológicos, que fueron los responsables de la inclusión de los pacientes en el ensayo. Los pacientes del estudio ASTRUM-005 fueron aleatorizados a recibir serplulimab en combinación con quimioterapia (S+Q) o placebo en combinación con quimioterapia (P+Q) en proporción 2:1. El esquema de administración fue el siguiente: serplulimab se administró por vía intravenosa a una dosis de 4,5 mg/kg en infusión de entre 30 y 90 minutos, el día 1 de cada ciclo, con una frecuencia de una vez cada tres semanas (cada 21 días). El placebo se administró también por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo con la misma periodicidad.

En ambos brazos del estudio, todos los pacientes recibieron el mismo esquema de quimioterapia: etopósido a una dosis de 100 mg/m² mediante infusión intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo. El día 1, el etopósido se administraba después de la infusión de carboplatino. Este último se administró en dosis calculadas en función del área bajo la curva (AUC=5), hasta un máximo de 750 mg, también por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo.

La quimioterapia con carboplatino y etopósido se mantenía hasta completar cuatro ciclos o hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero. El tratamiento con serplulimab se continuaba hasta pérdida del beneficio clínico, según la valoración del investigador, y podía mantenerse como terapia de mantenimiento. Finalizado el periodo inicial de tratamiento, aquellos pacientes de ambos brazos que presentaran progresión de la enfermedad y que pudieran beneficiarse de continuar su tratamiento asignado en combinación con quimioterapia de segunda línea podían ser considerados para seguir recibiendo el tratamiento en el periodo posterior a la progresión (post-PD), según criterio del investigador.

La variable primaria del estudio fue la SG, el cálculo del tamaño muestral se basó en la hipótesis de que la mediana de SG en el grupo tratado con placebo más quimioterapia (carboplatino-etopósido) sería de 10 meses, y que el hazard ratio, (HR) para el grupo tratado con serplulimab más quimioterapia frente al grupo control sería de 0,7. Además, se asumió que, con un periodo de inclusión de 24 meses y una duración total del estudio de 34 meses, sería necesario observar al menos 342 eventos de SG para alcanzar un nivel de confianza del 85% con un nivel de significación global α = 0,05 (bilateral). Teniendo en cuenta una tasa de abandonos del 20%, se planificó la inclusión de un total de 567 sujetos, distribuidos en 378 en el brazo de tratamiento y 189 en el brazo control.

El estudio contempló la realización de un análisis intermedio. El primer análisis intermedio estaba programado para realizarse una vez se hubieran observado aproximadamente el 66 % de los eventos de SG (alrededor de 226 eventos). Dicho análisis intermedio tenía como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia del brazo experimental. El valor de α asignado para este análisis intermedio fue de 0,012 (bilateral). El análisis actualizado de la SG se planificó para llevarse a cabo una vez se alcanzase el número objetivo de eventos (aproximadamente 342). En este caso, el valor de α asignado fue de 0,046 (bilateral). Se realizaron análisis preespecificados de subgrupos para la SG según variables demográficas, factores pronósticos y nivel de expresión de PD-L1, utilizando estadística descriptiva, HR e intervalos de confianza del 95 %. Los factores de estratificación fueron: el nivel de expresión de PD-L1 (negativo: TPS <1 %, positivo: TPS ≥1 %, o no evaluable/no disponible), la presencia de metástasis cerebrales (sí frente a no) y la edad (≥65 años frente a <65 años).

En el momento del análisis intermedio planificado se observaron 246 eventos de SG (correspondientes al umbral preestablecido del 66 %). Los resultados de eficacia en dicho análisis intermedio cumplieron con el límite de detención predefinido, según la evaluación del Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC por sus siglas en inglés). Por ello, el promotor procedió a bloquear la base de datos el 15 de diciembre de 2021 (fecha de corte de datos: 22 de octubre de 2021), desenmascaró el estudio y realizó los análisis estadísticos para evaluar la eficacia y seguridad de serplulimab. En consecuencia, el análisis intermedio se considera el análisis primario, y los resultados del análisis actualizado serán considerados como un apoyo al análisis primario.

En el análisis intermedio, 146 pacientes (37,5 %) habían fallecido en el grupo de serplulimab, en comparación con 100 pacientes (51,0 %) en el grupo placebo. Un total de 243 pacientes del grupo de serplulimab fueron censurados sin evidencia de fallecimiento (62,5 %; 228 [58,6 %] vivos y 15 [3,9%] perdidos durante el seguimiento), en comparación con 96 pacientes del grupo placebo (49,0 %; 86 [43,9 %] vivos y 10 [5,1 %] perdidos durante el seguimiento).

La mediana de la SG fue de 15,4 meses (IC del 95 %, 13,3 meses-no evaluable) en el grupo de serplulimab, frente a 10,9 meses (IC del 95 %, 10,0–14,3 meses) en el grupo placebo. La variable primaria alcanzó la significación estadística preespecificada (HR: 0,63 [IC del 95 %, 0,49–0,82]; P < 0,001). La tasa estimada de SG al año fue del 60,7 % (IC del 95 %, 54,9 %-66,0 %) en el grupo de serplulimab, frente al 47,8 % (IC del 95 %, 39,6 %-55,6 %) en el grupo placebo. La tasa estimada de SG a los dos años fue del 43,1 % (IC del 95 %, 34,1 %-51,7 %) en el grupo de serplulimab, frente al 7,9 % (IC del 95 %, 0,7 %-27,2 %) en el grupo placebo. Las gráficas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP del análisis primario se encuentran en la figura A2 del anexo.

El comité independiente de revisión radiológica evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) según la versión 1.1 de RECIST. El comité observó que 223 pacientes (57,3 %) del grupo de serplulimab presentaron progresión de la enfermedad o fallecieron, en comparación con 151 pacientes (77,0 %) del grupo placebo. La mediana de SLP fue de 5,7 meses (IC del 95 %, 5,5–6,9 meses) frente a 4,3 meses (IC del 95 %, 4,2–4,5 meses), respectivamente (HR: 0,48 [IC del 95 %, 0,38–0,59]; La ORR no confirmada fue del 80,2% (IC del 95 %, 75,9 %-84,1 %) en el grupo de serplulimab frente al 70,4 % (IC del 95 %, 63,5 %-76,7 %) en el grupo placebo, la ORR confirmada fue del 67,4 % en el grupo de serplulimab frente al 58,7 % en el grupo placebo con un odds ratio de 1.46 (1.02, 2.09). La mediana de DoR en pacientes con respuesta tumoral parcial o completa confirmada fue de 5,78 meses (IC del 95 %, 5,2–7,5 meses) en el brazo de serplulimab vs 4.14 meses (IC del 95 %, 3,0–4,2 meses) en el brazo de placebo. Los resultados de este análisis intermedio se encuentran en la tabla A2 del anexo.

Los investigadores evaluaron la SLP, la ORR y la DoR utilizando la versión 1.1 de RECIST. La mediana de la SLP según los investigadores fue de 5,5 meses en el grupo de serplulimab frente a 4,3 meses en el grupo placebo (HR: 0,58 [IC del 95 %, 0,48–0,71]; lo cual fue coherente con la evaluación del comité. Las evaluaciones de la ORR y la DoR por parte de los investigadores también fueron consistentes con las del comité.

El HR para la SG favoreció al grupo tratado con serplulimab en los subgrupos preespecificados. En los pacientes con metástasis cerebrales, la mediana de SG fue de 13,9 meses (IC del 95 %: 9,0 meses–no evaluable) en el grupo serplulimab, frente a 10,0 meses (IC del 95 %: 7,2–12,7 meses) en el grupo placebo (HR: 0,61 [IC del 95 %: 0,33–1,13]).En los pacientes sin metástasis cerebrales, la mediana de SG fue de 15,6 meses (IC del 95 %: 13,3 meses–no evaluable) en el grupo serplulimab, frente a 11,3 meses (IC del 95 %: 10,0–14,6 meses) en el grupo placebo (HR: 0,62 [IC del 95 %: 0,47–0,82]).

Se observó un aparente desequilibrio en la mediana de SG según el nivel de expresión de PD-L1. En los pacientes con una puntuación de proporción tumoral (TPS) <1 %, la mediana de supervivencia fue de 15,0 meses en el grupo serplulimab frente a 10,5 meses en el grupo placebo (HR: 0,58 [IC del 95 %: 0,44–0,76]). En cambio, en aquellos con TPS ≥1 %, la mediana no se alcanzó en el grupo serplulimab frente a 12,9 meses en el grupo placebo (HR: 0,92 [IC del 95 %: 0,44–1,89]).

Un total de 172 pacientes (44,2%) en el brazo de serplulimab y 85 pacientes (43,4%) en el brazo de placebo recibieron una o más terapias antitumorales posteriores a la progresión, observándose un mayor porcentaje de pacientes en el brazo de serplulimab que recibieron inmunoterapia, principalmente continuación del tratamiento con serplulimab (27,8 vs 9,7 %).

Se realizó un análisis actualizado después del desenmascaramiento con un periodo de seguimiento más prolongado (mediana: 19,7 meses) con fecha de cierre de la base de datos el 13 de junio de 2022, cuando se habían observado el 100% de los acontecimientos de SG predefinidos (aproximadamente 342 acontecimientos predefinidos, 363 acontecimientos de SG reales). La mediana de la SG fue de 15,8 meses en el grupo de serplulimab y de 11,1 meses en el grupo de placebo. El HR estratificado (IC del 95%) fue 0,62 (0,50, 0,76). La mediana de la SLP según lo evaluado por el IRRC utilizando los criterios RECIST 1.1 fue de 5,7 meses y de 4,3 meses, respectivamente, con un HR estratificado (IC del 95%) de 0,47 (0,38, 0,58). Los resultados de eficacia del análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis primario. La gráfica de Kaplan-Meier de SG en el análisis actualizado se encuentra en la figura A3 del anexo (21).

Seguridad (6,14,20,21)

La seguridad de serplulimab para esta indicación, se basó principalmente en los datos de seguridad obtenidos en el ensayo pivotal ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301).

El solicitante proporcionó tablas resumen actualizadas de eventos adversos (EA) con fecha de corte del 13 de junio de 2023. A 13 de junio de 2022, un total de 59 sujetos (10,1 %) continuaban en tratamiento en el estudio, mientras que 526 sujetos (89,9 %) habían interrumpido el tratamiento del estudio. No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de eventos adversos entre las fechas de corte del 13 de junio de 2022 y del 13 de junio de 2023.

La mayoría de los pacientes del estudio eran de raza asiática, se incluyeron 31,5 % no asiáticos (caucásicos).

Hasta la fecha de corte del 13 de junio de 2023, el grupo de serplulimab había recibido una mediana (rango) de 8 (1-58) ciclos de serplulimab, mientras que el grupo placebo había recibido una mediana (rango) de 6 (1-47) ciclos de placebo. La mediana de duración del tratamiento con carboplatino y etopósido fue de 4 ciclos en ambos grupos, según lo especificado en el protocolo.

En general, el 96,4 % y el 98,0 % de los pacientes notificaron al menos un evento adverso, en los grupos de serplulimab y placebo, respectivamente. Los EA que se produjeron en ≥20% de los pacientes se detallan a continuación. La anemia fue uno de los eventos más frecuentes, con una incidencia del 72,2 % en el grupo de serplulimab y del 71,4 % en el grupo placebo. La neutropenia se notificó en el 29,8 % de los pacientes que recibieron serplulimab y en el 32,1 % de aquellos del grupo placebo, mientras que la leucopenia se observó en el 24,4 % y el 20,9 % de los pacientes, respectivamente. La disminución del recuento de neutrófilos fue informada en el 56,3 % de los pacientes tratados con serplulimab y en el

51,5 % de los que recibieron placebo. De forma similar, la disminución del recuento de leucocitos se registró en el 54,0 % frente al 51,0 %, y la trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas) en el 41,6 % y 44,9 %, respectivamente.

Entre los síntomas clínicos, la alopecia se presentó con una frecuencia del 54,2 % en el grupo de serplulimab y del 56,6 % en el grupo placebo. La disminución del apetito fue reportada en el 28,3 % y 28,6 % de los pacientes, respectivamente. Las náuseas se observaron con mayor frecuencia en el grupo placebo (43,9 %) en comparación con el grupo de serplulimab (36,2 %), al igual que el estreñimiento, que afectó al 29,6 % de los pacientes en el grupo placebo frente al 24,7 % en el grupo activo. Por último, los vómitos se notificaron en el 29,6 % de los pacientes del grupo placebo y en el 20,3 % de los del grupo tratado con serplulimab.

Se reportaron EA de grado≥3 en el 84,6% de los pacientes del brazo con serplulimab y el 83,2% en el brazo de placebo. Los relacionados con serplulimab/placebo en los grupos de serplulimab y placebo fue de 133 (34,2 %) y 57 (29,1 %), respectivamente, de los relacionados con serplulimab/placebo los que tuvieron una incidencia ≥5% fueron: disminución del recuento de neutrófilos 14,1% en el brazo de serplulimab y 13,8% en el brazo con placebo, disminución del recuento de leucocitos se registró en el 8,5 % frente al 8,7 %, la trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas) en el 6,2 % y 8,2 %, respectivamente y la anemia 5,4% frente al 5,6%.

Durante el ensayo, 229 pacientes (39,1 %) experimentaron al menos un evento adverso grave (SAE), con incidencias similares entre serplulimab (152 pacientes; 39,1 %) y placebo (77; 39,3 %), predominando la toxicidad hematológica. La neumonía se notificó como SAE en el 3,3 % y el 3,6 % de los pacientes, respectivamente. Los SAE relacionados con el tratamiento se registraron en el 18,3 % del grupo serplulimab y en el 14,3 % del grupo placebo. Entre los SAE con frecuencia ≥1 % destacaron: disminución del recuento plaquetario (3,6 % vs 5,1 %), disminución del recuento de neutrófilos (2,3 % vs 5,6 %), leucopenia (2,6 % vs 3,1 %) y aumento de ALT (1,5 % vs 0 %). Los trastornos metabólicos/nutricionales fueron más comunes con serplulimab (2,6 % vs 1,0 %), incluyendo hiperglucemia (1,3 % vs 0 %). La astenia se notificó solo en placebo (1,0 %). Los trastornos hematológicos/linfáticos tuvieron incidencia similar (1,3 % vs 3,1 %), con casos aislados de neutropenia, trombocitopenia y anemia más frecuentes en placebo. En infecciones, la neumonía apareció en el 1,3 % vs 1,0 % y la enfermedad pulmonar inmunomediada en el 1,0 % en ambos grupos. El daño hepático por fármacos fue raro (0,3 % vs 1,0 %).

Se registraron eventos adversos fatales en ambos brazos de tratamiento, si bien la proporción fue ligeramente inferior en el grupo tratado con serplulimab. En concreto, fallecieron por eventos adversos el 7,7 % de los pacientes en el grupo de serplulimab más quimioterapia, frente al 10,2 % en el grupo placebo más quimioterapia. De estos, se consideró que un total de cuatro muertes estuvieron directamente relacionadas con el tratamiento: tres ocurrieron en el grupo de serplulimab y una en el grupo placebo. En todos los casos, se trató de eventos inmunomediados. En el grupo de serplulimab, los eventos fatales atribuidos al tratamiento incluyeron un síndrome coronario agudo, un episodio de pirexia grave (fiebre) y un caso de trombocitopenia severa. Por su parte, en el grupo placebo, se registró una única muerte relacionada con el tratamiento, también debida a trombocitopenia grave.

Se notificaron eventos adversos de especial interés (AESI), en su mayoría inmunomediados, en el 37 % de los pacientes tratados con serplulimab y en el 18,4 % con placebo; para los de grado ≥ 3, las incidencias fueron del 9,5 % y 5,6 %, respectivamente. Las alteraciones tiroideas fueron las más frecuentes: hipotiroidismo (11,6 % vs 1,5 %) e hipertiroidismo (9,0 % vs 3,1 %). Las reacciones relacionadas con la infusión fueron poco comunes, aunque más frecuentes con serplulimab (1,8 % vs 0,5. Se notificaron casos de neumonía en el 8,2 % de los pacientes de cada grupo (32 casos en el grupo de serplulimab frente a 16 casos en el grupo de placebo). Se notificaron casos de neumonía con un mecanismo inmunomediado en 3 pacientes (0,8 %) del grupo de serplulimab, frente a 1 paciente (0,5 %) del grupo de placebo. Un paciente de cada grupo presentó neumonía inmunorrelacionada de grado 3 o superior.

Respecto a los hallazgos de laboratorio, en lo que respecta a las anomalías de laboratorio de grado ≥ 3, la proporción de pacientes que presentó un cambio desde el valor basal fue baja, en el ámbito hematológico, los cambios fueron frecuentes, mostrando un patrón similar entre los brazos de tratamiento del estudio, en cuanto a los parámetros bioquímicos, al analizar los cambios desde valores normales a alteraciones clínicamente significativas, se observó que el 20,5 % de los pacientes presentó elevación de ALT, el 20,2 % elevación de AST, y el 8,9 % elevación de bilirrubina total.

Discusión

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) es un carcinoma neuroendocrino agresivo, poco diferenciado y de alto grado. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) se diagnostican en estadios extendidos (CPM-EE) y presentan un pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 8 a 13 meses y una tasa de supervivencia estimada a 2 años de sólo el 5% en pacientes tratados únicamente con quimioterapia (6).

La adición de inmunoterapia al esquema estándar con platino-etopósido, se ha consolidado como el nuevo estándar terapéutico en 1L del CPM-EE, según las guías de ESMO 2021. Atezolizumab fue el primer inhibidor de puntos de control inmunitario aprobado para el tratamiento de primera línea del CPM-EE en la UE, en septiembre de 2019, basado en los resultados del estudio IMpower133. Posteriormente, durvalumab fue aprobado en agosto de 2020, a partir del estudio CASPIAN. La UE ha concedido la autorización de comercialización en febrero de 2025 de serplulimab en primera línea para CPM-EE, y en mayo de 2025 tislelizumab recibió autorización para la misma indicación, ampliando las opciones de tratamiento con inmunoterapia disponibles para este subtipo tumoral (6,8,18).

El CPM aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores y es una de las neoplasias que presentan más carga mutacional tumoral, generando un mayor número de neoantígenos, y siendo, por tanto, una de las que, teóricamente, más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de estos estudios son modestos. Con respecto al posible valor del biomarcador PD-L1, la expresión en células tumorales es inferior a otros tumores, aproximadamente del 16 %, y en los estudios no se observa una relación clara entre la expresión de PD-L1 con los resultados (23).

El estudio pivotal (ASTRUM-005) fue un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de serplulimab en combinación con quimioterapia basada en platino frente a placebo más quimioterapia basada en platino en pacientes no tratados previamente con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso. El estudio fue diseñado para demostrar superioridad con una asignación 2:1 de pacientes a los brazos de serplulimab y placebo respectivamente (6).

Se incluyeron un total de 585 pacientes: 389 fueron asignados a serplulimab con quimioterapia (S+Q) y 196 al grupo de placebo con quimioterapia (P+Q). La quimioterapia consistió en carboplatino y etopósido durante un máximo de 4 ciclos, mientras que serplulimab/placebo se mantuvo como tratamiento de mantenimiento. El régimen de quimioterapia seleccionado se consideró adecuado. Aunque el estándar de tratamiento actual en primera línea es carboplatino/cisplatino + etopósido + un inhibidor de PD-L1 esto no era así cuando se diseñó el estudio pivotal, por lo que el tratamiento del brazo control se considera aceptable (6).

El análisis intermedio fue preestablecido y discutido en el asesoramiento científico con la EMA. El IDMC en su reunión del 7 de diciembre de 2021, revisó dicho análisis y concluyó que el estudio había alcanzado su objetivo primario. El análisis intermedio se consideró, por tanto, el análisis primario, no obstante, el estudio continuó conforme a lo recomendado por el IDMC, y los datos más maduros del análisis actualizado respaldan los hallazgos intermedios. No puede descartarse que los investigadores también tuvieran acceso a los resultados intermedios, por lo que los datos recogidos posteriormente a estos, son de tipo exploratorio y deben servir como apoyo al análisis primario (6).

En la fecha de corte de datos para el análisis primario, el tiempo medio de seguimiento fue de 12,3 meses. La mediana de SG para la población total fue de 15,4 meses (IC95%: 13,3, NA) con serplulimab frente a 10,9 meses (IC95%: 10, 14,3) con placebo con un HR (IC 95 %) de 0,63 (0,49; 0,82), p < 0,001, el resultado fue estadísticamente significativo, además, el aumento de la mediana de SG de 4,5 meses en el grupo de serplulimab se consideró clínicamente relevante Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron una separación aproximadamente a los 4 meses de tratamiento a favor del grupo de serplulimab. Esto sugiere un inicio relativamente temprano de la eficacia y se considera clínicamente relevante, teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes con CPM-EE (6).

La SLP y las otras variables secundarias (SLP2, ORR, y DoR) se consideraron exploratorias en este estudio y se evaluaron mediante revisión independiente (IRRC, por sus siglas en inglés). En este primer corte de datos, la mediana de SLP fue de 5,7 meses (5,5, 6,9) en el grupo S+Q, frente a 4,3 meses (4,2, 4,5) en el grupo P+Q, con un HR de 0,48 (IC 95 %: 0,39–0,59) y un valor de p < 0,0001. La ORR no confirmada fue significativamente mayor en el grupo tratado con S+Q, alcanzando un 80,2 %, frente al 70,4 % observado en el grupo P+Q, con una p < 0,0001. Asimismo, la DoR también mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo con serplulimab, con una mediana de 5,6 meses frente a 4,7 meses en el brazo con placebo, y un HR de 0,59 (IC 95 %: 0,49–0,71; p < 0,0001) (6).

El análisis actualizado de la variable primaria se planificó para 342 eventos y se realizó cuando se habían producido un total de 363. La madurez de la SG fue del 62 % en la fecha de corte de datos de junio de 2022. El tiempo medio de seguimiento fue de 19,7 meses. La mediana de SG fue de 15,8 meses en el grupo de serplulimab y 11,1 meses en el grupo placebo, con un HR (IC 95 %) de 0,62 (0,50; 0,76). Los datos maduros del análisis actualizado del estudio pivotal concuerdan con el análisis primario (6).

La seguridad de serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido mostró un perfil similar al placebo en cuanto a eventos adversos graves (39,1 % vs 39,3 %) y de grado ≥3 (84,6 % vs 83,2 %), con mayor incidencia de reacciones inmunomediadas (38,0 % vs 18,9 %), en línea con otros inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Las toxicidades hematológicas fueron frecuentes en ambos brazos y atribuibles en gran parte a la quimioterapia, sin evidencia de toxicidad hematológica adicional relevante. Hubo ligeramente más eventos adversos graves relacionados con el fármaco y muertes posiblemente relacionadas en el brazo de serplulimab; la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión fue baja y mayoritariamente de grado 1-2. El perfil de seguridad se considera consistente con el de la clase terapéutica y manejable con las medidas habituales (6).

La población del estudio incluyó pacientes de raza asiática (n = 401, 68,5%) y pacientes caucásicos (n = 184, 31,5%). Los sujetos no asiáticos fueron reclutados en centros de Georgia, Rusia, Ucrania, Turquía y Polonia. Sólo 7 sujetos procedentes de la UE participaron en el estudio, de los cuales 4 recibieron serplulimab (1,2% de la población total del estudio). Este bajo número de pacientes europeos se consideró insuficiente en el asesoramiento científico para demostrar adecuadamente la relevancia de los resultados en pacientes de la UE. El TAC presentó análisis exploratorios analizando la población del estudio por subgrupos, subgrupo asiático y no asiático, tanto para la variable primaria como para las variables secundarias, sin embargo, en el estudio no estaban pre-especificados este tipo de análisis por lo que son meramente descriptivos.

La evidencia acumulada sugiere que los pacientes asiáticos y caucásicos con cáncer de pulmón difieren en cuanto a epidemiología, susceptibilidad genética, perfiles moleculares y resultados clínicos, tanto en respuesta como en toxicidad a la quimioterapia y a agentes dirigidos, así como en pronóstico. En varios estudios clínicos publicados se han observado diferencias étnicas entre pacientes asiáticos y no asiáticos con CPM-EE.

Un meta-análisis de 2020, con 19 ensayos de fase II-III y 11.020 pacientes (incluidos dos de CPM), comparó la eficacia de inhibidores de PD-1/PD-L1 entre asiáticos y no asiáticos. Los asiáticos mostraron mayor beneficio en SG (HR 0,69; IC 95 %: 0,61–0,77) que los no asiáticos (HR 0,82; IC 95 %: 0,77–0,88) y en SLP (HR 0,54; IC 95 %: 0,32–0,76 vs 0,69; IC 95 %: 0,54–

0,85). Las razones agrupadas de HR entre grupos fueron 0,84 (IC 95 %: 0,75–0,94) para SG y 0,78 (IC 95 %: 0,59–0,97) para SLP. El análisis sugiere un mayor beneficio de supervivencia en pacientes asiáticos, posiblemente por diferencias biológicas, farmacodinámicas o moleculares (24).

Para abordar esta incertidumbre, se recomendó al TAC informar de los resultados del estudio en marcha, HLX10-005-SCLC301-E, para obtener más información sobre la eficacia en una población no asiática de serplulimab. HLX10-005-SCLC301-E es un estudio aleatorizado, abierto, que compara serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido frente a atezolizumab más quimioterapia en pacientes estadounidenses con CPM-EE no tratados previamente (6).

Debido a preocupaciones sobre la fiabilidad de los resultados del estudio, basadas en la documentación presentada por el solicitante y en la falta de experiencia reguladora con estudios realizados fuera de la UE, se solicitaron inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del estudio pivotal ASTRUM-005. El equipo de inspección no encontró restricciones que impidieran la utilización de los datos de eficacia o seguridad reportados, y recomendó que los datos del ensayo pivotal podían emplearse para la evaluación de la solicitud.

La incidencia de CPM-EE en Europa (68 840 casos) es similar a la de China (63 246 casos), aunque la relación hombre-mujer difiere: en Europa, las tasas de incidencia ajustadas por edad son de 6,0 por 100 000 en hombres y 3,1 en mujeres, frente a 4,9 y 0,6 en China. El consumo total de tabaco es comparable (25,3 % en Europa vs 25,6 % en China), pero en mujeres es mucho menor en China (1,7 %) que en Europa (17,7 %). En ASTRUM-005, las mujeres representaron el 18 %, por debajo de lo observado en otros estudios globales de inmunoterapia (30 %-35 %). Esta menor representación es coherente con la relación hombre-mujer del CPM en China. (6,24).

Asimismo, el ASTRUM-005 presentó una mayor proporción de personas no fumadoras con CPM (20 %) en comparación con los datos epidemiológicos globales, que sitúan esta cifra en torno al 2,5 % (o en análisis combinados de la literatura y datos del mundo real para pacientes europeos con CPM, con cifras del 3,4 % y 8,2 %, respectivamente). La elevada tasa de personas no fumadoras en el estudio es consistente con la incidencia observada en pacientes asiáticos con CPM que nunca han fumado. Parece que, aunque la población incluida en el estudio sea coherente con la población de China, no lo es con la incidencia y prevalencia del CPM en personas no fumadoras en la UE.

Respecto a los comparadores del serplulimab para CPM-EE, aquellos que han obtenido hasta la fecha del presente informe autorización de comercialización en la UE para esta indicación son:

- Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido en pacientes adultos (estudio IMpower-133) (17)
- Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (estudio CASPIAN) (16)
- Tislelizumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (estudio RATIONALE-312).(15)

Los puntos que se han considerado críticos para poder comparar las poblaciones de los distintos estudios, aunque sea de manera indirecta, son el porcentaje de no fumadores, de mujeres, de metástasis cerebrales, de metástasis hepáticas y de población no asiática. Otro punto que podría ser importante es la edad, pero todos los estudios tienen un porcentaje parecido de pacientes ≥65 años, entre el 38 y el 45% y, por tanto, no se considera diferencial. El estatus de PD-L1 no se considera tan relevante en esta enfermedad, ya que no se aprecian diferencias en eficacia en función de la positividad del PD-L1. Los brazos control de los distintos estudios no son iguales entre sí, ya que CASPIAN y RATIONALE-312

utilizaban tanto carboplatino como cisplatino e IMpower-133 y ASTRUM-005 utilizaban solo esquema con carboplatino, ambas opciones se consideran apropiadas (24–27).

IMpower-133, estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, evaluó atezolizumab + carboplatino/etopósido vs quimioterapia sola en CPM-EE (3 % no fumadores, 35,2 % mujeres, 8,7 % con metástasis cerebrales, 37 % hepáticas y 82,9 % no asiáticos). En el análisis primario (seguimiento mediano 13,9 meses) se observó mejora en SG (12,3 vs 10,3 meses; HR 0,70; IC 95 %: 0,60–0,95; p = 0,0154) y en SLP (5,2 vs 4,3 meses; HR 0,77; IC 95 %: 0,62–0,96; p = 0,0170). En el análisis actualizado (seguimiento 22,9 meses) se confirmó el beneficio en SG. En el seguimiento exploratorio a largo plazo del subgrupo IMbrella A (casi 60 meses), las tasas de supervivencia estimadas fueron del 16 % a 3 años, 13 % a 4 años y 12 % a 5 años con atezolizumab + quimioterapia. En seguridad, el perfil fue consistente con otros anti-PD-L1, destacando EA inmunorrelacionados y abandonos por EA elevados, sin nuevas alertas. Los EA más frecuentes fueron anemia, náuseas, fatiga y neutropenia (28,29).

Atezolizumab tiene además de la formulación intravenosa, la formulación subcutánea autorizada por la UE desde enero de 2024, Las indicaciones propuestas para atezolizumab en dosis fija para administración subcutánea son las mismas que las aprobadas para atezolizumab IV en la UE, como monoterapia o en combinación con quimioterapia. El atezolizumab-SC se administra en aproximadamente 10 minutos, en comparación con el tiempo de administración de 30-60 minutos de atezolizumab-IV (30).

El estudio CASPIAN, fase III abierto y aleatorizado, evaluó durvalumab + platino/etopósido seguido de mantenimiento vs solo quimioterapia en CPM-EE no tratados previamente (6,9 % no fumadores, 30,4 % mujeres, 10,2 % con metástasis cerebrales, 39,5 % hepáticas y 84,5 % no asiáticos). En el análisis intermedio (seguimiento mediano 14,2 meses; corte 11/03/2019; madurez 63 %), durvalumab mejoró la SG (HR 0,73; IC 95 %: 0,59–0,91; p = 0,0047) con mediana de 13,0 vs 10,3 meses y supervivencia a 18 meses del 33,9 % vs 24,7 %. En el análisis actualizado (seguimiento 25,1 meses; corte 27/01/2020; madurez 82 %), la SG fue de 12,9 vs 10,5 meses (HR 0,75; IC 95 %: 0,62–0,91; p nominal 0,0032) y supervivencia a 24 meses del 22,2 % vs 14,4 %. Con seguimiento prolongado (>3 años; mediana 39,4 meses; madurez 86 %), se confirmó el beneficio (HR 0,71; IC 95 %: 0,60–0,86; p nominal 0,0003) con SG mediana 12,9 vs 10,5 meses y supervivencia a 36 meses del 17,6 % vs 5,8 %. La SLP también mejoró (HR 0,78; IC 95 %: 0,65–0,94), con medianas de 5,1 vs 5,4 meses y tasas a 12 meses del 17,5 % vs 4,7 %. La toxicidad no superó a la del control salvo por EA inmunorrelacionados, sin más abandonos. Hubo menor incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia con durvalumab, aunque en ≥75 años la toxicidad fue mayor que en otros grupos. (31,32).

El estudio RATIONALE-312, fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, evaluó tislelizumab + platino/etopósido vs quimioterapia sola en CPM-EE no tratados previamente (24,5 % no fumadores, 18,6 % mujeres, 1,1 % con metástasis cerebrales, 26 % hepáticas, 100 % población asiática). El análisis final mostró mejora significativa en SG con tislelizumab (HR 0,75; IC 95 %: 0,61–0,93; p unilateral 0,004), con mediana de SG de 15,5 vs 13,5 meses (IC 95 %: 13,5–17,1 vs 12,1–14,9). En un análisis actualizado con seguimiento adicional de 8,3 meses (corte 29/12/2023), los resultados coincidieron con el análisis final, con mediana de seguimiento de SG de 39,8 meses (IC 95 %: 36,2–41,4) vs 36,4 meses (IC 95 %: 35,0–40,9) con tasas de SG a los 18 meses 43,1% vs. 34,5% y a los 2 años de 33,2% vs. 22,4%.El perfil de seguridad de tislelizumab fue coherente con el perfil de seguridad de los componentes de la quimioterapia y de otros anti-PD(L)1, dónde destacan los eventos adversos inmunodediados como el rash (16,7%) o el hipotiroidismo (16,3%) (18).

En resumen, el 18 % de los participantes incluidos en el estudio ASTRUM-005 eran mujeres (igual que en el estudio RATIONALE-312 con tislelizumab), en comparación con el 35,2 % y 30,4 % en los estudios con atezolizumab y durvalumab, respectivamente. Las cifras de mujeres con CPM-EE en Europa difieren según la bibliografía consultada al respecto, con una horquilla amplia entre el 21% y el 34% (33,34).

Además, aproximadamente el 20 % de los sujetos del estudio ASTRUM-005 eran no fumadores, lo que contrasta de forma significativa con el hecho de que el cáncer de pulmón microcítico presenta la asociación más fuerte con el tabaquismo entre todos los cánceres pulmonares, y que solo entre un 2 y 3 % de los pacientes con CPM se espera que sean no fumadores. El porcentaje de no fumadores es importante ya que puede indicar diferencias en la etiología del tumor, influir en la respuesta al tratamiento y en la evolución. Algunos estudios sugieren que los no fumadores podrían tener un comportamiento biológico diferente o distinta sensibilidad a terapias En el estudio RATIONALE-312, que solo incluyó población asiática, el porcentaje de no fumadores incluido también fue más alto del esperable en la población con CPM-EE, un 24,5%. Los estudios IMpower-133 (atezolizumab) y CASPIAN (durvalumab) incluyeron tasas más acordes a la práctica clínica real en la UE con unos porcentajes de no fumadores del 3 y el 6,9% respectivamente.

RATIONALE-312 y ASTRUM-005 tienen un porcentaje muy alto de pacientes de raza asiática (100% y 68,5% respectivamente), mientras que los estudios IMpower-133 y CASPIAN tienen una mayor representación de la población no asiática (80 y 85% respectivamente), se ha demostrado que la raza es un factor relevante en la eficacia y la seguridad de los ICI. (24,25)

Respecto a las metástasis cerebrales los estudios ASTRUM-005, IMpower-133 y CASPIAN incluyeron entre el 9 y el 13% de pacientes con metástasis cerebrales al inicio, mientras que el RATIONALE-312 incluyó un 1%. El cerebro es un sitio común de metástasis en el CPM, y su presencia indica enfermedad más avanzada y peor pronóstico. Por último, los pacientes con metástasis hepáticas al inicio del estudio eran similares a las del RATIONALE-312 (26%) pero inferior a IMpower-133 y CASPIAN (37 y 39,5% respectivamente). La presencia de metástasis hepáticas es un factor de peor pronóstico en pacientes con CPM.(26,27)

Todos ellos tenían la misma variable primaria, la SG, y tienen análisis exploratorios de seguimiento a largo plazo en el que el beneficio en los brazos con inmunoterapia se mantiene. Los cuatro ICI tienen un perfil de seguridad con toxicidades inmunomediadas previsibles y, en la mayoría de los casos, controlables. Los anti-PD-L1 (atezolizumab y durvalumab) se asocian a una menor incidencia de eventos inmunomediados, mientras que los anti-PD-1 (serplulimab y tislelizumab) tienden a presentar una mayor frecuencia de este tipo de efectos sin disponer de estudios prospectivos comparativos que lo confirmen (35).

Un meta-análisis en red, publicado en enero de 2025, ofrecía una actualización relevante sobre el papel de los ICI en el tratamiento de primera línea del CPM-EE. Ante la incorporación de distintas inmunoterapias en esta indicación, el objetivo fue comparar, desde una perspectiva tanto de eficacia como de seguridad, los inhibidores de PD-1 y de PD-L1 cuando se administran en combinación con quimioterapia. El análisis integró datos de ocho ensayos clínicos aleatorizados de fase III, con un total de 3.559 pacientes. Cinco de estos estudios evaluaban inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, serplulimab, tislelizumab y toripalimab), mientras que los tres restantes analizaban inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y adebrelimab), todos en combinación con quimioterapia basada en platino/etopósido. Se incluyeron tanto el estudio ASTRUM-005 como los estudios de sus comparadores en este informe, además de otros sin autorización de comercialización en la UE, bien por haber sido negativos o bien por no haber sido todavía objeto de evaluación.

El meta-análisis confirma que tanto los inhibidores de PD-1 como los de PD-L1, combinados con quimioterapia, se asocian a una mejora estadísticamente significativa en la SG y en la SLP, en comparación con la quimioterapia sola. Específicamente, la combinación con anti PD-1 mostró una reducción del 29% en el riesgo de muerte (HR: 0,71), mientras que la combinación con anti PD-L1 redujo ese riesgo en un 28% (HR: 0,72). En la comparación indirecta entre ambas clases de ICI (PD-1 vs PD-L1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en eficacia ni en seguridad, lo que sugiere que ambas estrategias terapéuticas presentan perfiles similares. En cuanto a la seguridad, el riesgo de eventos adversos de grado ≥3 fue comparable entre los grupos tratados con PD-1 o PD-L1 más quimioterapia, y no

superior al observado con quimioterapia sola. El meta-análisis reconoce limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad entre ensayos y la inclusión de algunos resultados no publicados como manuscritos completos (36).

La posibilidad de diferencias en eficacia y seguridad entre los distintos inhibidores PD-(L)1 empleados requiere una evaluación cuidadosa, especialmente en ausencia de comparaciones directas, pero no condiciona la validez del beneficio clínico global observado con este abordaje terapéutico. Por tanto, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia debe considerarse el nuevo estándar de tratamiento para esta población, a la espera de datos adicionales que permitan optimizar la selección del agente inmunoterápico más adecuado en función del perfil del paciente (37,38).

Las guías ESMO de cáncer de pulmón microcítico publicadas en 2021 y por tanto no recogen las últimas aprobaciones de serplulimab y tislelizumab en la UE. Si no hay contraindicaciones para inmunoterapia, posicionan el esquema de tratamiento carboplatino–etopósido–atezolizumab (4 ciclos) y atezolizumab en mantenimiento [I, A] así como el esquema platino–etopósido–durvalumab (4 ciclos) y mantenimiento con durvalumab [I, A] como opciones preferentes de tratamiento. Si hubiera alguna contraindicación para el uso de inmunoterapia, los esquemas que recomienda son: carboplatino–etopósido 4-6 ciclos [I, A], Carboplatino–topotecán oral [II, C] y Cisplatino–irinotecán [II, C]. Las guías SEOM para CPM-EE son de julio de 2023, y hacen las mismas recomendaciones de uso que las guías ESMO (8,9).

Las guías NCCN para CPM-EE publicadas en enero de 2025, posicionan como regímenes preferidos de tratamiento con categoría 1, a carboplatino–etopósido–atezolizumab (4 ciclos) y atezolizumab en mantenimiento y platino–etopósido–durvalumab (4 ciclos) y mantenimiento con durvalumab (10).

Las guías ASCO para CPM-EE tienen una actualización de 2024, y recomiendan el uso de platino-etopósido-inmunoterapia durante 4 ciclos, seguido de mantenimiento con inmunoterapia, sin hacer distinción entre los distintos ICI (38).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal ASTRUM-005, con el formulario 2a, se obtendría una valoración de “4” de una escala de 1 a 5. Respecto a los comparadores, aplicando esta escala a los resultados de los distintos estudios pivotales, todos ellos con el formulario 2a, el atezolizumab obtendría una valoración de “3”, el durvalumab obtendría una valoración de “3” y el tislelizumab obtendría una valoración de “2” En el contexto de la enfermedad metastásica, se considera beneficio clínico relevante cuando los tratamientos alcanzan la valoración de 4 o 5 (39,40).

Conclusión

Serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido

El estudio ASTRUM-005 alcanzó su objetivo primario en el análisis intermedio y demostró un beneficio clínicamente relevante en SG al añadir serplulimab a carboplatino y etopósido en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso. La mediana de SG para la población total fue de 15,4 meses (13,3, NA) con serplulimab frente a 10,9 meses (10, 14,3) con placebo con un HR (IC 95 %) de 0,63 (0,49; 0,82), $p < 0,001$, lo que supone un aumento en la mediana de SG de 4,5 meses en el grupo de serplulimab. Los datos maduros del análisis actualizado de este ensayo pivotal respaldaron los resultados del análisis primario.

El perfil de seguridad reportado es, en general, comparable al de otros anticuerpos anti-PD-1/PD-L1. Para la indicación prevista, es probable que las toxicidades hematológicas y otros eventos frecuentes se deban al componente de quimioterapia, mientras que los eventos relacionados con el sistema inmunitario atribuibles a serplulimab fueron en su

mayoría de baja gravedad y tratables mediante interrupciones de dosis o corticosteroides. En conjunto, el perfil de seguridad de serplulimab se considera aceptable.

Debido a la ausencia de comparaciones directas entre los distintos ICI con autorización de comercialización en la UE se proporciona evidencia de una comparación indirecta en forma de meta-análisis exploratorio que comparaba distintos agentes inmunoterápicos en el contexto del CPM-EE que concluía que tanto los inhibidores de PD-1 como los de PD-L1, en combinación con quimioterapia, mejoran de forma significativa la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPM-EE, sin incrementar de manera significativa la toxicidad de grado ≥3 en comparación con la quimioterapia sola. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre antiPD-1 + quimioterapia y antiPD-L1 + quimioterapia en cuanto a eficacia o seguridad.

Por tanto, ninguno de los ICI evaluados puede considerarse preferente frente a los demás en términos exclusivamente de eficacia y seguridad. Los resultados de los estudios pivotales de las inmunoterapias aprobadas, así como del meta-análisis citado, establecen los regímenes terapéuticos de etopósido/platino y un agente anti-PD(L)1 durante cuatro ciclos de tratamiento seguido de inmunoterapia en mantenimiento hasta progresión como el estándar de tratamiento actual.

Sin embargo, hay que tener en cuenta a la hora de elegir uno de ellos, que las poblaciones incluidas en los distintos ensayos pivotales deberían ser representativas de la población que recibirá estos tratamientos en la práctica clínica. El estudio pivotal ASTRUM-005 incluyó una población que presenta características demográficas y clínicas que difieren en algunos aspectos de la población europea, estas se resumen en: una baja representación de pacientes de raza caucásica, una mayor proporción de no fumadores en comparación con los datos epidemiológicos globales, y un número relativamente bajo de pacientes que tuvieran metástasis hepáticas.

Serplulimab se considera una opción preferente frente a tislelizumab en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido, al haber mostrado una mayor magnitud de beneficio clínico en supervivencia global. Frente a durvalumab y atezolizumab, serplulimab debe considerarse una opción terapéutica adicional. Aunque durvalumab y atezolizumab cuentan con resultados en poblaciones más cercanas a la práctica clínica europea, los resultados disponibles con serplulimab muestran una eficacia y seguridad consistentes, con una magnitud de beneficio clínicamente relevante.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), y la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón (AEACaP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Serplulimab (Hetronifly®)+ etopósido + carboplatino(14,41,42)	Tislelizumab (Tevimbra®) + etopósido + carboplatino /cisplatino(15,41–43)	Durvalumab (Imfinzi®) + etopósido +carboplatino /cisplatino(16,41–43)	Atezolizumab (Tecentriq®)+ etopósido + carboplatino(17,41,42)
Presentación	Serplulimab concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de serplulimab Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)	Tislelizumab 100 mg concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml) Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino) Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino) 1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino) 1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)	Durvalumab: concentrado para solución para perfusión 50 mg/ml 1 vial de 2,4 ml de concentrado (120 mg de durvalumab) 1 vial de 10 ml de concentrado (500 mg de durvalumab) Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino) Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino) 1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino) 1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)	Atezolizumab IV: 1 vial de 20 ml de concentrado (1.200 mg de atezolizumab) O Atezolizumab SC: 1 vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1875 mg de atezolizumab Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)

Posología	Serplulimab: 4,5 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable Etopósido: 100 mg/m^2 días 1, 2, 3. hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero Carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg) hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero	Tislelizumab 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable Etopósido: 100 mg/m^2 días 1, 2, 3. hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero Carboplatino con AUC 5 mg/ml/min el dia 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos O Cisplatino 75 mg/m2 el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos	Durvalumab: 1500 mg día 1 cada 21 días durante 4 ciclos en combinación con QT seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Etopósido: 80–100 mg/m^2 días 1, 2, 3. Carboplatino: AUC 5–6 día 1. Carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m2) el Día 1 y etopósido (80-100 mg/m2) por vía intravenosa los Días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días	Atezolizumab iv: 840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas Atezolizumab sc: 1875 mg administrada cada tres semanas Carboplatino (AUC 5): se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Etopósido (100 mg/m^2): se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.
Indicación aprobada en FT o no	Si “Serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE).”	Si “Tislelizumab en combinación con etopósido y placebo basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM en estadio extenso”	Si “Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE)”	Si: “Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos”
Efectos adversos	Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alopecia, náuseas, disminución del apetito, fatiga, hiperlipidemia, diarrea, vómitos. Frecuentes: hiponatremia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, rash cutáneo, prurito, tos, fiebre, aumento de transaminasas (AST, ALT), artralgia, mialgia, dolor abdominal, constipación, aumento de bilirrubina	Muy frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, fatiga, disminución del apetito, tos, erupción, fiebre, aumento de AST, ALT y bilirrubina, diarrea. Frecuentes: hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, hipertiroidismo, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, miocarditis, artralgia, mialgia, aumento de fosfatasa alcalina y creatinina.	Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alopecia, náuseas, disminución del apetito Frecuentes: hiponatremia, hipotiroidismo, hipertiroidismo	Muy frecuentes: anemia, neutropenia, naúseas, fatiga, alopecia, erupción cutánea, diarrea, trombocitopenia, estreñimiento, disminución del apetito y neuropatía periférica. Frecuentes: diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, prurito, dolor musculoesquelético, llagas bucales, hipertensión arterial y pérdida de cabello.
Conveniencia	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día. La formulación subcutánea tiene un tiempo de administración más corto (<10 min)

Otras características diferenciales	No se recomienda el aumento escalonado ni la reducción de la dosis para serplulimab. La suspensión de la administración hasta 12 semanas por motivos de tolerabilidad se considera aceptable	No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en monoterapia o en combinación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con Tevimbra en función de la seguridad y la tolerabilidad. Tislelizumab requiere la entrega de una tarjeta de información al paciente para minimizar los posibles riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas	Las reducciones de dosis de durvalumab no están recomendadas. Se recomienda la suspensión temporal e interrupción permanente cuando hay ciertas reacciones adversas inmunorrelacionadas.	No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero se puede retrasar o suspender la administración de acuerdo a la seguridad y tolerabilidad individual.

Tabla A2 Datos de eficacia en el análisis primario del estudio ASTRUM-005 (fecha de cierre de los datos: 22 de octubre de 2021)

		Grupo A (Serplulimab + carboplatino + etopósido)	Grupo B (Placebo + carboplatino + etopósido)
Número de pacientes		389	196
Variable primaria			
SG	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Mediana de la SG (meses)	15,4	10,9
	Hazard ratio (IC del 95 %)	0,63 (0,49-0,82)	
	Valor de p	< 0,001	
Variables secundarias			
SLP	Mediana de la SLP (meses)	5,7	4,3
IRRC según RECIST 1.1	Hazard ratio (IC del 95 %)	0,48 (0,38-0,59)	
ORR confirmada	(%)	67,4 %	58,7 %

Figura A1. Diseño del estudio ASTRUM-005

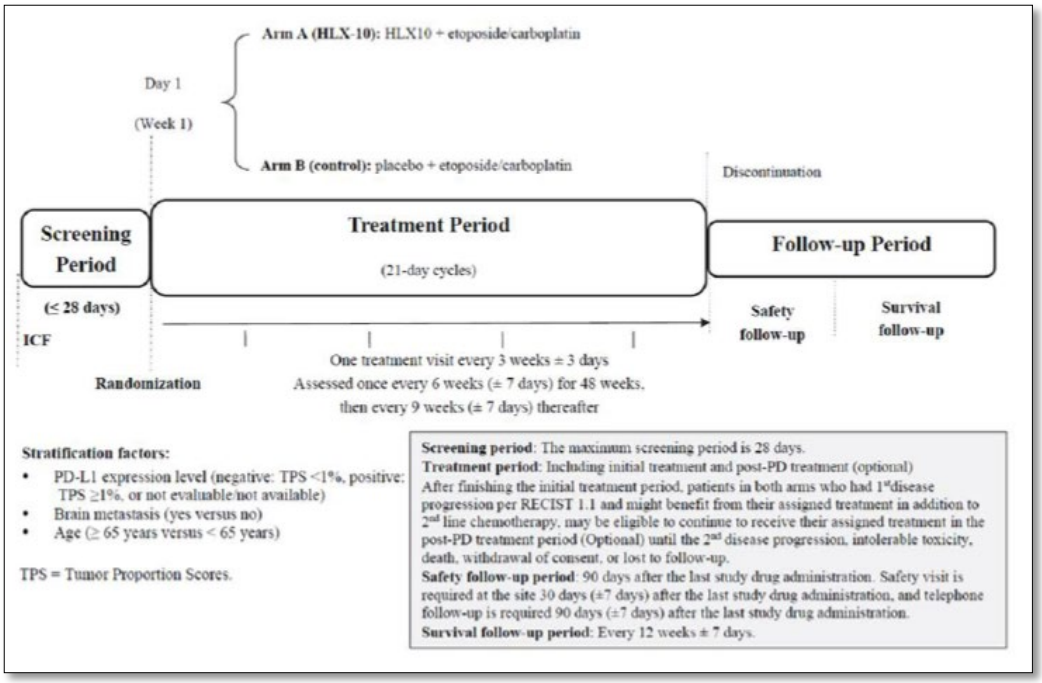
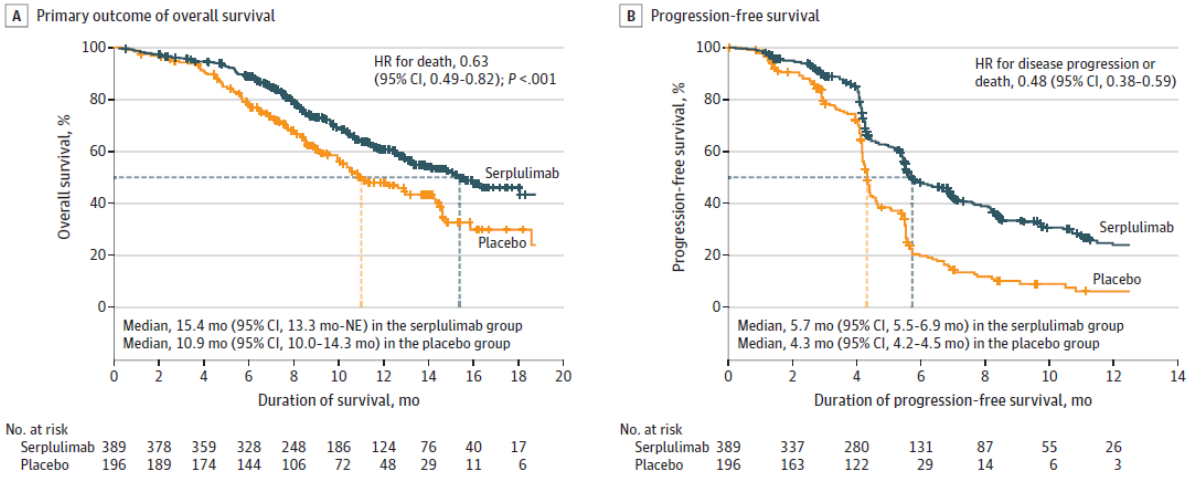
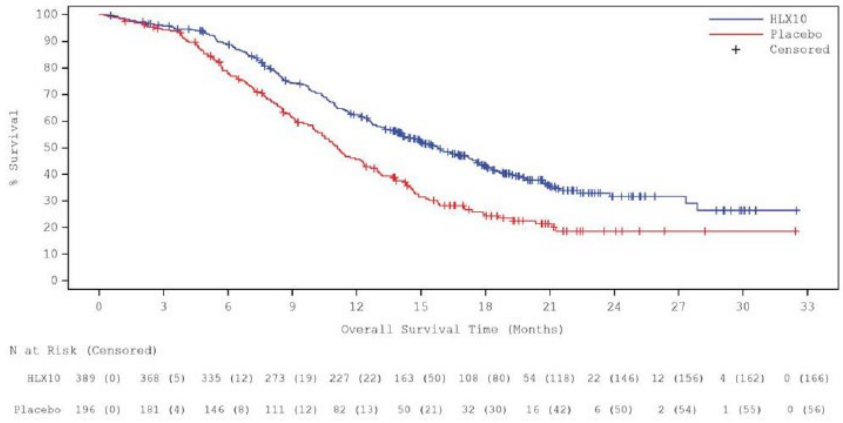


Figura A2. Resultados del análisis primario de SG y SLP en el estudio ASTRUM-005 (fecha corte de datos: 22 de octubre de 2021)



Data are from assessments by the independent radiology review committee using version 1.1 of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. The tick marks indicate censored data. The median duration of follow-up for overall survival at the interim analysis was 12.5 months (IQR, 8.9-15.5 months) for the serplulimab group and 12.3 months (IQR, 8.6-14.9 months) for the placebo group. The median duration of follow-up for progression-free survival was 9.5 months (IQR, 5.6-13.2 months) for the serplulimab group and 8.4 months (IQR, 7.0-13.0 months) for the placebo group. HR indicates hazard ratio; NE, not evaluable.

Figura A3. Resultado del análisis actualizado de SG en el estudio ASTRUM-005. (fecha corte de datos: 13 de junio de 2022)



HLX10 = serplulimab

Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/

2. Las cifras del cáncer en España Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol Tor Ont.

4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. Enero De. 2018;2019;21(1):3-17.

5. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Primer.

6. European Public Assessment Report (EPAR) for Hetronifly [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf

7. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol. 10.

8. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol J Eur Soc Med Oncol Julio De. 2021;32(7):839-53.

9. García-Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Juan Vidal O, Cruz-Castellanos P. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC. Septiembre De. 2022;2023;25(9):2679-91.

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462

11. Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas CAPITULO-7-9.pdf [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-7-9.pdf

12. Rossi A, Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol. 10.

13. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study. Engl AB, editor.

14. Ficha Técnica Hetronifly 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_es.pdf

15. Ficha Técnica Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión [Internet [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

16. Ficha Técnica Imfinzi 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf

17. Ficha Técnica Tecentriq 840 mg concentrado para solución para perfusión. Tecentriq 1200 mg concentrado para solución para perfusión [Internet [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf

18. European Public Assessment Report (EPAR) for Tevimbra. International non-proprietary name: Tislelizumab [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf

19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Oct De. 2018;1(Suppl 4).

20. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA.

21. Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, et al. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. Cancer Commun [Internet]. 29 de mayo de 2025 [citado 24 de septiembre de 2025];45(8):990-1009. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12365545/

22. European Public Assessment Report (EPAR) for Hetronifly. International non-proprietary name: serplulimab Procedure No. EMEA/H/C/006170/0000 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf

23. Dómine M. Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. En Madr [Internet]. :157. Disponible en: https://revisionesencancer2019.grupoaran.com/wp-content/uploads/2019/02/revisiones-cancer-2019-ponencias.pdf#:~:text=INMUNOTERAPIA%20EN%20CPM.%20El%20CPM%20aparece%20casi,se%20podr

24. Peng L, Qin BD, Xiao K, Xu S, Yang JS, Zang YS. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. OncoImmunology.

25. Tseng JS, Chiang CJ, Chen KC, Zheng ZR, Yang TY, Lee WC, et al. Association of Smoking With Patient Characteristics and Outcomes in Small Cell Lung Carcinoma, 2011-2018. JAMA Netw Open [Internet]. 30 de marzo de 2022 [citado 11 de agosto de 2025];5(3):e224830. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4830

26. Ren Y, Dai C, Zheng H, Zhou F, She Y, Jiang G, et al. Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis. Oncotarget [Internet]. 18 de julio de 2016 [citado 11 de agosto de 2025];7(33):53245-53. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288182/

27. Wu Y, Zhang J, Zhou W, Yuan Z, Wang H. Prognostic factors in extensive-stage small cell lung cancer patients with organ-specific metastasis: unveiling commonalities and disparities. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2 de febrero de 2024 [citado 11 de agosto de 2025];150(2):74. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10837219/

28. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea [Internet]. IPT; 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_41-2021-Tecentriq.pdf

29. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. Lung Cancer Amst Neth Oct De. 2024;196(107924).

30. European Assessment Report (EPAR) Tecentriq EMEA/H/C/004143/X/0076 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0076-epar-assessment-report-extension_en.pdf

31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-106-2023-Imfinzi.pdf

32. Dómine M, Martínez Salas I, Rodríguez Pérez Á, Rubio Pérez J. Small cell lung cancer. Has anything changed? Future perspectives. Revis En Cáncer Internet [Internet]. Disponible en: https://www.revistarevisionesencancer.com/articles/00044/show

33. Reguart N, Pérol M, Cortinovis D, Puntis S, Öhrling K, Archangelidi O, et al. A cross-sectional analysis of treatment patterns in small-cell lung cancer in five European countries. Future Oncol [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2025];20(17):1151-64. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11318697/

34. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. PLOS ONE [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 26 de septiembre de 2025];16(6):e0251761. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251761

35. Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessy D, Hunt JD. Immune-Related Adverse Events with PD-1 Versus PD-L1 Inhibitors: A Meta-Analysis of 8730 Patients from Clinical Trials. Future Oncol [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 23 de septiembre de 2025];17(19):2545-58. Disponible en: https://doi.org/10.2217/fon-2020-1222

36. Wang K, Zheng C, Chen X, Lin P, Lin M, Chen C. Updated Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of PD−1 versus PD−L1 inhibitors in first−line treatment with chemotherapy for extensive−stage small-cell lung cancer. Front Oncol.

37. Arriola E, González-Cao M, Domine M, Castro J, Cobo M, Bernabé R. Addition of Immune Checkpoint Inhibitors to Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Ther Junio De. 2022;10(1):167-84.

38. Kalemkerian GP, Khurshid H, Ismaila N. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer Guideline Expert Panel. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol Enero De. 2025;43(1):101-5.

39. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0. Ann Oncol. 1.

40. ESMO-MCBS Scorecard ASTRUM 005 [Internet]. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=470

41. Ficha Técnica Etopósido Sandoz 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63625/FichaTecnica_63625.html.pdf

42. Ficha Técnica Carboplatino Teva 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/FichaTecnica_65108.html.pdf

43. Ficha Técnica Cisplatino Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/FichaTecnica_72609.html.pdf