



**Luis Paz-Ares es el Jefe del Departamento de Oncología Médica en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Profesor Titular de Medicina en la Universidad Complutense y Jefe de la Unidad de Cáncer de Pulmón en el CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), en Madrid**

Se graduó en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y se formó como residente en Oncología Médica en el Hospital 12 de Octubre (1987-1991). En 1993, completó un doctorado en Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid. Fue becario postdoctoral de investigación de la ESMO en Oncología Médica en el Beatson Oncology Centre, Universidad de Glasgow (1993-1995), y completó una maestría en Farmacología Clínica en la Universidad de Glasgow. Antes de su posición actual, fue Jefe del Departamento de Oncología Médica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla (2007-2014) y Vicedirector del IBIS (Instituto de Biomedicina de Sevilla), y Visiting Fellow en el Dana-Farber Cancer Institute en Boston, MA, EE. UU. (1999-2000), y Responsable de Tumores Torácicos y Unidades de Ensayos Clínicos Tempranos en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

La investigación de Luis Paz-Ares se centra en el cáncer de pulmón y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, tanto en el laboratorio como en el ámbito clínico. Ha liderado numerosos proyectos y redes de investigación, y ha publicado más de 450 artículos en revistas revisadas por pares, incluyendo New England Journal of Medicine, Lancet, Lancet Oncology, Nature Medicine, Journal of Clinical Oncology, entre otros (Índice H de WOS: 96; Google Scholar: 115). Ha sido miembro de varios comités, incluyendo IASLC, ASCO, ESMO, ETOP y EORTC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea de Medicamentos. También ha sido el Director Médico de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer), donde también forma parte del Consejo de la Fundación Científica, ex-Presidente de ASEICA (Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer).

## **LOGROS RELEVANTES**

- I. Una brillante carrera en asistencia, investigación, clínica, académica y de gestión (Jefe del Departamento de Oncología Médica, Director de la Unidad de Gestión Clínica, Vicedirector del Instituto de Investigación Sanitaria IBIS, Profesor en la Universidad Complutense de Madrid; Jefe de la Unidad Conjunta de Cáncer de Pulmón (H12o-CNIO; Hospital Universitario 12 de Octubre-Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas); Director del Centro de Oncología Experimental del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- II. Contribuciones del candidato a la promoción de la investigación clínica y traslacional en oncología, particularmente en el contexto de **grupos cooperativos** (SLCG, EORTC, ETOP, IGCCC, SOGUG, CIBERONC, ONCOSUR), sociedades científicas (IASLC, ASCO, ESMO, SEOM, ASEICA) y asociaciones de pacientes (Asociación Española Contra el Cáncer-AECC). Cabe destacar en este sentido la promoción de la Fundación Científica de la AECC durante su mandato como Presidente del Comité Técnico Nacional (2008-12; 2017-presente), en cuanto a la expansión de sus actividades y financiación (15% del presupuesto).

III. Liderazgo de **Programas de sólidos investigación** que han llevado a cambios significativos en la práctica clínica. Entre ellos, destacan los siguientes:

- Estudios clínicos y farmacocinéticos de fase I con nuevos múltiples fármacos y combinaciones antitumorales (p.ej., J Clin Oncol 2011; 29: 3783-90). Establecimiento de la primera Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I Oncológicos en España (Hospital Universitario 12 de Octubre) y Andalucía (Hospital Universitario Virgen del Rocío), y formación de un gran número de especialistas nacionales en el campo.
- Estudios iniciales con quimioterapia de dosis alta con soporte hematopoyético en mieloma múltiple sugiriendo su utilidad (J Clin Oncol 1994; 12:759-763; J Clin Oncol 1994; 12:764-768); y en cáncer de mama mostrando su ineficacia (J Clin Oncol 1997; 15:3178-84).
- Desarrollo y establecimiento de la clasificación pronóstica universalmente utilizada para el manejo de tumores de células germinales (miembro fundador del International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (J Clin Oncol 15: 594-693). Las instituciones donde ha trabajado son consideradas Centros de Referencia en el país para esta patología.
- Evaluación de nuevas estrategias de manejo para pacientes con neutropenia febril que han llevado a un cambio en el tratamiento estándar de esta complicación de la quimioterapia. (tratamiento ambulatorio en pacientes de bajo riesgo, uso de factores estimulantes de colonias en alto riesgo) (J Natl Cancer Inst 2001; 93:31-8, J Natl Cancer Inst 1995; 87:803-8).
- Demostración de la viabilidad del tratamiento antitumoral basado en marcadores farmacogenómicos, incluyendo la coordinación (PI: L Paz-Ares, R Rosell) del primer estudio occidental que muestra la superioridad del tratamiento con Erlotinib (inhibidor de TK de EGFR) en comparación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y mutación de EGFR (N Engl J Med 2009; 361:958-67, The Lancet Oncol 2012;) llevando a un cambio en la práctica clínica.
- Establecimiento del papel de la quimioterapia adyuvante a la cistectomía radical en el cáncer de vejiga invasivo, basado en un régimen de quimioterapia desarrollado por el grupo nacional cooperativo de investigación en tumores genitourinarios (SOGUG) (PI: L Paz-Ares), llevando a un cambio en el tratamiento estándar (J Clin Oncol 28:18s, 2010).
- Desarrollo clínico del concepto de terapia de mantenimiento en CPNM avanzado. Demostración de la eficacia terapéutica de la terapia de mantenimiento con Pemetrexed en un estudio aleatorizado reciente, que ha llevado a la aprobación por agencias reguladoras (EMA; FDA) y un cambio en el paradigma de tratamiento, según lo respaldado por las guías de práctica clínica más relevantes (ESMO, NCCN, SEOM, ASCO) (The Lancet Oncol 2012; J Clin Oncol 2013).
- Estudios de taxonomía molecular en tumores sólidos, particularmente en cáncer de pulmón. Desarrollo de un biomarcador diagnóstico/predictivo en pacientes fumadores (JTO 2016, ERJ 2015).
- Esfuerzos líderes hacia el desarrollo de inhibidores de PD-1/PD-L1 para el tratamiento del CPNM avanzado como monoterapia (NEJM 2015), en combinación con quimioterapia (NEJM 2018) y otras inmunoterapias (NEJM 2019, Lancet Oncol 2021), después de la radioterapia (NEJM 2017) o como tratamiento adyuvante (Lancet Oncol 2022).
- Coordinación de un programa clínico y traslacional en Cáncer microcítico de pulmón que ha llevado al desarrollo clínico de la aprobación de un nuevo fármaco (Lurbenectidina) en la segunda línea y la base experimental y datos clínicos tempranos para regímenes de combinación con atezolizumab e irinotecán (Lancet Oncol 2020, ESMO 2021, SITC 2021, ASCO 2024), ahora siendo probado en ensayos de fase III aleatorizados. Mas recientemente L Paz-Ares ha liderado los ensayos de fase I y II de Tarlatamab, un monoclonal bispecífico "T Cell Engager" (J Clin Oncol 2023, NEJM 2024), que constituye la primera prueba de

concepto de esta modalidad terapéutica en tumores sólidos, y que ha recibido aprobación regulatoria en el contexto del cáncer de células pequeñas avanzado en Junio de 2024.

## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

L Paz-Ares ha publicado más de 450 artículos en revistas revisadas por pares (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=paz+ares+l>). El índice H de WOS del autor es 100 (74.864 citas), y el correspondiente de Google Scholar es 120 (104.974 citas). A continuación, se citan artículos seleccionados de los últimos 5 años:

1. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, Juan-Vidal O, Handzhiev S, Izumi H, Lee JS, Dziadziuszko R, Wolf J, Blackhall F, Reck M, Bustamante Alvarez J, Hummel HD, Dingemans AC, Sands J, Akamatsu H, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Borghaei H, Johnson ML, Huang S, Mukherjee S, Minocha M, Jiang T, Martinez P, Anderson ES, **Paz-Ares L**; DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med.** **2023**; 389(22):2063-2075.
2. Ponce S, Cedrés S, Ricordel C, Isambert N, Viteri S, Herrera-Juarez M, Martinez-Marti A, Navarro A, Lederlin M, Serres X, Zugazagoitia J, Vetrhus S, Jaderberg M, Hansen TB, Levitsky V, **Paz-Ares L**. ONCOS-102 plus pemetrexed and platinum chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a randomized phase 2 study investigating clinical outcomes and the tumor microenvironment. **J Immunother Cancer.** **2023**; 11(9): e007552.
3. **Paz-Ares L**, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, Hummel HD, Borghaei H, Johnson ML, Steeghs N, Blackhall F, Dowlati A, Reguart N, Yoshida T, He K, Gadgeel SM, Felip E, Zhang Y, Pati A, Minocha M, Mukherjee S, Goldrick A, Nagorsen D, Hashemi Sadraei N, Owonikoko TK. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. **J Clin Oncol.** **2023**; 41(16):2893-2903.
4. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, Golf A, Sugawara S, Robinson AG, Halmos B, Jensen E, Schwarzenberger P, Pietanza MC, **Paz-Ares L**. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. **J Clin Oncol.** **2023**; 41(11):1999-2006.
5. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim SW, Linardou H, Novello S, van der Wekken AJ, Chen Y, Peters S, Felip E, Solomon BJ, Ramalingam SS, Dooms C, Lindsay CR, Ferreira CG, Blais N, Obiozor CC, Wang Y, Mehta B, Varrieur T, Ngarmchamnanrith G, Stollenwerk B, Waterhouse D, **Paz-Ares L**; CodeBreak 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS<sup>G12C</sup> mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet.** **2023**; 401(10378):733-746.
6. Otano I, Uceros AC, Zugazagoitia J, **Paz-Ares L**. At the crossroads of immunotherapy for oncogene-addicted subsets of NSCLC. **Nat Rev Clin Oncol.** **2023**; 20(3):143-159.
7. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Bonanno L, Smit EF, Chiappori A, Olmedo ME, Horvath I, Grohé C, Farago AF, López-Vilariño JA, Cullell-Young M, Nieto A, Vasco N, Gómez J, Kahatt C, Zeaiter A, Carcereny E, Roubec J, Syrigos K, Lo G, Barneto I, Pope A, Sánchez A, Kattan J, Zarogoulidis K, Waller CF, Bischoff H, Juan-Vidal O, Reinmuth N, Dómine M, **Paz-Ares L**. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet Respir Med.** **2023**; 11(1):74-86.
8. Ramos-Paradas J, Hernández-Prieto S, Lora D, Sanchez E, Rosado A, Caniego-Casas T, Carrizo N, Enguita AB, Muñoz-Jimenez MT, Rodriguez B, Perez-Gonzalez U, Gómez-Sánchez D, Ferrer I,

- Ponce Aix S, Nuñez Buiza Á, Garrido P, Palacios J, Lopez-Rios F, Garrido-Martin EM, **Paz-Ares L**. Tumor mutational burden assessment in non-small-cell lung cancer samples: results from the TMB<sup>2</sup> harmonization project comparing three NGS panels. **J Immunother Cancer**. 2021; 9(5):e001904.
9. **Paz-Ares L**, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. 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.
  10. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, Peters S, Ponce S, Fernández C, Alfaro V, Gómez J, Kahatt C, Zeaiter A, Zaman K, Boni V, Arrondeau J, Martínez M, Delord JP, Awada A, Kristeleit R, Olmedo ME, Wannesson L, Valdivia J, Rubio MJ, Anton A, Sarantopoulos J, Chawla SP, Mosquera-Martinez J, D'Arcangelo M, Santoro A, Villalobos VM, Sands J, **Paz-Ares L**. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. **Lancet Oncol**. 2020; 21(5):645-654.
  11. Quintanal-Villalonga Á, Ferrer I, Guruceaga E, Cirauqui C, Marrugal Á, Ojeda L, García S, Zugazagoitia J, Muñoz-Galván S, Lopez-Rios F, Montuenga L, Vicent S, Molina-Pinelo S, Carnero A, **Paz-Ares L**. FGFR1 and FGFR4 oncogenicity depends on n-cadherin and their co-expression may predict FGFR-targeted therapy efficacy. *EBioMedicine*. 2020; 53:102683.
  12. **Paz-Ares L**, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. 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. **Lancet**. 2019; 394(10212):1929-1939.
  13. Quintanal-Villalonga A, Molina-Pinelo S, Cirauqui C, Ojeda-Márquez L, Marrugal Á, Suarez R, Conde E, Ponce-Aix S, Enguita AB, Carnero A, Ferrer I, **Paz-Ares L**. FGFR1 Cooperates with EGFR in Lung Cancer Oncogenesis, and Their Combined Inhibition Shows Improved Efficacy. **J Thorac Oncol**. 2019; 14(4):641-655.
  14. **Paz-Ares L**, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med**. 2018; 379(21):2040-2051.
  15. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, **Paz-Ares L**. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. **N Engl J Med**. 2018; 378(22):2093-2104.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

L. Paz-Ares ha sido el investigador principal (IP) de más de 300 ensayos clínicos (cáncer de pulmón y ensayos de fase I) y en más de 60 proyectos de investigación de adjudicación competitiva, y ha recaudado más de 15 millones de euros de fondos públicos. Recientemente, ha sido adjudicatario como coordinador de un consorcio de 40 grupos de investigación clínica y básica del proyecto de

investigación “**Small cell lung cancer: from biology networks to tailored therapy**” de la convocatoria Reto AECC supervivencia 70% de la AECC. A continuación se presentan algunos proyectos de investigación ilustrativos de los últimos 5 años:

1. Carcinoma de células pequeñas: de las redes biológicas al tratamiento personalizado. Organismo financiador: Fundación Científica de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer). 07/2024-06/2029. 10.000.000 €. Investigador principal.
2. Oncología de precisión en el cáncer de pulmón de células pequeñas. Organismo financiador: Fundación CRIS Contra el Cáncer. 06/2024-12/2027. 1.100.000 €. Investigador principal.
3. Nuevos enfoques terapéuticos en CPCP. Fuente de financiación: Instituto de Salud Carlos III. 01/01/2024-31/12/2026. 333.750 €. Investigador principal.
4. Información genómica integradora, imágenes digitales e información clínica para la optimización de la oncología de precisión (INGENIO). Organismo financiador: Instituto de Salud Carlos III. 01/01/2022-31/12/2025. 3.196.000 €. Investigador principal.
5. Perfil inmunológico integral del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP): Identificación de nuevas vulnerabilidades terapéuticas y validación funcional. Institución financiadora: Instituto de Salud Carlos III. 01/01/2021-31/12/2023. 366.000 €. Investigador principal.
6. De redes de señalización a terapias (iLung 2.0). Fuente de financiación: Comunidad de Madrid. Paz-Ares L. (Universidad Complutense de Madrid). 01/01/2023-31/12/2024. 894.000 €. Investigador principal.
7. Asediando el cáncer de pulmón de células pequeñas. Organismo financiador: Fundación CRIS Contra el Cáncer. 01/01/2020-31/12/2023. 525.000 €. Investigador principal.
8. Una plataforma traslacional para el mesotelioma pleural maligno huérfano (TOPMESO). Comisión Europea (Horizon 2020). 01/01/2019-31/12/2022. 912.750 €. Investigador principal.
9. Armonización de la carga mutacional. Fuente de financiación: Instituto de Salud Carlos III. 01/01/2018-31/12/2021. 440.000 €. Investigador principal.

## **PATENTES**

El investigador ha participado en 15 patentes, y es miembro fundador y socio de dos Start-ups (Altum sequencing y Stabs therapeutics).

## **PREMIOS**

**La trayectoria profesional** investigadora, asistencial, académica y gestora se ha visto galardonada con numerosos premios, incluyendo:

- Heine Hansen Award in Small Cell Lung Cancer (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC, 2024)
- I Premio Especial Jose Baselga a la Innovación Traslacional en Oncología (Fundación ECO, 2022)
- Premio Ramiro Carregal de Investigación Oncológica - VI Edición (Fundación Ramiro Carregal 2017)
- Premio de Investigación Biomédica Clínica (Fundación Lilly, 2017)
- Premio Roche 75 Aniversario de Investigación traslacional en onco-hematología (Fundación Roche, 2009)

El Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario 12 de Octubre bajo la dirección ha sido asimismo receptor de más de 20 reconocimientos en los premios Best in Class (BIC) y MRS (Monitor de Reputación Sanitaria).