

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-273/V1/10052024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de tremelimumab (Imjudo®) en combinación con durvalumab (Imfinzi®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2024

## Índice

Índice.....	1
Introducción.....	1
Tremelimumab (Imjudo®) con Durvalumab (Imfinzi®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	7
Discusión.....	9
Valoración del beneficio clínico.....	13
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	26

## Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), ha recogido recientemente en un informe que los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán, los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga urinaria (21.694) (1). Aunque la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo en España, este cáncer sigue siendo el más mortal entre los hombres causando el 25% del total de defunciones por cáncer entre los varones. En las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón entre 2002 y 2020 se ha duplicado, y también se ha duplicado la mortalidad (2).

La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (2). El 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres (3). El CP se puede clasificar en dos grandes grupos en función del tamaño y apariencia de las células malignas: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM) (que representa el 85% de los casos) o CP de

células pequeñas o microcítico (3). Se trata de tumores totalmente distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa y los subtipos no escamosos o adenocarcinomas. Esta diferenciación es relevante a la hora de decidir el tratamiento.

En los últimos años se han producido avances en el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, sin embargo, la supervivencia global de los pacientes con histología escamosa no ha experimentado apenas cambios, y las opciones de tratamiento son más limitadas. Históricamente a los pacientes con CP se les trataba con cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero, en los últimos años se han incorporado a las guías de práctica clínica tratamientos con inmunoterapia y tratamientos dirigidos contra determinadas mutaciones. En los pacientes con CPNM con estadios avanzados y/o con metástasis se recomienda identificar biomarcadores como EGFR, ALK o ROS-1 ya que están relacionados con ciertas mutaciones responsables de la síntesis de proteínas anómalas involucradas en mecanismos que suelen favorecer el desarrollo de este tipo de cáncer y su diseminación. Asimismo, otro de los biomarcadores de mayor relevancia en el CPNM es el PD-L1 o ligando 1 de muerte programada; una proteína de superficie cuyos niveles de expresión en células cancerosas se deben de medir para poder elegir la mejor estrategia terapéutica. Esta proteína PD-L1 actúa como un punto de control inmunitario. Los linfocitos T tienen en su superficie PD-1, una molécula que cuando se une al PD-L1 impide que el linfocito T ataque la célula, evitando la muerte celular. Existen tratamientos que inhiben la unión de PD-L1 con PD-1 como durvalumab y atezolizumab (anti-PD-L1) o pembrolizumab, cemiplimab y nivolumab (anti-PD-1) permitiendo que las células T destruyan las células tumorales (4). Otros inhibidores de puntos de control son los fármacos anti-CTLA-4, como el ipilimumab o el tremelimumab, que bloquean la proteína CTLA-4, la cual también actúa como un “interruptor” en algunas células T para ayudar a mantener el sistema inmunitario bajo control (5). En pacientes con EGFR, ALK, ROS-1 negativo, la elección del tratamiento está basada principalmente en el nivel de expresión de PD-L1 y la histología del tumor, aunque también se deberá tener en cuenta el estado funcional de cada paciente (6). La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) recomienda como tratamiento de primera línea, independientemente de la expresión de PD-L1, un régimen de quimioterapia basada en platino combinada con un inhibidor de PD-1/PD-L1 como atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab o durvalumab. Varios regímenes de combinación han demostrado incrementar la SG en comparación con la quimioterapia sola, incluyendo la combinación de dos agentes de inmunoterapia más recientemente autorizada y objeto de este IPT: durvalumab con tremelimumab (subtipos escamoso y no escamoso) (7). No obstante, la guía de la ESMO, en su última actualización (enero 2023), hace una diferenciación entre pacientes con CPNM metastásico con estado funcional ECOG 0-2 y PD-L1 $\geq$ 50%, para los que recomienda pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab (bloqueantes de PD-L1) todos ellos en monoterapia; y pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y cualquier nivel de expresión de PD-L1, para los que se recomiendan combinaciones de dobletes de quimioterapia a base de platino con pembrolizumab (CPNM escamoso y no escamoso), atezolizumab con o sin bevacizumab (CPNM no escamoso), nivolumab en combinación con ipilimumab (CPNM escamoso y no escamoso), cemiplimab (CPNM escamoso y no escamoso) y durvalumab en combinación con tremelimumab (CPNM escamoso y no escamoso) (8).

Las opciones de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en la tabla A1 del Anexo.

## **Tremelimumab (Imjudo®) con Durvalumab (Imfinzi®)**

El objeto de este informe es la extensión de indicación de tremelimumab con durvalumab y quimioterapia basada en platino en el tratamiento del CPNM sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea (5).

Tremelimumab en combinación con durvalumab también está autorizado por la EMA desde febrero de 2023 para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable.

La dosis recomendada de tremelimumab para el CPNM metastásico es 75mg (excepto en pacientes con peso inferior a 34kg que deben recibir una dosis basada en el peso y equivalente a 1mg/kg hasta que el peso aumente por encima de 34kg) en combinación con durvalumab 1500mg (los pacientes con peso inferior a 30kg deberán recibir una dosis equivalente a 20mg/kg hasta que el peso supere los 30kg), y quimioterapia a base de platino cada tres semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas) (5). Después de estos cuatro ciclos se iniciará una fase “post-quimioterapia” en la que se administrará durvalumab 1500mg cada 4 semanas. En esta fase se deberá considerar añadir tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, también cada cuatro semanas, en aquellos pacientes con CPNM de histología no escamosa que recibieron pemetrexed junto con carboplatino o cisplatino durante la fase anterior de quimioterapia a base de platino. Asimismo, se deberá administrar una quinta dosis de tremelimumab de 75mg en la semana 16 junto con la sexta dosis de durvalumab. En el caso de que fuera necesario retrasar esta dosis, la quinta dosis de tremelimumab puede ser administrada tras la semana 16 junto con durvalumab (5).

No se recomienda el escalado o reducción de dosis con tremelimumab en combinación con durvalumab. Sin embargo, puede que sea necesario aplazar la dosis o suspender el tratamiento en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Tremelimumab se administra mediante perfusión intravenosa, tras dilución, durante 60 minutos. Cuando se administra en combinación con durvalumab y quimioterapia a base de platino, se debe administrar primero tremelimumab seguido de durvalumab y por último la quimioterapia a base de platino. Cuando se administra la quinta dosis de tremelimumab en la semana 16, éste se administrará primero seguido de durvalumab y por último pemetrexed de mantenimiento (5).

## Farmacología

El antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se expresa principalmente en la superficie de los linfocitos T. El CTLA-4 es una señal reguladora esencial para la expansión y activación de las células T tras una respuesta inmunitaria, y actúa como mecanismo de freno natural que mantiene la homeostasis de las células T. Durante la activación de las células T, éstas regulan al alza el CTLA-4, que se une a los ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos, enviando una señal inhibitoria e impidiendo la coestimulación de las células T mediada por CD28, limitando así la activación de las células T. Por lo tanto, la interacción de CTLA-4 con sus ligandos CD80 y CD86 limita la activación de los linfocitos T efectoras a través de una serie de mecanismos, principalmente limitando la transmisión de señales coestimuladoras a través de CD28 (7) ¡Error! Marcador no definido.. Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 selectivo, completamente humano, que bloquea la interacción de CTLA-4 con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, y potenciando su actividad antitumoral (5).

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano que se une al ligando de muerte celular programada-1 (PD-L1) y bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80. La expresión de PD-L1 puede ser inducida por señales inflamatorias y puede expresarse tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y activación de las células T mediante interacciones con PD-1 y CD80; ¡Error! Marcador no definido.. La combinación de tremelimumab (inhibidor de CTLA-4) y durvalumab (inhibidor de PD-L1), aumenta las respuestas antitumorales en cáncer de pulmón no microcítico. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral (7).

## Eficacia

Los datos de eficacia de tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en primera línea en CPNM metastásico EGFR o ALK no mutado, independientemente del nivel de expresión del tumor de PD-L1, proceden del ensayo clínico pivotal POSEIDON (6).

El estudio POSEIDON es un ensayo clínico, abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase III, controlado con quimioterapia estándar empleada para esta indicación que incluye tres brazos, dos experimentales y uno control. Se debe resaltar que este estudio fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con quimioterapia a base de platino (quimioterapia estándar en esta indicación, también denominada “standard of care”, SoC por sus siglas en inglés), con sólo quimioterapia estándar (SoC) en el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico (7). Adicionalmente, el estudio también comparó la eficacia y seguridad de tremelimumab con durvalumab y quimioterapia (QT) con la de QT en monoterapia en la misma población.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Brazo 1. Tremelimumab 75mg con durvalumab 1500mg y quimioterapia (T +D +QT) hasta un máximo de cuatro ciclos de 21 días, seguido de durvalumab 1500mg una vez cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad y una última (quinta) dosis adicional de tremelimumab en la semana 16.
- Brazo 2. Durvalumab 1500mg con quimioterapia (D+ QT) durante un máximo de 4 ciclos de 21 días, seguido de durvalumab 1500mg una vez cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad.
- Brazo 3. Quimioterapia durante 4 ciclos de 21 días, ampliables a un máximo de 6 ciclos si clínicamente indicado a discreción del investigador.

Según el protocolo del estudio, la administración de pemetrexed de mantenimiento debería ser considerada en aquellos pacientes con tumores no escamosos que recibieron tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino durante la fase de quimioterapia basada en platino (aplicable a los tres brazos de estudio).

La quimioterapia de elección en pacientes con CPNM metastásico en primera línea globalmente aceptada es, una combinación de agentes quimioterápicos basados en platino con fármacos de tercera generación como gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed, también denominada quimioterapia con dobletes de platino (Tabla A2 del Anexo). Estos dobletes han sido comparados entre sí y los resultados obtenidos indican que su eficacia es equivalente aunque su perfil de toxicidad varía (8).

En el ensayo POSEIDON se estableció que los sujetos debían de recibir dobletes de platino, los cuales incluyeron distintas combinaciones pre-especificadas en el momento de la aleatorización (según resultados de histología) a elegir por el investigador. No se permitieron cambios de un régimen a otro de quimioterapia, pero, sí se permitió cambiar cisplatino por carboplatino. Las combinaciones de quimioterapia seleccionadas y aceptadas para cualquiera de los tres brazos fueron:

a) Para CPNM con histología escamosa o no escamosa:

- Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en días 1, 8, y 15 con carboplatino AUC 5-6 en día 1 cada tres semanas.

b) Para CPNM con histología escamosa:

- Gemcitabine 1000 o 1250 mg/m<sup>2</sup> en días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5-6 en día 1 cada tres semanas.

c) Para CPNM con histología no escamosa:

- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas. En este grupo, se dispuso que, a elección del investigador, se podía continuar con pemetrexed de mantenimiento.

Un total de 1013 pacientes con CPNM metastásico sin mutación EGFR o ALK fueron aleatorizados según el siguiente régimen de estratificación:

- Expresión tumoral de PD-L1 en células tumorales (CT ≥50% frente a TPS CT <50%).

- Estadío de la enfermedad (estadío IVA frente estadío IVB) según la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer.
- Histología (no escamosa frente a escamosa).

Los niveles de PD-L1 fueron confirmados mediante la prueba Ventana SP263 PD-L1 con anterioridad a la aleatorización (7).

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con CPNM estadio IV, no candidatos a cirugía o radioterapia, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK y que no hubieran recibido quimioterapia previamente. En aquellos pacientes con histología escamosa o con una mutación KRAS confirmada, no fue necesario determinar si éstos tenían mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. Otros criterios de inclusión fueron estado funcional ECOG de 0 a 1, ausencia de tratamiento previo con inmunoterapia (incluyendo pero, no limitado a otros anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 pero, excluyendo vacunas terapéuticas para tratamiento oncológico), función renal, hepática y de la médula ósea aceptables, presencia de al menos una lesión no irradiada previamente que pudiese ser medida con exactitud antes de iniciar el tratamiento y fuera  $\geq 10$  mm en su mayor diámetro con CT o MRI; y que se pudiera medir repetidamente siguiendo las guías RECIST 1.1 (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) (9).

El ensayo excluyó a pacientes con CP de histología mixta o carcinoma sarcomatoide, en tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica o terapia hormonal, excepto pacientes en los que la terapia hormonal está indicada en condiciones no oncológicas, en cuyo caso será aceptable su inclusión. También fueron motivo de exclusión una intervención de cirugía mayor en los 28 días previos (cirugía en lesiones locales con fines paliativos sí fue aceptable), trasplante alogénico, enfermedad intercurrente no controlada, trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente confirmados (excepto vitiligo, alopecia, hipotiroidismo, condiciones dermatológicas crónicas que no requieran tratamiento sistémico y celiaquía controlada con dieta de forma exclusiva), carcinomatosis leptomeníngea, metástasis cerebrales o compresión medular (excepto si estable y confirmación de ausencia de tratamiento con corticoesteroides dentro de los 14 días anteriores al inicio del tratamiento), infección activa con tuberculosis, VHB, VHC, VIH 1/2, tratamiento con o uso previo de medicación inmunosupresora en los 14 días anteriores al comienzo del tratamiento con tremelimumab o durvalumab excepto dosis fisiológicas por vía sistémica ( $<10$ mg/día de prednisona o equivalente), haber recibido una vacuna viva atenuada en los 30 días antes de comenzar tremelimumab o durvalumab y embarazo o lactancia. Asimismo, no se permitió tratamiento con radioterapia excepto en los casos de radioterapia administrada al menos 12 meses antes del inicio del tratamiento, radioterapia cerebral paliativa o radioterapia paliativa de metástasis óseas dolorosas.

Los sujetos del ensayo fueron tratados hasta que experimentaron progresión de la enfermedad (clínica o radiológica), toxicidad inaceptable, retiraron su consentimiento o se cumplió algún criterio de suspensión del tratamiento.

Se permitió continuar con el tratamiento asignado a los pacientes de los brazos 1 (tremelimumab + durvalumab + quimioterapia) y 2 (durvalumab + quimioterapia) más allá de la progresión objetiva de la enfermedad confirmada de forma radiológica, siempre que el investigador considerara que estaban obteniendo beneficio clínico, y recibir durvalumab en monoterapia mientras se observase beneficio clínico. Además, se permitió que los pacientes del brazo 1 que hubieran sido tratados con cinco ciclos de tremelimumab con durvalumab, y experimentaran progresión radiológica durante la fase de durvalumab en monoterapia, fueran tratados con un máximo de cuatro ciclos adicionales de tremelimumab, siempre que estos sujetos cumplieran los criterios de retratamiento. En el brazo 3 (quimioterapia en monoterapia), no se permitió seguir con el tratamiento tras la progresión de la enfermedad ni el retratamiento.

Se realizó una evaluación de respuesta (según los criterios RECIST 1.1) y de imágenes para conocer el estado tumoral antes de iniciar el tratamiento (condiciones basales), cada 6 semanas (+/- 1 semana desde la fecha de aleatorización)

hasta la semana 12 (+/- 1 semana desde la fecha de aleatorización), y posteriormente cada 8 semanas hasta obtener evidencia radiológica de la enfermedad.

Las características basales de los pacientes estuvieron en general equilibradas entre todos los brazos de tratamiento y se correspondían con las características esperadas en el contexto clínico del CPNM metastásico sin mutaciones EGFR ni ALK. Estas características basales incluyeron: la mediana de edad de 64 años (rango: 27 a 87); 76% varones; 56% de raza blanca, 35% de raza asiática y 2% de raza negra; 33% estado funcional ECOG de 0 y un 78% eran exfumadores/fumadores. Las características de la enfermedad también se consideran equilibradas entre todos los brazos: enfermedad estadio IVa un 50%, estadio IVb un 50%; 63% tumores no escamosos, 37% escamosos y metástasis cerebrales o del sistema nervioso central en el 10.5% de pacientes. Igualmente, la distribución de pacientes con distintos niveles de expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ,  $< \geq 25\%$ ,  $< \geq 1\%$ ) fue equilibrada en los tres brazos de tratamiento y representa el patrón global de expresión de PD-L1 en el CPNM.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una Revisión Central Independiente Enmascarada (CRIE) según los criterios RECIST 1.1 en los brazos 2 y 3, en la población por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias de eficacia fueron la SG y la SLP, evaluadas por CRIE y calculadas en los brazos 1 y 3, también en la población por intención de tratar. Otras variables secundarias estudiadas fueron, tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta (DR). SLP, TRO y DR fueron evaluadas por CRIE, según criterios RECIST 1.1 (5).

El plan de análisis de las variables primarias SG y SLP en los brazos 2 y 3 requirió un ajuste complejo con evaluación estadística secuencial y distribución del error alfa por multiplicidad (¡Error! Marcador no definido.) (7) (Ver Figura A1 del Anexo). El plan de análisis estadístico especificó un análisis intermedio (uno para evaluar SLP cuando se alcanzara aproximadamente el 80% de eventos y tres para evaluar SG cuando se alcanzara aproximadamente el 45%, 61% y 84% de los eventos) (¡Error! Marcador no definido.). Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad y exploratorios para evaluar la robustez de los resultados de SLP y OS y confirmar que éstos eran aceptables.

Cuando se estudió la variable primaria OS en el brazo 2 vs. brazo 3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la otra variable primaria, SLP, demostró superioridad estadística en el brazo 2 comparado con el brazo 3 y, por lo tanto, se trasladó el error tipo alfa a las pruebas posteriores en las que SLP y OS fueron evaluadas como variables secundarias en los brazos 1 y 3 (ver Figura A1 del Anexo).

A fecha de corte de datos de 12 de marzo de 2021 se presentaron los resultados del primer análisis de la variable secundaria SG en la población ITT del tratamiento con tremelimumab en combinación con durvalumab y QT vs brazo control, con una mediana de seguimiento de 12,5 meses, cuando se observaron 800 fallecimientos. El brazo 1 alcanzó una mediana de la SG de 14 meses frente a 11,7 meses del brazo control; (HR: 0,77; IC95 %: 0,65-0,92;  $p=0,00304$ ). El tratamiento con tremelimumab + durvalumab + quimioterapia alcanzó una mediana de la SLP de 6,2 meses frente a 4,8 meses con quimioterapia (HR 0,72; IC 95 %: 0,60-0,86;  $p=0,00031$ ) y la tasa de SLP al año fue del 26,6%. Los resultados clave de este análisis en la población ITT se resumen en la Tabla A3 del Anexo.

Las curvas Kaplan Meier se separan a partir del décimo mes, lo que revela un efecto retardado del tratamiento con terapia anti-CTLA-4/PD-L1 (ver Figura A2 del Anexo). A partir del mes 30 de seguimiento, se dio un elevado porcentaje de datos censurados, pero, el análisis de SG a los 24 meses (SG24) mostró una proporción significativamente más elevada de pacientes que sobrevivieron en el brazo 1 de tremelimumab + durvalumab + quimioterapia (33%) comparado con el brazo control de quimioterapia en monoterapia (22%) (7) (¡Error! Marcador no definido.).

En cuanto a la TRO, en vez de utilizar la población ITT, se calculó usando los pacientes con enfermedad medible en el denominador, lo cual es aceptable en un ensayo de fase III donde SG y SLP son priorizados en la jerarquía del modelo de pruebas. La proporción de pacientes respondedores (respuesta no confirmada), fue prácticamente idéntica en el grupo con tremelimumab + durvalumab + quimioterapia (46,3%) y quimioterapia en monoterapia (48,5%). La mediana

de la DR fue mayor para el brazo de tremelimumab + durvalumab + quimioterapia (7,4 meses) en comparación con el brazo de quimioterapia en monoterapia (4,2 meses).

En el análisis de subgrupos, los beneficios en SG y SLP de T+D+QT frente a QT parecen mantenerse en la mayoría de los subgrupos pre-especificados, excepto en los grupos de pacientes asiáticos, pacientes mayores de 75 años y no fumadores en los que el beneficio en términos de SG fue mínimo. Si bien, hay que interpretar estos resultados con cautela ya que la raza, edad y el estado fumador/no fumador no fueron criterios de estratificación, y adicionalmente, los pacientes asiáticos y los no fumadores estuvieron menos representados en el brazo T+D+QT en comparación con el brazo QT (5).

Es especialmente relevante la ventaja observada en eficacia evaluada en forma de SG, SLP y TRO para el brazo 1 vs. el brazo 3, que se mantuvo en todos los diferentes niveles de expresión de PD-L1 estudiados (ver Figuras A3 y A4 del Anexo).

## Seguridad

La seguridad de tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia se basa en los datos obtenidos del ensayo POSEIDON, concretamente de los 330 pacientes con CPNM que recibieron tremelimumab + durvalumab + quimioterapia (T + D+ QT). Los eventos adversos (EAs) más frecuentes (> 10%) fueron anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fatiga (36,1%), disminución del apetito (28,2%), sarpullido (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarrea (21,5%), leucopenia (19,4%), estreñimiento (19,1%), vómitos (18,2%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (17,6%), pirexia (16,1%), infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), neumonía (14,8%), hipotiroidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tos/tos productiva (12,1%) y prurito (10,9%) (5).

Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada brazo experimentaron EAs de grado 3 o 4. Sin embargo los EA de grado 5 (fallecimientos) fueron ligeramente más frecuentes en los brazos experimentales (12% en T+ D + QT, 10% D + QT y 9% QT), al igual que los EA graves (44%, 40% y 35%, respectivamente). (7). Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes (>3%, grado CTCAE  $\geq$  3) fueron neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), neumonía (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fatiga (5,2%), lipasa elevada (3,9%) y amilasa elevada (3,6%). La incidencia de neumonía en el brazo de T + D + QT fue casi el doble que en el de QT monoterapia (11% vs. 5%). En contraste, la frecuencia de los eventos relacionados con mielotoxicidad (anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, pancitopenia), fue comparable en los tres brazos del ensayo, lo cual, sería esperable debido a que la naturaleza de estos efectos guarda estrecha relación con el tratamiento de quimioterapia, común a todos ellos.

Los eventos adversos de especial interés (EAEI) identificadas fueron principalmente de tipo autoinmune y reacciones relacionadas con la perfusión. Dado que el bloqueo de la proteína CTLA-4, conlleva una estimulación permanente de los linfocitos, al suprimirse las señales inhibitorias/reguladoras, es lógica la aparición de EAs de tipo autoinmune. Se identificaron varias reacciones de este tipo en diferentes tejidos del organismo como neumonitis, colitis/diarrea, dermatitis y otras reacciones cutáneas, endocrinopatías, miocarditis, miositis, pancreatitis, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barre y otros (7) (¡Error! Marcador no definido.). La proporción de pacientes que sufrieron EAs de tipo inmunológico fue del 32% en el brazo de T+D+QT, 17% en el de D+QT y del 4% en el de QT. La distribución de EA autoinmune de G3/4 fue del 10%, 6% y 1%, respectivamente, EA autoinmune graves: 9%, 5% y 1%, y EA autoinmune que resultaron la suspensión del tratamiento: 5%, 4% y 1%. Centrándonos en la afectación intestinal, el brazo de T+D+QT presentó más del doble de casos de colitis/diarrea grave inmunomediada en comparación con el brazo D+QT (14 vs. 6), poniendo en evidencia el papel relevante que tiene el bloqueo de las proteínas CTLA-4 en el desarrollo de colitis y diarrea grave mediadas por inmunidad. También se apreció un mayor número de casos de neumonitis (14 vs. 9). A pesar de una elevada proporción de eventos pancreáticos inesperados, notificados como RAEI y procedentes de pacientes en tratamiento con T+D+QT (cualquier grado 14%, G3/4 1,2%), la mayoría de ellos fueron anomalías de

laboratorio clínicas (amilasa o lipasa elevadas, entre otras). Cabe destacar también que tremelimumab puede causar inflamación de los órganos del sistema endocrino, manifestándose como hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y cetoacidosis diabética. Debido a la relevancia clínica de estos EAs relacionadas con el sistema inmunitario, se debe vigilar a los pacientes en tratamiento con tremelimumab en cuanto a signos y síntomas que puedan ser indicativos de este tipo de reacciones, y así se recoge en su ficha técnica. La mayoría de los EAs de tipo inmunológico se resolvieron al iniciar una terapia adecuada (con corticoides en la mayoría de los casos) o tras la suspensión de tremelimumab (7). La ficha técnica de tremelimumab presenta una serie de recomendaciones para el manejo de estas reacciones inmunomediadas con corticoesteroides y/o interrupción o suspensión del tratamiento, en función del tejido/órgano afectado (10). La frecuencia de suspensión del tratamiento con tremelimumab por EAs fue del 4,5%. Los EAs más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (1,2%) y colitis (0,9%). La proporción de pacientes que vieron suspendido su tratamiento fue superior en los brazos experimentales (el 22% de los pacientes en el brazo de T + D + QT y el 20% de los pacientes con D + QT), en comparación con el brazo control (el 15% de los pacientes con tratamiento de quimioterapia en monoterapia). Sin embargo, la adición de tremelimumab o durvalumab a quimioterapia no se tradujo en un aumento de la frecuencia de EAs que requirieran un ajuste de dosis.

Se interrumpió el tratamiento con tremelimumab por EAs en el 40,6% de los pacientes. Los EAs más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarrea (3,0%), neumonía (2,7%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (2,4%), fatiga (2,4%), lipasa elevada (2,4%), colitis (2,1%), hepatitis (2,1%) y salpullido (2,1%) (5).

La proporción de muertes por RAM fue mayor en el brazo de T + D + QT (41) que en el brazo D + QT (34) y en el brazo de QT (30), siendo las infecciones e infestaciones las causas más frecuentes de fallecimiento en todos los brazos (15, 8 y 9, respectivamente), con siete eventos registrados de neumonía mortal en cada brazo y además otro evento caracterizado como infección respiratoria mortal en el brazo de T + D + QT. Los eventos cardíacos fueron los segundos más frecuentes con desenlace fatal, con casi el doble de casos en el tratamiento con T + D + QT, comparado con los otros dos brazos (8, 4 y 5, respectivamente). Por el contrario, los casos de embolia pulmonar mortal fueron mucho más frecuentes en el grupo control (1, 3 y 5, respectivamente).

Los pacientes  $\geq 75$  años experimentaron una proporción significativamente superior de RA en el brazo de T + D + QT (74%) en comparación con el brazo tratado con QT (56%) así como de RA de G5 (40% vs. 14%) y RA que resultaron en la suspensión del tratamiento (49% vs. 23%). Asimismo, el porcentaje de sujetos que sufrieron RAG, RA fatales o RA que resultaran en la interrupción del tratamiento fue significativamente mayor en los sujetos mayores de 75 años en comparación con sujetos de menor edad (ver figura A5 del Anexo). Por ello, se recomienda precaución a la hora de considerar el tratamiento con tremelimumab junto con durvalumab y quimioterapia en pacientes mayores de 75 años (10).

Adicionalmente, se realizaron estudios complementarios de seguridad, destacando el análisis de datos agregados de seguridad (T + D pan-tumour pool) tomados de nueve estudios que incluyeron 2280 pacientes que recibieron al menos una dosis de durvalumab 1500mg o 20 mg/kg cada cuatro semanas o 10 mg/kg cada dos semanas; en combinación con tremelimumab 75 mg o 1 mg/kg cada cuatro semanas, para el tratamiento de diversos tipos de tumores. De esta manera se pudo evaluar la contribución de los dos agentes de inmunoterapia (T + D), al perfil de seguridad de la combinación tremelimumab + durvalumab + quimioterapia obtenido a partir del ensayo POSEIDON, y compararlos; ya que los nueve estudios seleccionados sólo incluían tratamiento con tremelimumab + durvalumab. El estudio más detallado de las RA mediadas por inmunidad asociadas a tremelimumab presentado por el solicitante para la aprobación de esta nueva indicación está basado en los datos obtenidos de este T + D pan-tumour pool. En general, en la combinación de tremelimumab con durvalumab, la mayoría de RA de tipo inmunológico fueron manejables y no

tuvieron un impacto clínico considerable a largo plazo, aunque también se identificaron la neumonitis, la colitis y la diarrea grave como las RA más graves y ligadas a una carga sintomática significativa (7) (¡Error! Marcador no definido.).

En relación a la inmunogenicidad, los resultados obtenidos sugieren un riesgo bajo de inmunogenicidad para tremelimumab. La proporción de anticuerpos anti-tremelimumab (AAT) en el brazo T + D+ QT vs. T+D pan-tumour pool fue similar (16% y 13%, respectivamente). Además, la incidencia de RA no resultó en diferencias significativas entre los pacientes identificados como AAT positivos y AAT negativos.

En cuanto a las diferencias de toxicidad para los diferentes grupos de edad, se notificaron más EA graves y EA que llevaron a la suspensión del tratamiento en sujetos  $\geq 75$  años en comparación con los sujetos de menor edad (49% en el brazo T + D+ QT vs. 23% en el brazo de QT). Por ello, se recomienda precaución a la hora de considerar el tratamiento con T + D + QT en pacientes mayores de 75 años.

## Discusión

El objetivo primario del estudio POSEIDON era demostrar la superioridad de durvalumab en combinación con quimioterapia estándar frente a la quimioterapia estándar. El criterio de valoración coprimario de SG (comparación del grupo D+QT frente al grupo QT) no alcanzó significación estadística. Sin embargo, dado que el otro criterio de valoración coprimario, la SLP, demostró una superioridad estadísticamente significativa, el riesgo alfa se reasignó al siguiente nivel de análisis, en el que la SG y la SLP fueron criterios de valoración secundarios en el estudio de la intervención D+T + QT frente a QT.

La combinación cuádruple de durvalumab más tremelimumab con quimioterapia (doble de platino) demostró una mejora de la SLP estadísticamente significativa y clínicamente relevante frente a la quimioterapia sola en el ensayo POSEIDON, como uno de los objetivos secundarios. El tratamiento con T+D+QT ha demostrado mejorar la SG con respecto a QT, con un HR de 0,77 (IC95%: 0,65-0,92;  $p = 0,00304$ ) y medianas de SG de 14,0 meses para T+D+QT vs. 11,7 meses para la QT. La combinación T +D+QT también ha demostrado una mejora en la SLP con respecto a QT, con un HR de 0,72 (IC95%: 0,60-0,86;  $p = 0,00031$ ) y una mediana de SLP de 6,2 meses vs. 4,8 meses, respectivamente. Asimismo, el análisis de subgrupos mostró resultados consistentes para el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1 $<1\%$ , tanto en términos de supervivencia global (HR=0,77; IC 95%: 0,58-1,00) como de SLP (HR=0,78; IC 95%: 0,59-1,03). Sin embargo, en pacientes asiáticos y no fumadores el beneficio en la supervivencia global en el grupo T+D+QT fue mínimo comparado con el grupo de QT, aunque se debe destacar que la representación de estos dos subgrupos en el brazo T+D+QT fue menor que en el brazo de QT. Asimismo, cabe resaltar que este efecto menor en el subgrupo de pacientes no fumadores ya se ha observado en estudios previos con inmunoterapia (5).

En general, el tratamiento con D+T+QT fue bien tolerado. Los EA más frecuentes en todos los grupos de estudio fueron aquellos relacionados con la quimioterapia (anemia, náuseas, neutropenia, reducción de apetito y fatiga). Sin embargo, cabe destacar que la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por haber sufrido EAs fue mayor en los brazos experimentales, (22% en T+D+QT y 20% en D+QT), en comparación con el grupo control (15%). La proporción de EA G3/4 fue similar en los grupos tratados con T+D+QT y QT (53% y 52%, respectivamente) pero, se puede deducir que la incidencia mayor de EA G $\geq 3$  en el brazo T+D+QT (66% vs. 61% en QT) se debe al mayor número de fallecimientos en este brazo en comparación con la observada en el brazo de quimioterapia (RA G5: 12,4% y 9%, respectivamente). En el brazo T+D+QT se registraron 41 fallecimientos debidos a EA, en comparación con 34 en el brazo D+QT y 30 en el brazo de QT. La mayoría de estos eventos estuvieron asociados a infecciones o desórdenes de tipo cardíaco y en el caso de infecciones, éstas desencadenaron casi el doble de muertes por toxicidad en el brazo T+D+QT en comparación con los otros dos (15 vs. 8,9, respectivamente). Por ello, se puede concluir que la adición de tremelimumab incrementa el riesgo de fallecimiento por toxicidad. En cuanto a las RA inmunomediadas fueron más frecuentes en el grupo de T+D+QT que en el de D+QT, y dentro de éstas los pacientes con terapia cuádruple

experimentaron más EA de grado 5. A pesar de que la mayoría de EA mediados por inmunidad respondieron a terapias estándar de soporte, algunos de ellos (diarrea grave/colitis y neumonitis), supusieron una gran carga sintomática en los pacientes de estudio, lo cual empeora la calidad de vida de estos pacientes paliativos (5). Además, la incidencia de EA graves y EA que llevaron a la suspensión del tratamiento en sujetos  $\geq 75$  años fue significativamente mayor a la observada en el brazo de QT y a la observada dentro del brazo T+D+QT en comparación con los sujetos  $< 75$  años. Este es un dato destacable ya que además de un peor perfil de seguridad no se observó un beneficio significativo en este subgrupo de pacientes ( $\geq 75$  años) en términos de SG en el análisis de eficacia, debido a su carácter exploratorio, no permite extraer conclusiones definitivas (5). Por ello, se recomienda valorar de forma individual y detallada, la relación beneficio riesgo de esta terapia en este tipo de pacientes en la ficha técnica de tremelimumab (10).

POSEIDON no comparó los dos brazos experimentales (T+D+QT y D+QT) formalmente. Comparando la tasa de SLP al año de T+D+QT con la observada en el brazo de D+QT se aprecia que la primera fue ligeramente superior (26,6% vs. 24,4%) así como la tasa de SG a los dos años (33% v 29,6%). Un análisis exploratorio de T+D+QT vs D+QT reveló que las curvas de Kaplan-Meier para la SG se mantuvieron juntas durante el primer año de seguimiento, separándose posteriormente y mostrando una separación clara lo cual sugiere que el beneficio añadido por el tremelimumab se hace relevante a largo plazo. Las curvas relativas a la duración de la respuesta muestran una separación aún más amplia lo que también apoya esta hipótesis (5).

La selección de cinco tipos de combinaciones de quimioterapia a base de dobletes de platino fue correctamente equilibrada entre los diferentes grupos. No se permitió el cruce de sujetos entre los distintos brazos. El tamaño de muestra se considera adecuado, así como los factores de estratificación y las reglas de censura. En general, las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad estaban relativamente equilibradas entre los tres grupos de tratamiento, aunque, la proporción de pacientes con CPNM no escamoso fue superior a la de pacientes con CPNM escamoso (63% vs. 37%).

Los análisis suplementarios y de sensibilidad planificados para evaluar la robustez de los resultados de SLP y SG también se consideraron adecuados (7). Asimismo, la estrategia descrita en la figura A1 del Anexo para controlar el error de tipo I se considera aceptable.

En general, el diseño del ensayo POSEIDON se asemeja al de otros ensayos pivotaes en los que se basa la aprobación de otros inhibidores de puntos de control en combinación con dobletes de quimioterapia a base de platino. Estos estudios también seleccionaron como terapia para el brazo control, quimioterapia a base de platino en monoterapia. En la actualidad esta opción se encuentra desplazada como tratamiento de primera línea y queda reservada para pacientes con estado funcional ECOG  $\geq 2$  y PD-L1  $\leq 50\%$ . Sin embargo, esta selección de quimioterapia a base de platino era clínicamente apropiada para pacientes con buen estado funcional cuando se diseñó e inició el ensayo POSEIDON.

En base al protocolo, la quimioterapia se podía administrar hasta un máximo de cuatro ciclos en los brazos experimentales y de seis en el brazo control. La mayoría de los pacientes recibieron cuatro o más ciclos de quimioterapia (80% en T+D+QT, 82% D+QT y 75% QT), lo que implica que el hecho de añadir durvalumab o tremelimumab a quimioterapia no tuvo un impacto relevante en la exposición a quimioterapia en ninguno de los tres grupos estudiados. No obstante, el 66% de los pacientes en el brazo T+D+QT recibieron las cinco dosis de tremelimumab establecidas por protocolo para este brazo de estudio.

Tradicionalmente, en pacientes con CPNM metastásico sin mutación EGFR ni reordenamiento ALK, la quimioterapia basada en dobletes de platino se consideraba el tratamiento estándar de primera línea para la enfermedad metastásica. Sin embargo, esta práctica ha cambiado en los últimos años con la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos contra el receptor de muerte programada (PD-1), el ligando de muerte

programada 1 (PD-L1) o el receptor de proteína 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), cuyo uso tanto en primera línea como en segunda línea han llevado a una supervivencia prolongada sin precedentes en una proporción significativa de estos pacientes (11). Por ello, la determinación del nivel de expresión de PD-L1 es crítica para seleccionar y diferenciar los pacientes candidatos a la combinación de quimioterapia (QT) e inmunoterapia (IT) cuyos tumores muestran una expresión de PDL-1 en <50% de las células, de aquellos que pueden recibir IT en monoterapia (cuando la expresión de PDL-1 es  $\geq 50\%$ ). La guía de la ESMO, en su última actualización (enero 2023), recomienda para pacientes con CPNM metastásico con estado funcional ECOG 0-2 y PD-(L)1 $\geq 50\%$ , pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab (bloqueantes de PD-L1) todos ellos en monoterapia (8). Para pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y cualquier nivel de expresión de PD-L1, la ESMO recomienda diferentes combinaciones de dobletes de quimioterapia a base de platino con pembrolizumab (CPNM escamoso y no escamoso)(12), atezolizumab con o sin bevacizumab (CPNM no escamoso) (13), nivolumab en combinación con ipilimumab (CPNM escamoso y no escamoso) (14,15), cemiplimab (CPNM escamoso y no escamoso) (8) y durvalumab en combinación con tremelimumab (CPNM escamoso y no escamoso) (10). Todas estas combinaciones han demostrado mejores resultados de SG en comparación con quimioterapia en monoterapia en estos pacientes y también están recomendadas por la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) en su guía para el tratamiento del CPNM metastásico sin alteraciones dirigibles (16; Error! Marcador no definido.).

Nivolumab está autorizado en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones en EGFR o ALK. Esta combinación ha demostrado mejorar la SG en comparación con 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, con medianas de SG de 14,1 vs. 10,7 meses (HR=0,69; IC95%: 0,55-0,87; p=0,0006) y TRO del 37,7% vs. 25,1%, respectivamente. En un análisis actualizado con mediana de seguimiento de 30,7 meses, las medianas de SG fueron de 15,8 vs. 11,0 meses (HR=0,72; IC95%: 0,61-0,86) (14,15). Además, el estudio pivotal CheckMate 9LA puso de manifiesto una mejor tasa de SLP a los dos años con nivolumab, ipilimumab y quimioterapia respecto a quimioterapia sola (20% vs. 8%), y una mejor tasa de SG a los dos años (38% vs. 26%) (16). Esta combinación obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (17).

Pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento del CPNM metastásico sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, en primera línea, ya sea en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (para histología no escamosa), o en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel (para histología escamosa). En histología no escamosa, el tratamiento con pembrolizumab+QT demostró mejorar la SG frente a placebo+QT, con medianas de 22,0 vs. 10,6 meses, respectivamente (HR=0,56; IC95%: 0,46-0,69; p<0,00001) y con TRO del 48% vs. 20%, respectivamente. En histología escamosa, el tratamiento de pembrolizumab+QT demostró mejorar la SG frente a placebo+QT, con medianas de SG de 17,1 vs. 11,6 meses, respectivamente (HR=0,71; IC95%: 0,58-0,88; p =0,0006) y TRO del 63% vs. 38%, respectivamente (18). En ambas indicaciones, obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (19,20).

Atezolizumab, está indicado en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, o en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o ALK. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. No tiene indicación de primera línea para el CPNM de histología escamosa. La combinación de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino demostró una mejora en la SG con respecto al bevacizumab + paclitaxel + carboplatino, con medianas de SG de 19,8 y 14,9 meses, respectivamente (HR=0,76; IC95%: 0,63-0,93; p=0,006) y TRO 56,4% y 40,2%, respectivamente. Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino ha demostrado una mejora en SG con respecto a la combinación de nab-paclitaxel y carboplatino, con medianas de SG de 18,6 y 13,9 meses, respectivamente (HR=0,79; IC95%: 0,64-0,98; p=0,033) y TRO del 49,2% vs. 31,9%, respectivamente

(22). En ambas indicaciones obtiene una puntuación de 3 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que se corresponde con un beneficio clínico moderado (23,24).

Cemiplimab, está autorizado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico que expresan PD-L1 (en  $\geq 1\%$  de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1. Esta combinación ha demostrado una mejora estadísticamente significativa en SG para los pacientes tratados con cemiplimab+QT en comparación con placebo+QT, con medianas de SG de 21,9 vs. 13,0 meses, respectivamente (HR=0,706; IC95%: 0,534-0,933; p=0,014), y una TRO del 43,3% (IC95%: 37,7-49,0) en el brazo cemiplimab+QT vs. 22,7% (IC95%: 16,4-30,2) en el brazo placebo+QT (25). Cemiplimab, en combinación con quimioterapia obtiene una puntuación de 4, en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (26).).

Respecto a la seguridad de los fármacos indicados en el tratamiento del CPNM metastásico anteriormente descritos, uno de los EAs más frecuentes y común a todos los inhibidores de checkpoint son las reacciones inmunorelacionadas desde el primer ciclo de tratamiento. Estos EAs derivados de la inhibición de PD(L)-1 o CTLA-4 pueden afectar a cualquier órgano o tejido, pero afectan con mayor frecuencia a la piel (erupción y picazón), al colon (diarrea), a los pulmones, al hígado y a los órganos endocrinos (tales como la glándula pituitaria o la glándula tiroides). También se identificaron como muy frecuentes en todos los inhibidores de checkpoint anemia y neutropenia, así como infecciones del tracto respiratorio superior (ver tabla A1 del Anexo).

La combinación de durvalumab, con tremelimumab y QT basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK. Como ya se ha comentado, esta combinación ha demostrado una mejora en SG con respecto a quimioterapia basada en platino sola, con medianas de SG de 14,0 vs. 11,7 meses, respectivamente (HR=0,77; IC95%: 0,650-0,916; p=0,00304) y TRO del 38,8% vs. 24,4%, respectivamente. Además, se observó un aumento de la SLP (HR: 0,78 vs. 0,97) en pacientes con tumores PD-L1 negativos en el estudio POSEIDON (7). Estos resultados confirman el uso de fármacos anti-CTLA4 en tumores PD-L1 negativos, y están en concordancia con los resultados obtenidos en estudios previos como el CheckMate 9LA en el que también se observaron valores similares de SG con independencia del nivel de expresión de PD-L1 (SG a los cinco años en PD-L1  $\geq 1\%$  vs. PD-L1  $< 1\%$ : 24% vs. 19%) (5,17). Asimismo, Q + T + QT obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (21).

Existe una falta de estudios de comparación cruzada directa entre ensayos que estudien la seguridad y eficacia de tremelimumab y durvalumab (con QT) y otras opciones terapéuticas de tratamiento disponibles para la misma indicación.

Como características diferenciales entre las distintas alternativas disponibles, cabe mencionar que, a diferencia del resto de opciones disponibles, la indicación de cemiplimab se limita a pacientes con tumores con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ . Por otro lado, las indicaciones autorizadas para atezolizumab+QT, con o sin bevacizumab, se limitan a histología no escamosa mientras que el resto de alternativas tienen indicación tanto en histología escamosa como no escamosa. Por último, en todos los ensayos se utilizaron 4 ciclos de quimioterapia junto con la inmunoterapia, con la excepción de nivolumab+ipilimumab+QT, cuya indicación limita a 2 los ciclos de quimioterapia a recibir por los pacientes.

En la Tabla A4 del Anexo se presentan los valores de medianas de SG (y sus HR) procedentes de los estudios pivotaes de las distintas opciones terapéuticas indicadas en el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico sin mutaciones EGFR ni ALK.

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada (22). En este caso, tremelimumab en la indicación objeto de este IPT obtiene la “categoría 4”, dentro de una escala del 1 al 5, indicando un beneficio clínico substancial según esta escala (13). Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos en el ensayo POSEIDON, demuestran que la adición de tremelimumab a durvalumab con quimioterapia se traduce en un beneficio clínico medido en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, independientemente de la expresión de PD-L1, aunque fueron variables secundarias. Esta combinación aumenta la mediana de supervivencia respecto a quimioterapia en monoterapia en 2,3 meses, y la mediana de supervivencia libre de progresión 1,4 meses. El beneficio de supervivencia global con T+D+QT fue más notable en el subgrupo con expresión PD-L1  $\geq 50\%$ , sin embargo, los resultados de eficacia en el análisis de subgrupos según el nivel de PD-L1 son comparables (ver Figura A3 del Anexo) apoyando la aprobación de tremelimumab junto a durvalumab y quimioterapia (doblete de platino) para CPNM independientemente del nivel de PD-L1. [HR: 0,77 (IC95%: 0,58-1)], y así se recoge en la guía ESMO actual para el tratamiento de CPNM metastásico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea (8).

## Conclusión

Tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia con dobletes de platino ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia, en términos de SG y SLP como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico (escamoso y no escamoso) sin alteraciones genéticas de EGFR o ALK, e independientemente de la expresión de PD-L1, en un ensayo clínico de fase 3, abierto, denominado POSEIDON.

La combinación de tremelimumab y durvalumab con quimioterapia (T+D+QT) alcanzó una mediana de SG de 14 meses frente a 11,7 meses con quimioterapia (QT); (HR: 0,77; IC95%: 0,65-0,92;  $p=0,00304$ ). También fueron favorables al brazo de tremelimumab y durvalumab con quimioterapia la SLP (mediana de 6,2 meses frente a 4,8 meses con quimioterapia, HR 0,72; IC95%: 0,60-0,86;  $p=0,00031$ ). Es importante destacar que estos beneficios se mantienen independientemente del nivel de expresión de PD-L1 en todos los subgrupos (<1%, < 25%, <50% y > 50%).

Tras analizar los resultados de seguridad, se observa que la combinación T+D+QT posee un perfil de seguridad ligeramente más desfavorable que la QT, especialmente en lo que se refiere a la frecuencia de EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (66% vs. 61%), los EA que resultaron en fallecimientos (12,4% vs. 9%) y a la proporción de EA que llevaron a la suspensión del tratamiento (22% vs. 15%). Las EA de especial interés observadas en el estudio principal, fueron fundamentalmente de tipo inmunológico y éstas fueron más frecuentes en el brazo de T+D+QT (12%) con respecto a los otros dos brazos (6% en D+QT y 1% en QT). A pesar de que la mayoría de EA mediados por inmunidad respondieron a terapias estándar de soporte, no se puede obviar que algunas de ellas (diarrea grave/colitis y neumonitis) suponen una gran carga sintomática en estos pacientes.

Las terapias disponibles para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico sin aberraciones EGFR o ALK son pembrolizumab, nivolumab junto con ipilimumab, durvalumab junto con tremelimumab, cemiplimab y atezolizumab con o sin bevacizumab, todos ellos utilizados junto con quimioterapia basada en platino. Las combinaciones de atezolizumab sólo están disponibles para CPNM de histología no escamosa mientras que el resto están disponibles tanto para histología escamosa como no escamosa. Para pacientes adultos con CPNM metastásico sin aberraciones EGFR o ALK, cuyos tumores tengan una alta expresión de PD-L1 (CT $\geq 50\%$ ), hay autorizadas otras opciones como pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab en monoterapia.

En resumen, la elección más adecuada para cada paciente en el tratamiento del CPNM metastásico sin mutaciones EGFR o translocaciones ALK de primera línea requiere tener en cuenta variables tales como factores pronósticos,

histología, toxicidad, calidad de vida y expresión de PD-L1. En ausencia de ensayos clínicos que permitan un análisis directo que compare la eficacia de T+D+QT con las terapias disponibles para esta indicación, y dadas las limitaciones metodológicas derivadas del propio comparador usado en el estudio POSEIDON (doble de QT a base de platino) resulta muy difícil establecer el posicionamiento de esta combinación con respecto a las opciones terapéuticas disponibles. Además, este estudio no arroja luz sobre cuáles serían los tipos de pacientes que realmente se beneficiarían de una estrategia más intensiva con dos agentes de inmunoterapia frente a un único agente de inmunoterapia con quimioterapia en el tratamiento de primera línea del CPNM avanzado/metastásico. Análisis posteriores de los resultados del ensayo POSEIDON ayudarán a caracterizar mejor el perfil de paciente con mayor probabilidad de obtener un beneficio significativo de la combinación T+D+QT.

De acuerdo con los resultados expuestos, la combinación de tremelimumab, durvalumab y quimioterapia basada en platino puede considerarse una opción de tratamiento para el tratamiento de CPNM no microcítico metastásico sin aberraciones EGFR ni ALK o ROS1. En ausencia de comparaciones directas e indirectas, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de opciones de tratamiento de primera línea disponibles para estos pacientes.

## 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 de los comparadores, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Tremelimumab + Durvalumab + QT	Nivolumab + Ipilimumab + QT	Pembrolizumab	Cemiplimab	Atezolizumab
<b>Presentación</b>	T: IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión D: IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión	N: OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión I: YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión	KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión	LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión	Tecentriq 840 mg concentrado para solución para perfusión Tecentriq 1.200 mg concentrado para solución para perfusión Tecentriq 1.875 mg concentrado para solución para perfusión
<b>Posología</b>	Durante la quimioterapia basada en platino: 1500 mg en combinación con tremelimumab 75 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas). Después de la quimioterapia basada en platino: 1500 mg cada 4 semanas en monoterapia y terapia de mantenimiento con pemetrexed en función de la histología, cada 4 semanas. Se debe administrar una quinta dosis de tremelimumab 75 mg en la semana 16 junto con IMFINZI.	Durante la quimioterapia basada en platino: 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, y quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, por perfusión intravenosa.	350 mg cada 3 semanas por perfusión intravenosa.	840 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas, o 1200 mg cada 3 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas.

<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>Tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.</p>	<p>En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o translocación ALK.</p>	<p>-En monoterapia para el tratamiento de primera línea de CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 (TPS<math>\geq</math>50%) sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.-En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones positivas de EGFR o ALK.        -En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.</p>	<p>-En monoterapia para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (<math>\geq</math>50%) sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva.        -En combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (<math>\geq</math>1%) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva.</p>	<p>-En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK, está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas.        -En combinación con nab-paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK.        -En monoterapia para el tratamiento de adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1<math>\geq</math>50% en CT o <math>\geq</math>10% de células inmunes infiltrantes de tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK.</p>
--	--	--	---	---	--

<p><b>Eventos adversos (muy frecuentes)</b></p>	<p>T: anemia (49,7%), náusea (41,5%), neutropenia (41,2%), fatiga (36,1%), disminución del apetito (28,2%), salpullido (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarrea (21,5%), leucopenia (19,4%), estreñimiento (19,1%), vómitos (18,2%), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (17,6%), pirexia (16,1%), infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), neumonía (14,8%), hipotiroidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tos/tos productiva (12,1%) y prurito (10,9%).</p> <p>D: anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fatiga (36,1%), erupción cutánea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) y diarrea (21,5%).</p>	<p>I + N + QT: los EAs más frecuentes (<math>\geq 10\%</math>) fueron: fatiga (50%), erupción (38%), diarrea (37%), náuseas (31%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (28%), pirexia (25%), tos (24%), disminución del apetito (23%), vómitos (20%), disnea (19%), estreñimiento (19%), artralgia (19%), dolor abdominal (18%), hipotiroidismo (16%), cefalea (16%), infección del tracto respiratorio superior (15%), edema (13%) y mareos (11%).</p> <p>También se han descrito en ficha técnica alteraciones analíticas como EAs muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>): anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la creatinina, elevación de la amilasa, elevación de la lipasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipercalcemia e hipocalcemia.</p>	<p>1. Pembrolizumab en monoterapia:</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>&gt;20\%</math>) fueron fatiga (32%), náuseas (20%) y diarrea (20%).</p> <p>Otros EAs definidos como muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>) en ficha técnica: anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, astenia, edema y pirexia.</p> <p>2. Pembrolizumab + QT</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>&gt;20\%</math>) fueron anemia (50%), náuseas (50%), fatiga (37%), estreñimiento (35%), diarrea (30%), neutropenia (30%), apetito disminuido (28%) y vómitos (25%).</p> <p>Otros EAs definidos como muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>) en ficha técnica: mareo, cefalea, neuropatía periférica, alopecia, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, astenia, pirexia, edema, creatinina en sangre elevada.</p>	<p>1. Cemiplimab en monoterapia:</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>\geq 10\%</math>) fueron fatiga (29,9%), dolor musculoesquelético (28,3%), erupción (21,4%), diarrea (16,3%), anemia (15%), náuseas (14,7%), apetito disminuido (13%), prurito (12,7%), estreñimiento (12,3%), dolor abdominal (11,5%), infecciones del tracto respiratorio superior (10,9%) y tos (10,8%).</p> <p>2. Cemiplimab + QT</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>&lt;10\%</math>) fueron anemia (43,6%), neutropenia (15,4%), trombocitopenia (13,1%), neuropatía periférica (21,2%), apetito disminuido (17%), hiperglucemia (17,6%), hipoalbuminemia (10,3%), disnea (12,8%), diarrea (10,6%), náuseas (25%), estreñimiento (13,8%), vómitos (12,2%), insomnio (10,8%), erupción (12,5%), alopecia (36,9%), dolor musculoesquelético (26,9%), fatiga (23,4%), elevación de la AST (16,3%), elevación de la ALT (14,7%) y pérdida de peso (11,2%).</p>	<p>1. Atezolizumab en monoterapia:</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>&gt; 10\%</math>) fueron fatiga (29,9%), disminución del apetito (20,0%), erupción cutánea (20,0%), náuseas (19,4%), diarrea (18,4%), pirexia (18,3%), tos (18,1%), artralgia (16,6%), disnea (16,4%), prurito (13,7%), astenia (12,9%), dolor de espalda (12,5%), vómitos (11,9%), infección del tracto urinario (11,1%) y cefalea (10,5%).</p> <p>2. Atezolizumab en combinación:</p> <p>Los EAs más frecuentes (<math>\geq 20\%</math>) fueron anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fatiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupción cutánea (27,8%), diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), estreñimiento (25,8%) disminución del apetito (24,7%) y neuropatía periférica (24,4%).</p>
---	--	--	---	---	--

<b>Utilización de recursos</b>	Similares	Similares	Similares	Similares	Similares
<b>Conveniencia</b>	Similar	Similar	Similar	Similar	Similar
<b>Otras características diferenciales</b>	Dos agentes IC (vs. uno)	Dos agentes IC (vs. uno)	N/A	N/A	Combinación autorizada sólo para CPNM no escamoso
T: Tremelimumab, D: Durvalumab, QT: Quimioterapia a base de platino (dobletes de platino +/- un tercer citostásico), N: Nivolumab, I: Ipilimumab, IC: Inhibidores de puntos de control					

**Tabla A2.** Combinaciones de quimioterapia aceptadas para cualquiera de los tres brazos del estudio POSEIDON

Combinaciones de quimioterapia
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gemcitabina + cisplatino: Gemcitabina 1000 o 1250 mg/m<sup>2</sup> vía IV en Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> vía IV en Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 - 6 ciclos (4 ciclos para los brazos T + D + QT y D+ QT y de 4 a 6 ciclos para el brazo de QT).</li> <li>○ Gemcitabina + carboplatino: Gemcitabina 1000 o 1250 mg/m<sup>2</sup> vía IV en Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días + carboplatino AUC 5 o 6 vía IV en Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 - 6 ciclos (4 ciclos para los brazos T + D + QT y D+ QT y de 4 a 6 ciclos para el brazo de QT).</li> </ul>
Combinaciones de quimioterapia para CPNM subtipo no escamoso
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pemetrexed + carboplatino: Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 o 6 vía IV en Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 - 6 ciclos (4 ciclos para los brazos T + D + QT y D+ QT y de 4 a 6 ciclos para el brazo de QT), seguido de pemetrexed de mantenimiento 500 mg/m<sup>2</sup> (cada cuatro semanas para los brazos T + D + QT y QT).</li> <li>○ Pemetrexed + cisplatino: Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> vía IV en Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 - 6 ciclos (4 ciclos para los brazos T + D + Qt y D+ Qt y de 4 a 6 ciclos para el brazo de QT), seguido de pemetrexed de mantenimiento 500 mg/m<sup>2</sup> (cada cuatro semanas para los brazos T + D + QT y QT).</li> </ul> <p>*En aquellos pacientes con histología no escamosa que hubieran recibido pemetrexed durante la fase de inducción, se permitió que recibieran pemetrexed de mantenimiento cada 3 o 4 semanas en función de la decisión del investigador y protocolos clínicos locales.</p>
Combinaciones de quimioterapia para CPNM subtipos escamoso y no escamoso
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nab-paclitaxel + carboplatino: Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en Días 1, 8, y 15 del ciclo de 21 días + carboplatino AUC 5 o 6 vía IV en el Día 1 de cada ciclo de 21 durante 4-6 ciclos (4 ciclos para los brazos T + D + QT y D+ QT y de 4 a 6 ciclos para el brazo de QT).</li> </ul>

**Tabla A3.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

	T + D + QT N (338)	QT N (337)	HR (IC 95%)	p
<b>SG</b>				
Mediana de SG (IC95%)	14,0 meses (11,7- 16,1)	11,7 meses (10,5-13,1)	0,77 (0,650-0,916)	0,00304
Número de pacientes con eventos (muerte por cualquier causa)	251 (74,3%)	285 (84,6%)		
<b>SLP</b>				
Mediana de SLP (IC95%)	6,2 meses (5,0-6,5)	4,8 meses (4,6-5,8)	0,72 (0,600-0,860)	0,00031
Número de pacientes con eventos (progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa)	238 (70,4%)	258 (76,6%)		

T + D + Qt: tremelimumab + durvalumab + quimioterapia "standard of care" (a base de platino)

**Tabla A4.** Mediana de SG de estudios pivotaes con tratamientos alternativos a tremelimumab + durvalumab

Clinical Trial	Indicaciones	Intervención	Mediana SG	HR (IC: 95%)
KEYNOTE-189	CPNM no escamoso metastásico	QT + pembrolizumab	22 meses	0,56 (0,45 -0,70]
EMPOWER-Lung3	CPNM escamoso/no escamoso avanzado	QT + cemiplimab	21,9 meses	0,70 (0,53-0,93)
IMpower150	CPNM no escamoso metastásico	QT + atezolizumab	19,8 meses	0,76 (0,63-0,93)
IMpower130	CPNM no escamoso metastásico	QT + atezolizumab	18,6 meses	0,79 (0,64-0,98)
KEYNOTE-407	CPNM escamoso metastásico	QT + pembrolizumab	17,1 meses	0,71 (0,58-0,88)
CheckMate-9LA	CPNM escamoso/no escamoso metastásico	QT + ipilimumab +nivolumab	15,8 meses	0,72 (0,61-0,86)
POSEIDON	CPNM escamoso/no escamoso metastásico	QT + tremelimumab + durvalumab	14 meses	0,77 (0,65-0,92)
*Todas las indicaciones se refieren a CPNM sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas, salvo el estudio IMpower150				

Figura A1. Resultados del procedimiento de pruebas múltiples- POSEIDON

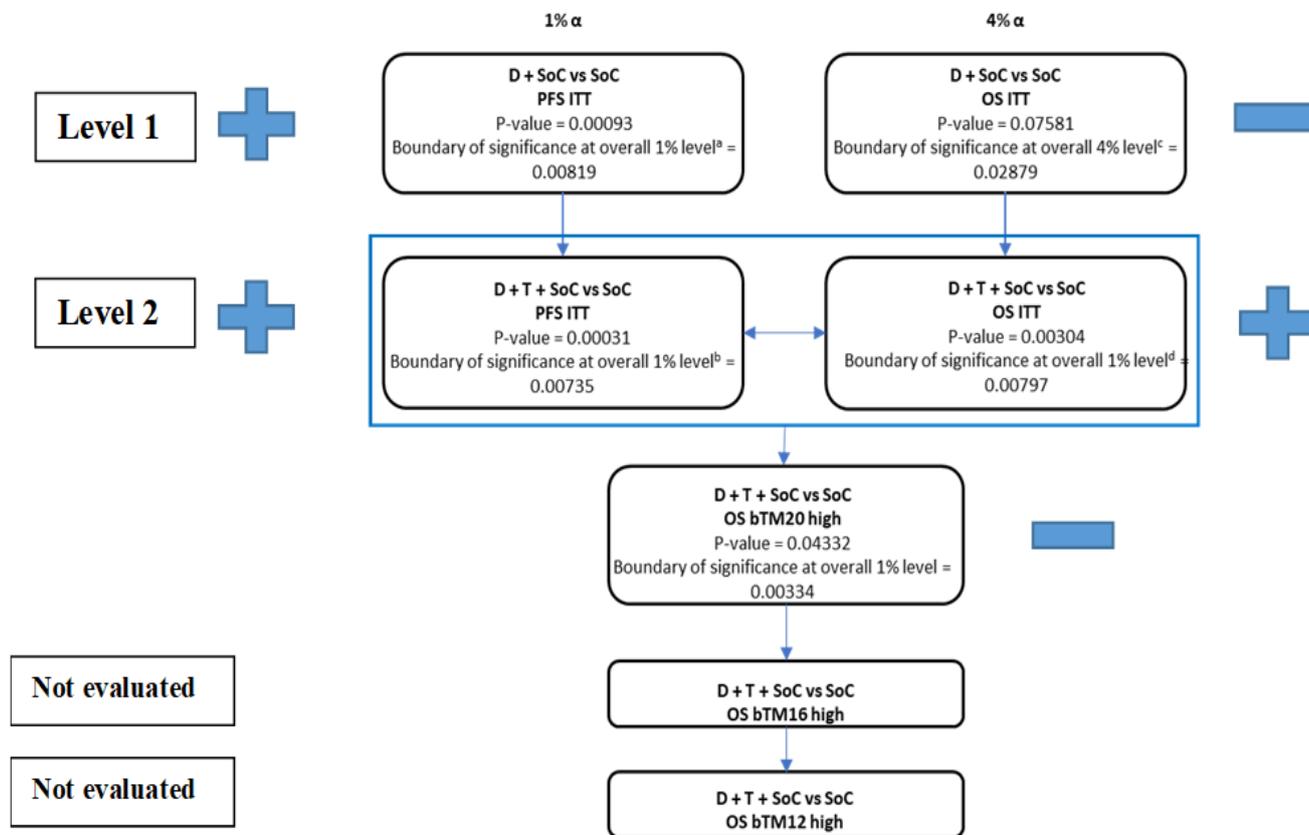
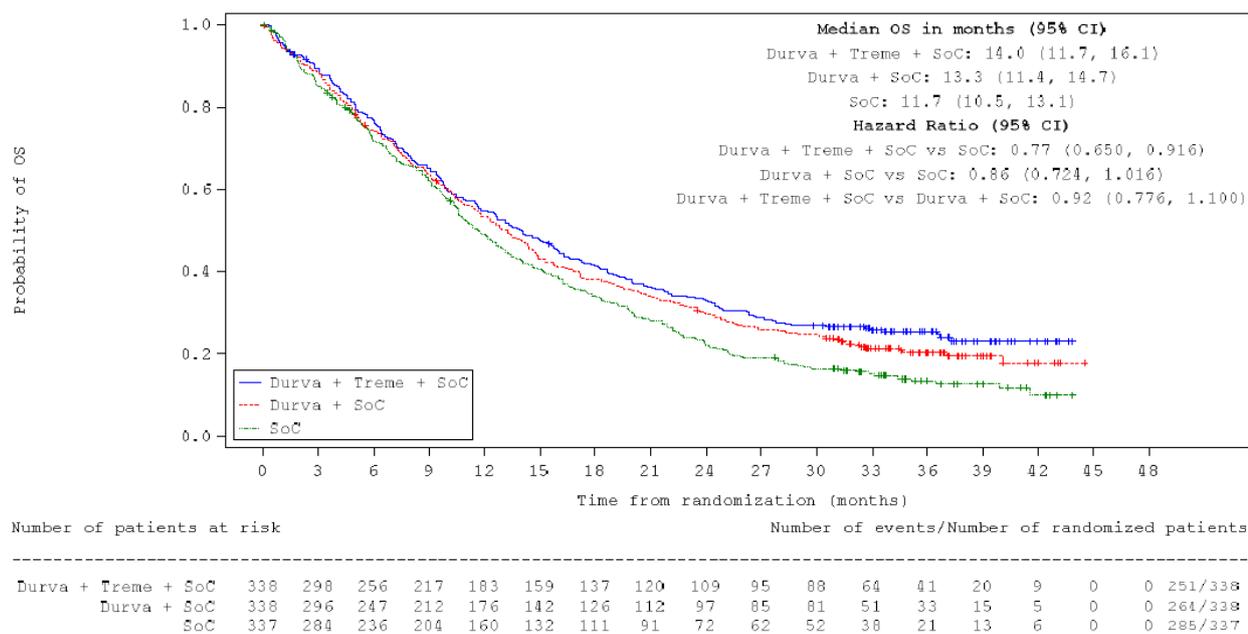
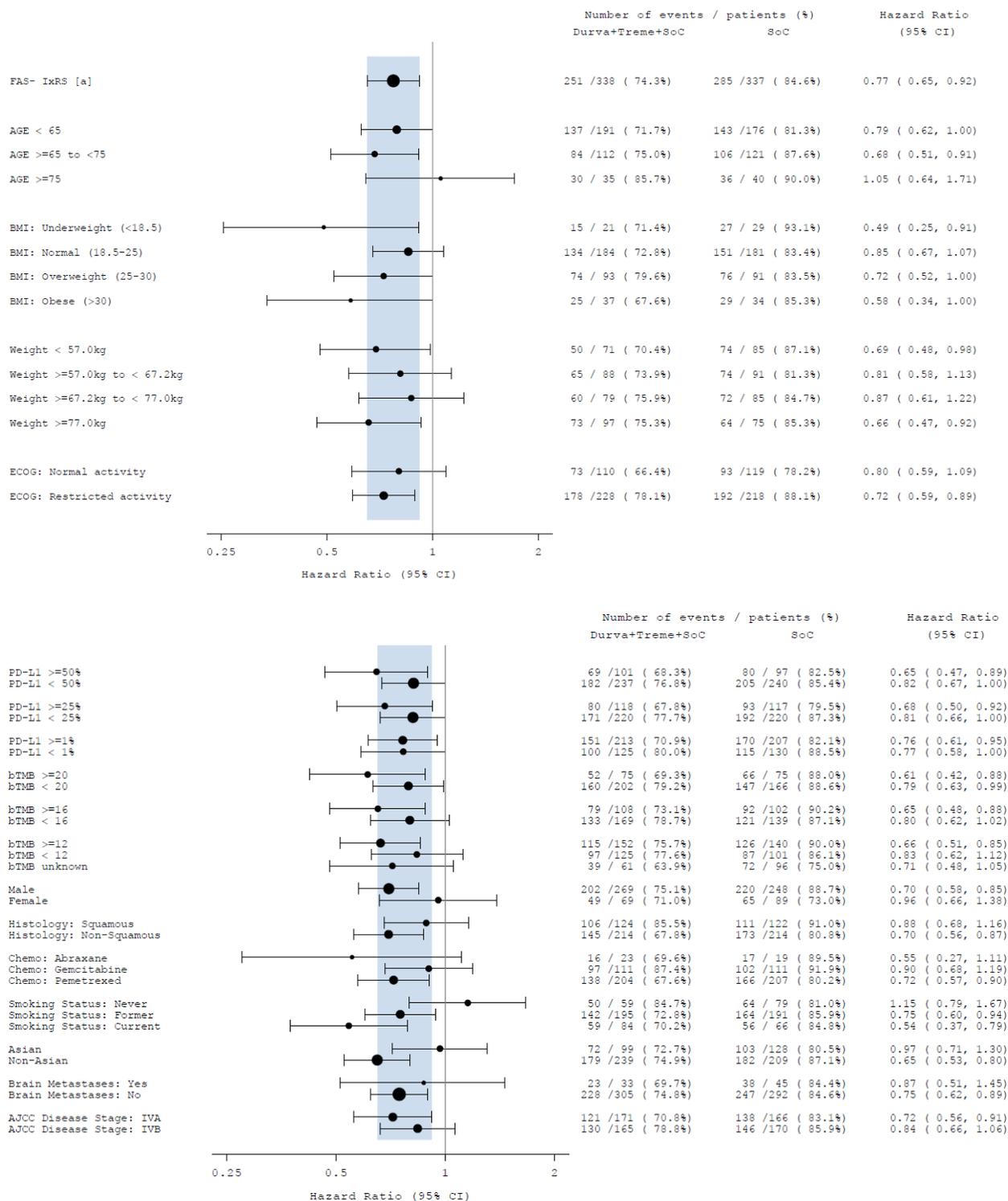


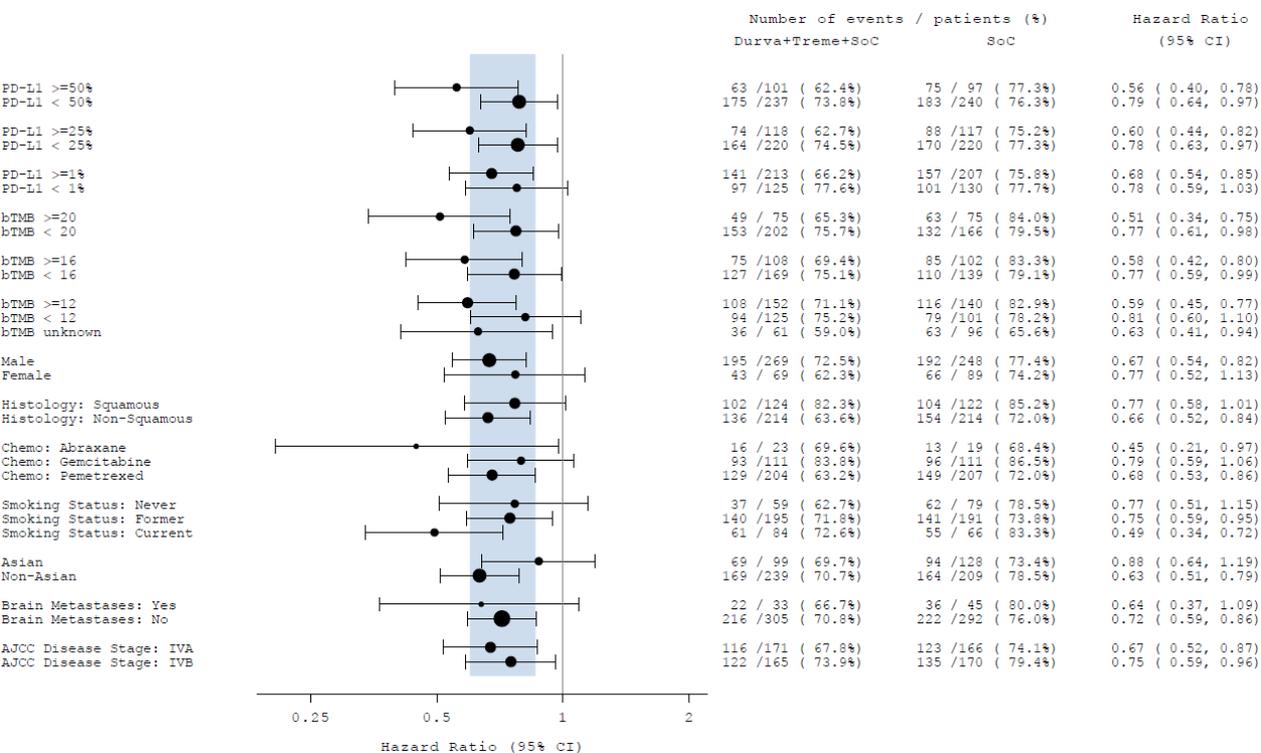
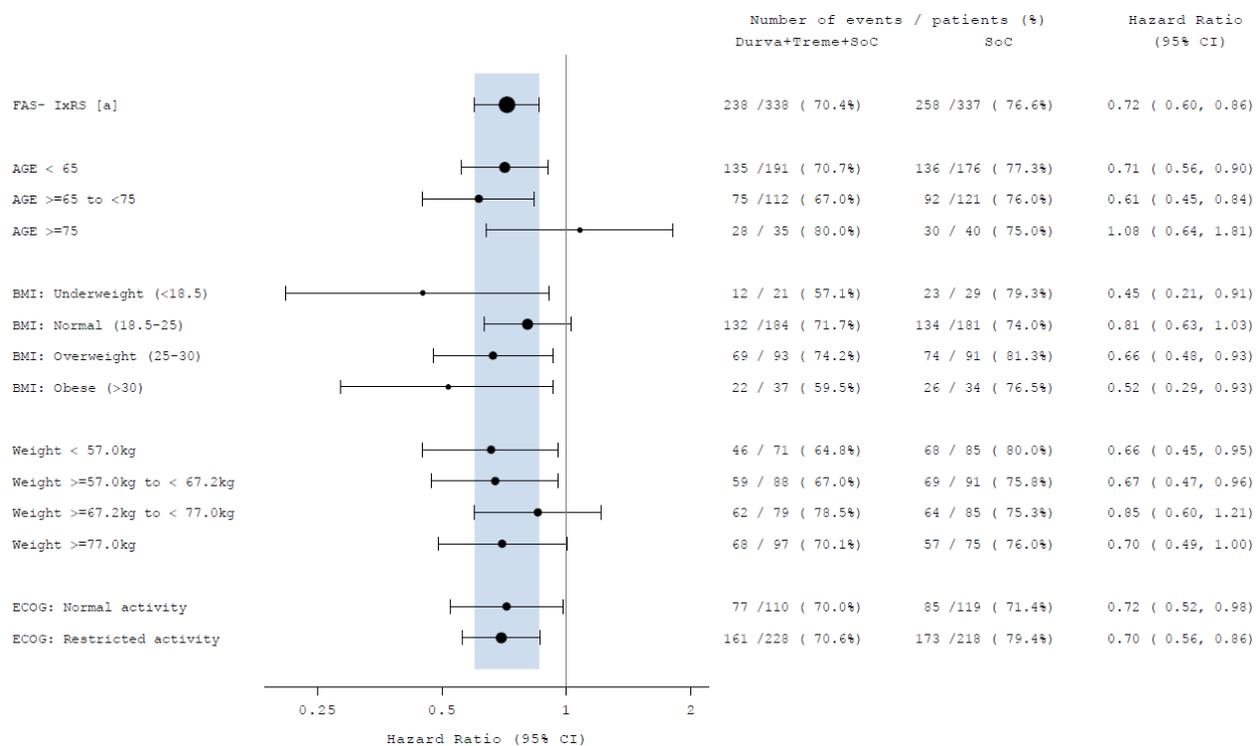
Figura A2. Curva Kaplan-Meier de SG en la población ITT a fecha de corte de:12-MAR-2021



**Figura A3.** Análisis de subgrupos: Forest plot de la SG en población ITT para tratamiento con tremelimumab + durvalumab + quimioterapia vs. Quimioterapia monoterapia, a fecha de corte: 12-MAR-2021.



**Figura A4.** Análisis de subgrupos: Forest plot de la SLP evaluada por CRIE en población ITT, para tratamiento con tremelimumab + durvalumab + quimioterapia vs. Quimioterapia monoterapia, a fecha de corte: 12-MAR-2021.



## Referencias

1. Globocan 2020. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>
2. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es>
3. Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Disponible en: <https://www.gecp.org>
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol.2019;21(1):3-17.
5. European Public Assessment Report Imjudo® EMEA/H/C/006016/II/0001 Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imjudo-h-c-006016-ii-0001-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imjudo-h-c-006016-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
6. NCCN Guidelines Non-small cell lung cáncer v 4.2023. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. Melissa L. Johnson, Byoung Chul Cho, Alexander Luft, Jorge Alatorre-Alexander, Sarayut Lucien Geater et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study, J Clin Oncol. 2023 Feb 20; 41(6): 1213-1227. Published online 2022. Disponible en: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study - PMC (nih.gov) [Acceso Julio 2023].
8. D. Planchard , S. Popat , K. Kerr , S. Novello , E. F. Smit et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (esmo.org) [Acceso Julio 2023].
9. E.A. Eisenhauer\*, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of Cancer 45 (2009) 228 – 247. Disponible en: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) (eortc.org) [Acceso Julio 2023].
10. Ficha técnica de Imjudo® (Tremelimumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221713002/FT\\_1221713002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221713002/FT_1221713002.html) [Acceso Julio 2023].
11. Martin Reck, MD, PhD1 ; Jordi Remon, MD2 ; and Matthew D. Hellmann, MD3. First-Line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer, Journal of Clinical Oncology 2022 40:6, 586-597. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01497?role=tab> [Acceso Julio 2023].
12. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)
13. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html) Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 379: 2040-2051
14. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT\\_1151014001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html) Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018; 378: 2288-2301
15. Ficha técnica de Yervoy® (ipilimumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT\\_11698001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html)
16. Navneet Singh et al. Therapy for Stage IV NSCLC without driver alterations: ASCO Living Guidelines. Journal of Clinical Oncology, volume 40, number 28. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00825>

17. ESMO-MCBS Scorecards. Nivo/Ipi (nivolumab and ipilimumab). CheckMate-9LA. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-257-1>
18. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020 Oct;15(10):1657-1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599071.
19. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-189. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-132-1>.
20. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-407. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-154-1>
21. ESMO-MCBS Scorecards. Tremelimumab. POSEIDON. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-362-1>
22. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html)
23. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IMpower130. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-157-1>
24. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IMpower150. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-155-1>.
25. Gogishvili M., Melkadze T., Makharadze T. et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022; 28: 2374-2380
26. ESMO-MCBS Scorecards. Cemiplimab. EMPOWER-Lung 3. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-397-1>