

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-237/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, que expresan PD-L1 ($\geq 1\%$) y sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Fecha de corrección de erratas: 21 de marzo de 2024 (ver al final)

Índice

Introducción.....	1
Cemiplimab (Libtayo®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño del estudio.....	3
Resultados.....	4
Seguridad.....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	10
Anexo.....	11

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 11,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas para 2023 son de 31.282 nuevos casos (22.266 en varones y 9.016 en mujeres). En 2021 se notificaron 22.438 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.772 en varones y 5.666 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo (4). Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como asbesto o radón (4,5).

En función de su histología, el CP se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre el 80 y el 85% de los casos, o CP de células pequeñas o



microcítico (10-15%). Dentro del CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (6,7).

Los objetivos del tratamiento del CPNM son el incremento de la supervivencia global (SG), el manejo de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, el genotipo del tumor, la expresión del ligando 1 del receptor de muerte celular programada (PD-L1), el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente. En pacientes con CPNM con estadios avanzados o metastásicos se recomienda determinar biomarcadores como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ALK (quinasa de linfoma anaplásico) o el receptor tirosina-quinasa ROS1, de gran utilidad para seleccionar tratamientos dirigidos contra dichas dianas y así seleccionar la terapia que más beneficie a cada paciente de forma individual (4,6).

Para pacientes negativos para los marcadores EGFR, ALK y ROS1, 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 del receptor de muerte celular programada o su ligando 1 (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 diferentes combinaciones de quimioterapia basada en platino con (4,8,9):

- Pembrolizumab (en subtipo escamoso y no escamoso).
- Atezolizumab, con o sin bevacizumab (solo para el subtipo no escamoso).
- Nivolumab junto con ipilimumab (subtipos escamoso y no escamoso).
- Cemiplimab (subtipos escamoso y no escamoso).
- Durvalumab junto con tremelimumab (subtipos escamoso y no escamoso).

Cemiplimab (Libtayo®)

Cemiplimab (Libtayo®), en combinación con quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en $\geq 1\%$ de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, que tienen:

- CPNM localmente avanzado y no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o
- CPNM metastásico.

Otras indicaciones autorizadas, que no son objeto de este informe, son: el tratamiento en monoterapia de pacientes con CPNM con expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado o metastásico y el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico.

Se presenta en forma de concentrado estéril de cemiplimab 50 mg/ml para solución para perfusión. La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg cada 3 semanas (Q3W), administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión. El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual (10).

Farmacología

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une a PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en células presentadoras de antígeno y pueden expresarse en células tumorales y/u otras células en el microentorno del tumor. Esta unión da como resultado la inhibición de la función de las células T como la proliferación, secreción de citosinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia

La eficacia de cemiplimab, en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento del CPNM se evaluó en la parte 2 del estudio de 2 partes R2810 ONC 16113 (NCT03409614, EudraCT number: 2017-001311-36). Los pacientes de la parte 1 no contribuyeron a los análisis de la parte 2 y ambas partes tuvieron diferentes esquemas de aleatorización, criterios de inclusión y cronogramas de visitas/eventos.

Diseño del estudio

La parte 2 del estudio R2810 ONC 16113 consistió en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con comparador activo.

El estudio incluyó pacientes ≥ 18 años con CPNM escamoso o no escamoso, documentado citológica o histológicamente, con:

- Enfermedad localmente avanzada (estadios IIIB o IIIC) que no son candidatos para el tratamiento con quimiorradiación concurrente definitiva.
- Enfermedad metastásica (estadio IV) si no han recibido previamente tratamiento sistémico para CPNM recurrente o metastásico. Se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido quimioterapia basada en platino adyuvante o neoadyuvante y desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica más de 6 meses después de completar la terapia.

Los pacientes debían tener un estado funcional (PS) ECOG ≤ 1 y función adecuada de órganos y médula ósea.

Se excluyeron del estudio los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR, ALK o ROS1, pacientes con una condición médica que requiriese terapia con corticosteroides en los 14 días previos a la aleatorización, pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis no infecciosa activa que requiriese dosis inmunosupresoras de glucocorticoides, así como pacientes con enfermedad autoinmune en curso o reciente que requiriese terapia sistémica. También se excluyeron los pacientes con infección activa con virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) o infección no controlada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o diagnóstico de inmunodeficiencia. Además, se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o compresión de la médula espinal, aunque se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales si habían recibido un tratamiento adecuado y habían regresado neurológicamente al nivel inicial durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir cemiplimab junto con quimioterapia basada en platino (Cemiplimab+QT) o placebo junto con quimioterapia basada en platino (placebo+QT). Cemiplimab 350 mg se administró en forma de perfusión intravenosa cada 3 semanas durante 108 semanas. La quimioterapia consistió en carboplatino o cisplatino combinado con paclitaxel o pemetrexed, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos de 21 días, de acuerdo con las guías de práctica clínica e información de prescripción locales (9).

El tratamiento con cemiplimab o placebo continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas. Se permitió que los pacientes en tratamiento con cemiplimab continuasen con el mismo tras la progresión de la enfermedad cuando se cumpliesen los siguientes requisitos:

- Que el investigador considerase que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico del tratamiento con cemiplimab.
- Que no se hubiese completado el periodo de tratamiento de 108 semanas.
- Que la progresión de la enfermedad no fuese rápida, de acuerdo con la evaluación del investigador.
- Que el paciente continuase cumpliendo con el resto de criterios de inclusión.
- Que el paciente tolerase el tratamiento con cemiplimab y presentase una puntuación PS ECOG estable.
- Que el tratamiento más allá de la progresión no retrasase una intervención inminente para prevenir complicaciones graves de la progresión de la enfermedad.

El tratamiento con quimioterapia se administró hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta completar los 4 ciclos. Los pacientes que recibieron regímenes con pemetrexed recibieron tratamiento de mantenimiento con el mismo, de acuerdo con la práctica clínica local (9).

La aleatorización se estratificó por histología (no escamosa vs. escamosa) y expresión de PD-L1 (<1%, 1-49% y \geq 50%).

La variable principal de eficacia fue la SG. Como variables secundarias se incluyeron:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) mediante los criterios RECIST 1.1.
- Tasa de respuesta objetiva (TRO): evaluada por el CRI y definida como mejor respuesta global (MRG), respuesta completa confirmada (RC) o respuesta parcial (RP) dividida por el total de pacientes tratados.
- Duración de la respuesta (DR): evaluada por el CRI y definida como el tiempo transcurrido desde que se cumplen los criterios para RC o RP hasta la primera fecha de recurrencia, enfermedad progresiva o muerte por cualquier causa.
- Calidad de vida reportada por el paciente mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 y definida como el cambio desde la puntuación basal en el estado global de salud, escalas de funcionamiento físico y síntomas del cáncer de pulmón.

La multiplicidad se controló mediante análisis jerárquico en el siguiente orden: SG, SLP y TRO. El resto de variables se consideraron exploratorias y quedaron fuera del control del error alfa.

Resultados

Se incluyeron un total de 466 pacientes, de los cuales, 312 fueron asignados al grupo cemiplimab+QT y 154 al grupo placebo+QT. La indicación final aprobada incluye únicamente pacientes con expresión tumoral de PD-L1 \geq 1% (n=327, de los cuales 217 se asignaron a cemiplimab+QT y 110 a placebo+QT). En general, las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento (9).

Las características basales de los 327 pacientes con tumores que expresaban PD-L1 en \geq 1% de las células tumorales fueron: mediana de edad de 62 años (con un 38% de pacientes \geq 65 años), 83% hombres, 87% blancos, puntuación funcional ECOG de 0 y 1 en el 16% y 83% de los pacientes, respectivamente; el 6% tenía antecedentes de metástasis cerebral, el 51% eran fumadores actuales, el 34% eran exfumadores y el 15% nunca había fumado (menos de 100

cigarrillos en la vida). Las características de la enfermedad fueron: localmente avanzada (14%), metastásica (86%), histología escamosa (45%) e histología no escamosa (55%).

Se planificaron 2 análisis intermedios antes del análisis principal; sin embargo, en el momento del segundo análisis intermedio (14 de junio de 2021), se demostró un beneficio en SG en la población evaluada por intención de tratar (ITT), independientemente de la expresión de PD-L1, por lo que este segundo análisis secundario, se consideró el análisis principal. Los resultados del análisis principal para la SG, SLP y TRO se resumen en la tabla 1 del anexo.

En el análisis principal en la población general, con una mediana de seguimiento de 16,4 meses y datos de SG con una madurez del 46% (214 eventos), el estudio mostró 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).

La mediana de SLP fue de 8,2 vs. 5,0 meses, respectivamente (HR=0,56; IC95%: 0,44-0,699; p<0,0001). La TRO fue 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. La mediana en la duración de la respuesta fue de 15,6 meses (IC95%: 12,4-no evaluable [NE]) en el brazo cemiplimab+QT y de 7,3 meses (4,3-12,6) en el brazo placebo+QT. El análisis descriptivo de los resultados informados por los pacientes mostró resultados numéricamente similares entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud, así como en las escalas funcionales y de síntomas del cáncer de pulmón (9).

Los resultados del subgrupo de pacientes con tumores que expresaban PD-L1 $\geq 1\%$ se resumen en la tabla 2 del anexo. En esta población, la mediana de SG fue de 21,9 vs. 12,6 meses en los brazos cemiplimab+QT vs. placebo+QT, respectivamente (HR=0,55; IC95%: 0,39-0,78). La mediana de SLP fue de 8,5 vs. 5,5 meses, respectivamente (HR=0,48; IC95%: 0,36-0,63). La TRO fue del 47,9% (IC95%: 41,1-54,8) en el brazo cemiplimab+QT y del 22,7% (IC95%: 15,3-31,7) en el brazo placebo y la mediana de DR fue de 15,6 meses (IC95%: 1,7-18,7) vs. 4,9 meses (IC95%: 1,9-18,8), respectivamente. Como datos de apoyo para el análisis de los resultados de este subgrupo se aportaron también resultados de la parte 1 del ensayo 161139.

El análisis por subgrupos mostró que el beneficio de cemiplimab+QT en los pacientes PD-L1 negativos (<1%) es dudoso, con medianas de SG de 12,8 y 14,2 meses en los brazos cemiplimab+QT y placebo+QT, respectivamente (HR=1,006; IC95%: 0,633-1,600) y un HR=0,764 (IC95%: 0,509-1,146) para la SLP. Se encontró interacción estadísticamente significativa entre el subgrupo de hombres y mujeres, con un efecto más beneficioso en los primeros (p=0,0039), sin embargo, el número de mujeres por brazo de tratamiento es demasiado reducido para sacar conclusiones sólidas (44 en el brazo cemiplimab+QT y 31 en el brazo placebo+QT) y la interacción no es consistente en el análisis por subgrupos de otras variables como la SLP.

En una actualización de datos posterior, con una mediana de seguimiento de 28,4 meses, las medianas de SG en la población global (independientemente de la expresión de PD-L1) fueron de 21,1 meses en el brazo cemiplimab+QT vs. 12,9 meses en el brazo placebo+QT (HR=0,645; IC95%: 0,507-0,820). En la población con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, la mediana de SG fue de 23,5 meses en el brazo cemiplimab+QT vs. 12,1 meses en el brazo placebo+QT (HR=0,519; IC95%: 0,388-0,695) (figura 1 del anexo).

Seguridad

La evaluación de la seguridad se basa en la parte 2 del estudio R2810 ONC 16113, en el que 312 pacientes fueron tratados con cemiplimab+QT. La mediana de duración de la exposición en el brazo cemiplimab+QT fue de 38,5 semanas, mientras que en el brazo placebo+QT fue de 21,3 semanas.

Casi todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso (EA) durante el estudio. Los EA más frecuentes fueron (brazos cemiplimab+QT vs. placebo+QT, respectivamente): anemia (43,6% vs. 39,9%), alopecia (36,9% vs. 43,1%),

náuseas (25,0% vs. 16,3%), hiperglucemia (17,6% vs. 11,8%), reducción del apetito (17,0% vs. 11,8%), incremento de los niveles de alanina aminotransferasa (16,3% vs. 14,4%), neutropenia (15,4% vs. 12,4%) y artralgia (15,4% vs. 13,1%).

El 43,6% de los pacientes del grupo cemiplimab+QT presentaron EA de grado ≥ 3 , frente al 31,4% de los pacientes del grupo placebo+QT. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: anemia (9,9% vs. 6,5%), neutropenia (5,8% vs. 5,9%), descenso en el recuento de leucocitos (3,2% vs. 2,0%), neumonía (2,9% vs. 3,3%), trombocitopenia (2,6% vs. 1,3%), incremento de los niveles de alanina aminotransferasa (2,2% vs. 2,0%), fatiga (2,2% vs. 0,7%) y disnea (2,2% vs. 0,7%).

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron: anemia (40,7% vs. 34,0%), alopecia (36,5% vs. 42,5%) y náuseas (22,8% vs. 16,3%). Los EA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: anemia (9,6% vs. 6,5%), neutropenia (5,4% vs. 5,9%) y descenso en el recuento de leucocitos (3,2% vs. 1,3%).

Se observaron EA graves en el 25,3% de los pacientes tratados con cemiplimab+QT frente al 22,2% de los pacientes tratados con quimioterapia, siendo los más frecuentes neumonía (2,9% vs. 2,0%), anemia (2,9% vs. 1,3%) y neutropenia febril (1,3% vs. 2,6%).

La proporción de pacientes que falleció debido a EA fue similar entre ambos grupos de tratamiento (6,1% vs. 7,8%). La proporción de pacientes que fallecieron debido a EA relacionados con el tratamiento fue del 1,3% (4/312) en el grupo cemiplimab+QT (deterioro físico general, trombosis de la arteria mesentérica y neumonitis) frente al 0,3% (1/154) en el grupo placebo+QT (enterocolitis). Tras revisar las narrativas de estas muertes, se llegó a la conclusión de que tan solo un paciente falleció debido al tratamiento con cemiplimab: el paciente que falleció por neumonitis (0,3%) (9).

Con respecto a los resultados de laboratorio, los cambios en los parámetros hematológicos fueron algo más frecuentes en el grupo cemiplimab+QT (87,6% vs. 82,2%), incluyendo los de grado 3-4 (21,7% vs. 16,4%). La incidencia de alteraciones en los electrolitos también fue más frecuente en el grupo cemiplimab+QT (85,6% vs. 74,7%), aunque las de grado 3-4 ocurrieron con incidencias similares en ambos brazos de tratamiento (18,1% vs. 18,5%). Las alteraciones de la función hepática fueron más frecuentes en el brazo cemiplimab+QT (75,6% vs. 63,7%), incluyendo las de grado 3-4 (5,0% vs. 3,4%). Los incrementos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) fueron más frecuentes en el brazo cemiplimab+QT (40,1% vs. 27,4%), sin embargo, los de grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo placebo+QT (0,3% vs. 2,1%).

Los EA de especial interés incluyeron las reacciones relacionadas con la perfusión y los efectos adversos inmunológicos. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2,2% de los pacientes tratados con cemiplimab+QT. Los EA inmunológicos fueron más frecuentes (18,9%), aunque los de grado ≥ 3 se produjeron solo en el 2,9% de la población. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,7%), hipertiroidismo (5,1%), incremento (4,2%) o descenso (1,6%) de la hormona estimulante de la tiroides y neumonitis (1,6%). El 1,0% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos inmunomediados y un paciente (0,3%) falleció debido a una neumonitis.

La tasa de interrupción del tratamiento debido a EA fue superior en el grupo cemiplimab+QT (5,1%) que en el grupo placebo+QT (2,6%).

Los análisis de subgrupos indican una mayor toxicidad en pacientes mayores de 65 años, con más EA de grado 3-4, EA graves y EA que produjeron la muerte, aunque con diferencias pequeñas con respecto a la población global. No se observó una tendencia a un incremento de las interrupciones del tratamiento por EA con la edad. Por otro lado, el perfil de seguridad en función de la histología del tumor mostró que los pacientes con tumores de células escamosas presentaron menos EA graves que los pacientes con tumores de histología no escamosa (18,8% vs. 30,2%, respectivamente). Una posible explicación es el uso de terapia de mantenimiento con pemetrexed en el grupo de pacientes con tumores de histología no escamosa, así como el uso más frecuente de quimioterapia basada en cisplatino en lugar de carboplatino.



Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio se considera adecuado. Sin embargo, la elección de placebo+QT como comparador no es la más adecuada, especialmente teniendo en cuenta que en la fecha de comienzo de los estudios, pembrolizumab+QT ya estaba autorizado en la UE para el CPNM metastásico de histología no escamosa y, por la FDA, para histología escamosa y no escamosa. Aunque la comparación con placebo+QT es suficiente para demostrar un balance beneficio-riesgo positivo y lograr la autorización de comercialización, a efectos de establecer un posicionamiento terapéutico frente a sus alternativas, hubiese sido deseable contar con una comparación directa frente a otro inhibidor del checkpoint inmunológico combinado con quimioterapia (9).

Valoración del beneficio clínico

Cemiplimab, en combinación con quimioterapia ha demostrado beneficio en términos de SG, SLP y TRO en comparación con la quimioterapia sola, en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1. Utilizando el formulario 2a de la escala de valoración clínica de la ESMO, con los datos del análisis principal para la población con expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$), correspondiente a la población diana para la indicación autorizada, se obtiene una puntuación de 4, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (11).

Discusión

Los medicamentos autorizados en la UE para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico sin alteraciones moleculares EGFR, ALK o ROS1 son: pembrolizumab, nivolumab junto con ipilimumab, durvalumab junto con tremelimumab, atezolizumab con o sin bevacizumab y cemiplimab, todos ellos administrados en combinación con quimioterapia basada en platino (tabla 3 del anexo).

Además, tanto pembrolizumab como atezolizumab y cemiplimab tienen indicación autorizada en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM sin alteraciones moleculares EGFR, ALK o ROS1 cuyos tumores expresen PD-L1 (Tumor proportion score [TPS] $\geq 50\%$).

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 (12). En ambas indicaciones, obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (13, 14).

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) (15). Esta combinación obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (16).

Durvalumab, en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK. 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 (17). Esta combinación obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (18).

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 (19). 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 (20, 21).

No existen comparaciones directas entre la combinación cemiplimab+QT y cualquiera de las otras alternativas consideradas en este informe. Tampoco existen comparaciones directas con inhibidores del checkpoint inmunológico en monoterapia para la población con tumores con altos niveles de expresión de PD-L1. Entre las poblaciones incluidas en los estudios descritos previamente, existen algunas diferencias que pueden ser relevantes; por ejemplo, la proporción de pacientes con ECOG=1 fue superior en el estudio de cemiplimab (83%) que en el resto de estudios descritos (56-71%).

Una revisión sistemática con metaanálisis en red ha evaluado la eficacia comparada de diversos inhibidores del checkpoint inmunológico, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, incluyendo las alternativas consideradas en este informe. Los resultados de SG analizados para cemiplimab+QT son los correspondientes al análisis principal, por lo que cemiplimab no está incluido en el análisis de la SG a largo plazo (>24 meses) del mencionado metaanálisis (22). De acuerdo con este estudio, teniendo en cuenta los resultados de SG a corto plazo obtenidos con la población global, pembrolizumab+QT es el régimen con mayores probabilidades de aportar un mayor beneficio, encontrando diferencias estadísticamente significativas frente a atezolizumab+QT y pembrolizumab en monoterapia, pero no frente a cemiplimab+QT, atezolizumab+bevacizumab+QT o nivolumab+ipilimumab+QT. Posteriormente, el estudio analiza cuál es la alternativa con mayores probabilidades de ser el mejor tratamiento en función de la histología y el nivel de expresión de PD-L1. Sus resultados sugieren que cemiplimab+QT podría ser la mejor opción tanto en pacientes con tumores que expresen PD-L1 a niveles intermedios (TPS del 1 al 49%) como en pacientes con CPNM de histología escamosa. En pacientes con histología no escamosa, los mejores resultados los obtiene pembrolizumab+QT. En pacientes con tumores con baja expresión de PD-L1 (TPS<1%), la mejor opción sería nivolumab+ipilimumab+QT y en pacientes con tumores con alta expresión de PD-L1 (TPS>50%), los mejores resultados se observan con cemiplimab en monoterapia, según los autores del estudio²². Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con mucha cautela, puesto que las diferencias encontradas entre las diferentes alternativas, tanto en la población general como en los subgrupos analizados, son pequeñas en general, lo que, sumado las limitaciones propias de este tipo de análisis y la heterogeneidad que se puede encontrar en los estudios incluidos (por ejemplo, en cuanto al régimen quimioterapéutico utilizado tanto en el brazo experimental como en el control en cada estudio, estadio e histología del tumor de las poblaciones incluidas, método de medición de la expresión tumoral de PD-L1, etc.), pone en duda la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Por lo tanto, a falta de comparaciones directas y con las incertidumbres que afectan a las comparaciones indirectas, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de cemiplimab+QT con respecto a

otras combinaciones de inhibidores del checkpoint inmunológico asociados a quimioterapia disponibles en el tratamiento de primera línea del CPNM con marcadores EGFR, ALK o ROS1 negativos. Dado que los pacientes con aberraciones positivas para EGFR, ALK y ROS1 fueron excluidos de los ensayos, se desconoce la eficacia de cemiplimab en estos pacientes y no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas.

Como características diferenciales entre las distintas alternativas disponibles, cabe mencionar que cemiplimab+QT es la única que tiene indicación para el tratamiento de primera línea tanto para pacientes con CPNM metastásico como en pacientes con CPNM en estadio localmente avanzado que no sean candidatos a quimiorradiación definitiva; el resto de opciones, sólo tienen aprobada la indicación para el estadio metastásico. En contraste, 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.

Conclusión

La combinación de cemiplimab y quimioterapia basada en platino ha demostrado mejorar la SG, SLP y TRO con respecto a la quimioterapia basada en platino sola en pacientes adultos con CPNM metastásico o localmente avanzado (no candidatos a recibir quimiorradiación definitiva) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1 y con expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$). Con respecto al perfil de seguridad, la adición de cemiplimab al régimen quimioterapéutico produjo un incremento de EA, especialmente hematológicos e inmunomediados, incluyendo un fallecimiento debido a neumonitis, así como una mayor tasa de interrupciones del tratamiento debido a EA; sin embargo, el balance beneficio-riesgo se considera aceptable teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad tratada.

Otras alternativas 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 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 (TPS $\geq 50\%$), hay autorizadas otras opciones como pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab en monoterapia (este último también disponible para tumores en estadio localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva).

De acuerdo con los resultados expuestos, la combinación de cemiplimab y quimioterapia basada en platino puede considerarse una opción de tratamiento para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en $\geq 1\%$ de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1 y con enfermedad metastásica o localmente avanzada (no candidatos a recibir quimiorradiación definitiva). En ausencia de comparaciones directas y con las limitaciones de las comparaciones 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

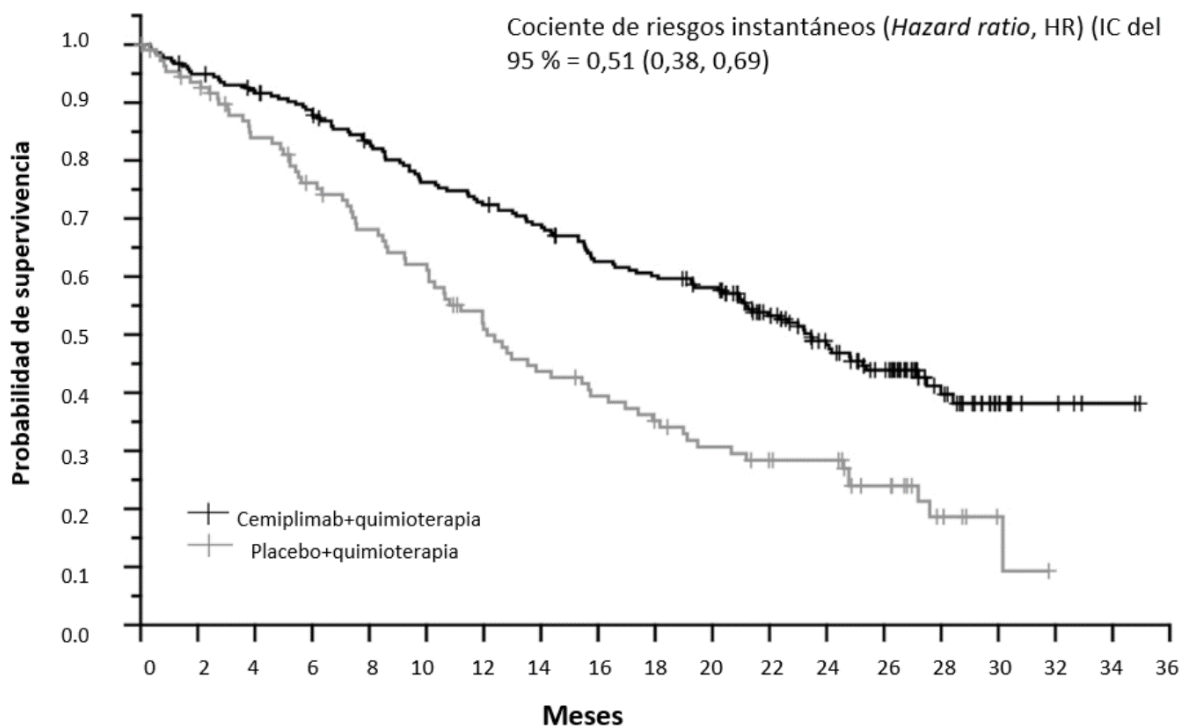
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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 Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), 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

Figura 1. Análisis de SG para la población de pacientes adultos con CPNM con expresión tumoral de PD-L1≥1% (análisis actualizado con fecha de corte 14 de junio de 2022).



	Número de sujetos en riesgo																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab+quimioterapia	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo+quimioterapia	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio R2810 ONC 16113 parte 2 en el momento del análisis principal para la población global analizada por intención de tratar (ITT).

Resultados del análisis principal (ITT)				
	Cemiplimab+QT N (312)	Placebo+QT N (154)	HR (IC 95%)	p
Supervivencia global:				
Número de eventos (%)	132 (42,3%)	82 (53,2%)	0,706 (0,534-0,933)	0,014
Mediana de SG, meses (IC 95%)	21,9 (15,5-NE)	13,0 (11,9-16,1)		
Supervivencia libre de progresión:				
Número de eventos (%)	204 (65,4%)	112 (79,2%)	0,556 (0,442-0,699)	<0,0001
Mediana de SLP, meses (IC95%)	8,2 (6,4-9,3)	5,0 (4,3-6,2)		
Tasa de respuesta	Cemiplimab+QT	Placebo+QT	OR (IC 95%)	p
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	135 (43,3%)	35 (22,7%)	2,682 (1,718-4,186)	<0,0001

QT: quimioterapia basada en platino.

HR: *Hazard ratio* basado en modelo de riesgos proporcionales estratificado por histología (escamosa, no escamosa) y nivel de PD-L1 (<1%, 1-49%, ≥50%).

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

OR: *Odds ratio* basado en test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por histología (escamosa, no escamosa) y nivel de PD-L1 (<1%, 1-49%, ≥50%).



Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio R2810 ONC 16113 parte 2 en el momento del análisis principal para la población con tumores que expresan PD-L1 \geq 1%.

Resultados del análisis principal para la población con expresión tumoral de PD-L1 (\geq 1%)				
	Cemiplimab + QT N (217)	Placebo + QT N (110)	HR (IC 95%)	p
Supervivencia global:				
Número de eventos (%)	78 (35,9%)	55 (50,0%)	0,552 (0,390-0,781)	–
Mediana de SG, meses (IC 95%)	21,9 (17,3-NE)	12,6 (10,3-16,4)		
Supervivencia libre de progresión:				
Número de eventos (%)	134 (61,8%)	86 (78,2%)	0,475 (0,361-0,626)	–
Mediana de SLP, meses (IC95%)	8,5 (6,7-10,7)	5,5 (4,3-6,2)		
Tasa de respuesta	Cemiplimab + QT	Placebo + QT	OR (IC 95%)	p
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	104 (47,9%)	25 (22,7%)	3,13 (1,86-5,26)	–

QT: quimioterapia basada en platino.

HR: *Hazard ratio* basado en modelo de riesgos proporcionales estratificado por histología (escamosa, no escamosa).

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

OR: *Odds ratio* basado en test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por histología (escamosa, no escamosa).

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Cemiplimab	Pembrolizumab	Nivolumab con ipilimumab	Durvalumab con tremelimumab	Atezolizumab
Presentación	Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 25 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 60 mg/ml para solución para perfusión.
Posología	350 mg cada 3 semanas por perfusión intravenosa.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, por perfusión intravenosa.	-360 mg de nivolumab iv cada 3 semanas. -1 mg/kg de ipilimumab iv cada 6 semanas.	1500 mg de durvalumab iv y 75 mg de tremelimumab iv junto con QT basada en platino, cada 3 semanas, durante 4 ciclos de 12 semanas. Posteriormente, 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas en monoterapia y 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 durvalumab.	840 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas, o 1200 mg cada 3 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas.
Indicación aprobada en FT	-En monoterapia para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 ($\geq 50\%$) 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 ($\geq 1\%$) sin	-En monoterapia para el tratamiento de primera línea de CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 (TPS $\geq 50\%$). -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 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.	En combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.	-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

	<p>aberraciones EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva.</p>	<p>-En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.</p>			<p>metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en CT o $\geq 10\%$ de células inmunes infiltrantes de tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Los EA más frecuentes cuando se administra en combinación con quimioterapia son anemia (43,6%), alopecia (36,9%), náuseas (25,0%), hiperglicemia (17,6%), reducción del apetito (17,0%), incremento de los niveles de alanina aminotransferasa (16,3%), neutropenia (15,4%) y artralgia (15,4%).</p>	<p>Los EA más frecuentes cuando se administra en combinación con quimioterapia son anemia (55%), náuseas (54%), fatiga (38%), neutropenia (36%), estreñimiento (35%), alopecia (35%), diarrea (34%), vómitos (28%) y apetito disminuido (27%).</p>	<p>Los EA más frecuentes cuando se administra en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) 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>Los EA más frecuentes cuando se administra en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino son: 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>Los EA más frecuentes cuando se administra en combinación con otros medicamentos son 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>



Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>.
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1828-1839.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1299-1311.
6. 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.
7. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>.
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Libtayo® (cemiplimab). EMA/CHMP/118736/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Ficha técnica de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html.
11. 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>
12. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html.
13. 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>.
14. 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>.
15. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html.
16. 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>.
17. Ficha técnica de Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html.
18. 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>.
19. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html.

20. 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>.
21. 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>.
22. Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2023;18(4):e0283719.

Fe de erratas

Con fecha 21 de marzo de 2024, se han corregido las siguientes erratas:

En el grupo de expertos, donde decía:

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 Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), 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.

Debe decir:

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 Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), 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.