

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/34/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico

Fecha de publicación: 12 de mayo de 2022¹

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial, tras el de piel no-melanoma, pero se trata de la primera causa de muerte derivada de algún proceso neoplásico (1). Los datos a nivel europeo son similares, con el CP también como la primera causa de muerte derivada de cáncer. Si bien es cierto que desde el año 2012 se ha producido un descenso en el número total de casos identificados (incidencia de 470.000 casos/año), el CP representa aproximadamente el 10,2% de los diagnósticos y cabe destacar que entre las mujeres se ha producido un aumento en la incidencia representado casi la mitad de los nuevos casos identificados (2). En España, el CP representa el 12% de todas las neoplasias (en una proporción de hombres y mujeres de 3:1) y el 20% de las muertes por cáncer. Si se unen ambos sexos, es el tercer tipo de cáncer en frecuencia (3). La edad media de aparición oscila entre los 55 y 75 años (4) y el tabaco sigue representando la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (5).

Las neoplasias pulmonares se clasifican en dos grandes grupos:

- Carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM), que representan un 80-85% de todos los CP. Podemos distinguir distintos subtipos histológicos: adenocarcinomas (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (6).
- Carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM) (7).

El CP se trata de una neoplasia con una esperanza de vida media limitada. Esta corta supervivencia, en gran medida, es debida a que la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados (estadio IIIB y estadio IV), donde no puede aplicarse una cirugía con intención curativa. Por este motivo hasta la aparición de nuevos tratamientos en la última década (fármacos de acción dirigida e inmunoterapia

oncológica), la esperanza de vida para los estadios metastásicos no alcanzaba el año de supervivencia.

Las terapias clásicas de acción sistémica de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) son las basadas en la combinación de fármacos quimioterápicos derivados del platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel con o sin bevacizumab (8). Sin embargo, hoy en día, el correcto diagnóstico del CP requiere no solo de una clasificación histológica, sino que también es necesaria una caracterización molecular de la lesión tumoral, ya que como sucede con el subtipo histológico (no escamoso o adenocarcinoma), estas tienen implicaciones pronósticas y predictivas (9,10): mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que en población caucásica con adenocarcinoma de pulmón es aproximadamente del 10-15% de los pacientes; mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) presente en el 2-7% de los casos y mutaciones en el gen ROS1 que se identifican en el 1-2% de la población de pacientes (11). Este conocimiento sobre la biología del CP nos ha permitido desarrollar fármacos de acción dirigida contra estas alteraciones, mejorando los resultados de forma significativa con los inhibidores tirosina-quinasa (TKI) del EGFR y los inhibidores de ALK y ROS1.

Sin embargo, no solo han sido este tipo de fármacos los que han mejorado la supervivencia de los pacientes con CP, sino que, a pesar de que históricamente el CPNM fue considerado como una enfermedad no inmunogénica (12), hoy en día conocemos que muchos de estos tumores muestran mecanismos de evasión inmunitaria que les permite crecer y desarrollarse, y como en ellos, la inmunoterapia oncológica tiene eficacia. De hecho, se considera que uno de los mayores avances acontecidos en los últimos años en el tratamiento del CP metastásico ha sido el de modificar el equilibrio de actividad/supresión inmunitaria para aumentar la respuesta inmunitaria activa (13), con el empleo de anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunitario representado por el receptor de muerte programada y su ligando *PD-1/PD-L1* (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab).

Por tanto, se puede afirmar que optimizar el plan farmacoterapéutico de un paciente requiere personalizar el tratamiento en función de la histología del tumor, la

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de febrero de 2022.

presencia de marcadores tumorales que permitan la selección de terapias dirigidas y las características y preferencias del paciente (14,15).

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, y que los objetivos terapéuticos en el paciente con CPNM en situación no curable (localmente avanzado o metastásico) son un incremento de la supervivencia global (SG), reducción de la sintomatología asociada al proceso y mejorar la calidad de vida, en el siguiente IPT analizaremos la eficacia y seguridad del cemiplimab en el tratamiento del CPNM.

CEMPIPLIMAB (LIBTAYO®) (16)

Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales, sin alteraciones en los genes *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*, que tengan:

- CPNM localmente avanzado que no sean candidatos a quimiorradiación, o
- CPNM metastásico.

Cemiplimab se presenta en viales que contienen 350 mg de concentrado liofilizado para preparar una solución de administración mediante perfusión endovenosa.

La dosis recomendada de cemiplimab es 350 mg, cada 3 semanas, administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosificación o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual.

El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Farmacología

Se trata de un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. 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 (16).

Eficacia

La autorización de cemiplimab para su uso, en monoterapia, en el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico, que expresen *PD-L1* en $\geq 50\%$ de las células tumorales, y que, además, no muestren alteraciones en los genes *EGFR*, *ALK* o *ROS1*, está basada en los resultados del estudio 1624 (EMpowerLung 1) (NCT03088540).

Estudio 1624 (EMpowerLung 1) (NCT03088540).

Estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto que compara la eficacia y seguridad de cemiplimab en monoterapia frente a la quimioterapia doble de platino, en pacientes con estadio IIIB, IIIC o IV con CPNM escamoso y

no escamoso que no eran candidatos a tratamiento con quimiorradioterapia, y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada y con expresión de *PD-L1* $\geq 50\%$ en células tumorales (CT).

Criterios de inclusión:

- Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con doblete de platino (después de la cirugía y/o radioterapia) y desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica más de 6 meses después de completar la terapia.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecables y no tributarios de quimiorradioterapia
- Al menos 1 lesión medible radiográficamente.
- ECOG < 2
- Esperanza de vida prevista de al menos 3 meses
- Función adecuada de los órganos y la médula ósea
- Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis en el sistema nervioso central clínicamente estables y tratados de manera adecuada y hepatitis B o C o VIH controladas

Criterios de exclusión:

- Pacientes no fumadores a lo largo de su vida, definidos como fumadores de ≤ 100 cigarrillos en su vida.
- Metástasis cerebrales activas o no tratadas o compresión de la médula espinal.
- Pacientes con tumores con mutaciones del gen *EGFR*, translocaciones del gen *ALK* o fusiones *ROS1*.
- Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía organizativa) o neumonitis activa no infecciosa que haya requerido dosis inmunosupresoras de glucocorticoides para ayudar al tratamiento.
- Pacientes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, que haya requerido terapia sistémica en los últimos 2 años.
- Pacientes con una afección que requiera tratamiento con corticosteroides en dosis inmunosupresoras, en los 14 días anteriores a la aleatorización.
- Terapia previa con anti-PD-1 o anti-PD-L1.
- Pacientes trasplantados o con tuberculosis activa o latente.

La aleatorización se estratificó inicialmente por histología (escamosa frente a no escamosa) y por región geográfica (Europa, Asia o resto del mundo). Los brazos de tratamiento fueron:

- Cemiplimab a una dosis de 350 mg, el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días (Q3W), hasta un máximo de 108 semanas o hasta que se objetivara una progresión de la enfermedad por Criterios RECIST 1.1, o toxicidad inaceptable, muerte o retirada del consentimiento.
- Quimioterapia de un doblete a base de platino (con o sin terapia de mantenimiento) durante cuatro a seis ciclos, según la prescripción local o hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o retirada del consentimiento.

A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1, según la evaluación del comité de revisión independiente (CRI) en tratamiento con cemiplimab, se les permitió continuar con el tratamiento con la adición de 4 ciclos de quimioterapia específica para histología hasta que se observó una progresión posterior. A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1 según la evaluación del CRI durante el tratamiento con quimioterapia se les permitió el *crossover* pudiendo recibir tratamiento con cemiplimab hasta una progresión posterior, toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas.

La primera evaluación radiográfica del tumor se realizó tras nueve semanas de tratamiento del estudio y se repitió cada nueve semanas. Para disminuir el sesgo en la evaluación de la progresión de la enfermedad, el CRI no conocía la asignación del tratamiento.

Las variables principales de eficacia fueron: supervivencia global (SG), definida como tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento, y la supervivencia libre de progresión (SLP), definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada o muerte por cualquier causa.

Como la principal variable secundaria se evaluó la tasa de respuesta objetiva (TRO). Otras variables secundarias fueron, duración de la respuesta (DR) y calidad de vida reportada por el paciente, medida mediante la escala EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-C13

Tanto la SLP como la TRO, fueron evaluadas por el investigador según criterios RECIST v.1.1

Originariamente se diseñó para realizar un análisis por intención de tratar (ITT) sobre un total de pacientes de 710. Sin embargo, en agosto de 2018, tras la inclusión de 235 pacientes, fueron identificadas deficiencias en la calidad de la determinación del PD-L1 en los tejidos analizados. Ante estos hallazgos, todas las muestras fueron re-evaluadas, con los siguientes resultados: en 91 muestras no fue posible “re-testar” el PD-L1, en 88 muestras se confirmó la alta expresión del ligando ($\geq 50\%$) y en 56 se identificó que la expresión era inferior a la requerida. Desde esta fecha, con la correcta determinación, fueron incluidos 475 pacientes más, así la población final de pacientes con expresión alta de PD-L1 fueron 563 (475+88), y este es el motivo por el

que los resultados son expresados en dos poblaciones de pacientes:

- Población total ITT. Incluye 710 pacientes: 356 del grupo de cemiplimab y 354 del grupo de quimioterapia.
- Población con expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) confirmada. Incluye 563 pacientes: 283 del grupo de cemiplimab y 280 del grupo de quimioterapia.

Objetivos primarios, SG y SLP

El segundo análisis intermedio mostró beneficio en SG según el protocolo pre-especificado. Se analizaron 249 eventos de SG (35% de ITT), con una mediana de seguimiento de 13 meses el 1 de marzo de 2020. Estos eventos representan aproximadamente la mitad de los esperados para el análisis final, que habría requerido 475 eventos. De momento, no se dispone de un análisis más maduro de SG.

En la población total, la mediana de SG fue de 22,1 meses para el grupo en tratamiento con cemiplimab, frente a los 14,3 meses de mediana para los pacientes del grupo de quimioterapia (HR 0,68 (0,53-0,87) $p=0,0022$). En esta población, a los 24 meses la supervivencia fue del 48,6% para el grupo de cemiplimab y del 29,7% para el de quimioterapia (Figura 1). Cuando la SG se analiza en la población con PD-L1 $\geq 50\%$ confirmada, la mediana de SG no se ha alcanzado a la fecha del análisis en el grupo de cemiplimab, y la de la del grupo de quimioterapia es de 14,2 meses (HR 0,57 (0,42-0,77) $p=0,0002$). Sobre esta población, la supervivencia a los 24 meses es del 50,4% para el grupo de cemiplimab y del 27,1% para el de quimioterapia (Figura 2).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la SG; Toda la población global de pacientes por intención de tratar (EMPOWER Lung 1) (17).

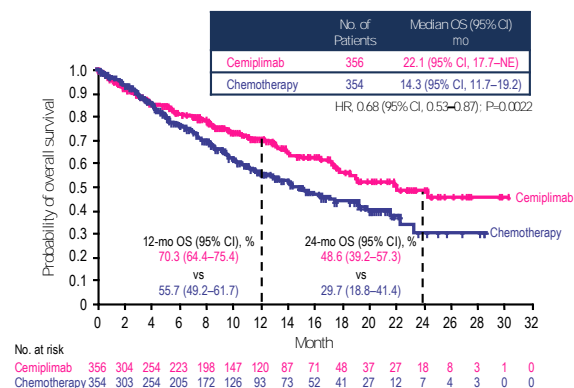
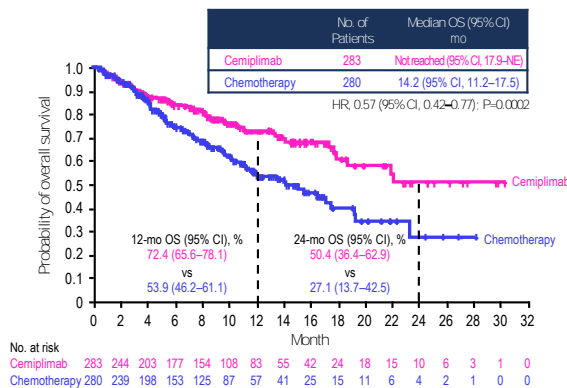


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la SG; Población con confirmación de expresión de PD-L1 ≥ 50% de pacientes por intención de tratar (EMPOWER Lung 1) (17).



Para la población total, la mediana de SLP fue de 6,2 meses para los pacientes del grupo de cemiplimab y de 5,6 meses para los del grupo de quimioterapia (HR 0,59 (0,49-0,72) p<0,0001) (Figura 3). Similares resultados se encontraron en la población con alta expresión de PD-L1 confirmada, 8,2 meses para el grupo de pacientes con cemiplimab y 5,7 meses para el de los pacientes tratados con quimioterapia (HR 0,54 (0,43-0,68) p<0,0001) (Figura 4).

Figura 3: Gráfica de Kaplan-Meier de la SLP; Población global de pacientes por intención de tratar (EMPOWER Lung 1) (17).

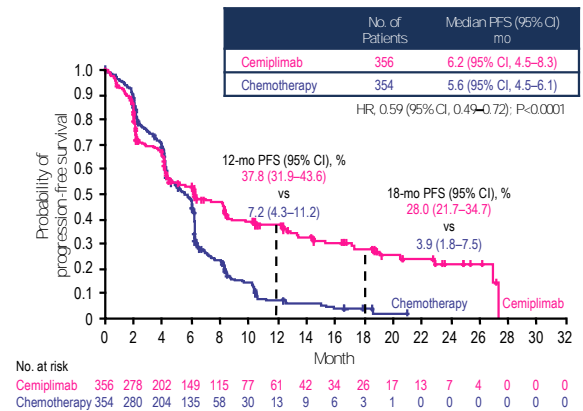
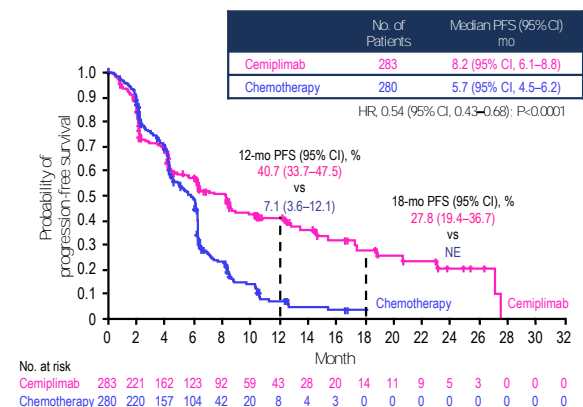


Figura 4: Gráfica de Kaplan-Meier de la SLP; Población con confirmación de expresión de PD-L1 ≥ 50% de pacientes por intención de tratar (EMPOWER Lung 1) (17).



Objetivo secundario, TRO

Las TRO fueron:

Para la población global de pacientes del 36,5% (33,4% RP y 3,1% RC) para el grupo de pacientes tratados con cemiplimab y del 20,6% (19,8% RP y 0,8% RC) para el grupo de pacientes tratados con quimioterapia (p<0,0001).

En los pacientes con alta expresión de PD-L1 confirmada en el grupo de cemiplimab se obtuvieron un 39,2% (37,1% RP y 2,1% RC) mientras que en el grupo de quimioterapia estafue del 20,4% (19,3% RP y 1,1% RC) (p<0,0001).

La mediana de DR fue de 21 meses en el brazo de cemiplimab y 6 meses para el brazo de quimioterapia.

En la calidad de vida reportada por el paciente, EORTC QLQ-C30, hubo mejora clínicamente significativa (mejoría en ≥ 10 puntos) en el estado global de salud (a partir del ciclo 18) y en la escala de síntoma (a partir del ciclo 9) en los pacientes en tratamiento con cemiplimab, sin encontrar una mejora relevante en la escala funcional.

Para los síntomas del cáncer de pulmón (EORTC-QLQ-LC13), se observaron mejoras significativas en el brazo de cemiplimab para la disnea, dolor en el pecho y dolor en otras partes.

Seguridad

Los datos de seguridad del estudio EMpower Lung1 (1624) están basados en los eventos adversos (EA) observados en una población de 355 pacientes tratados con cemiplimab y de 342 tratados con quimioterapia.

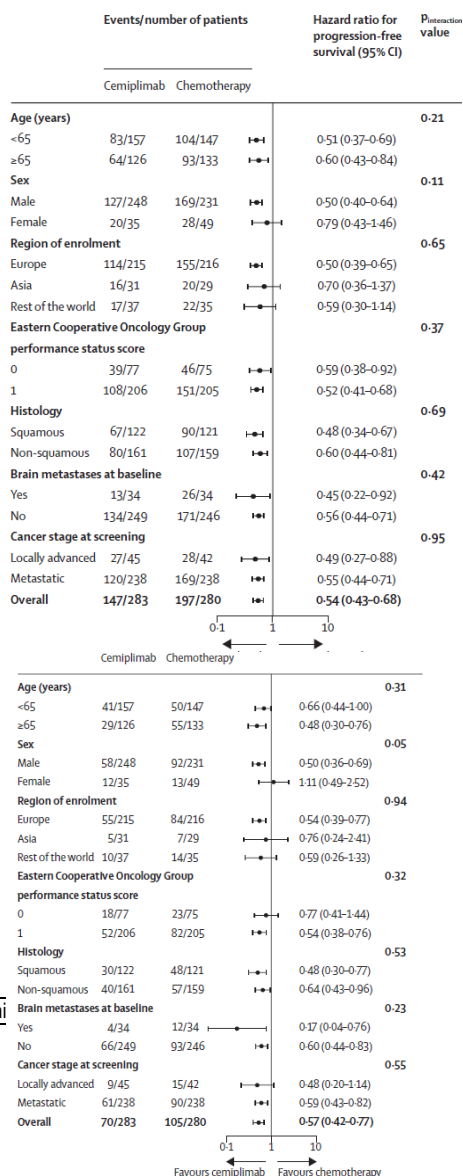
La mayoría de los pacientes, de ambos grupos de tratamiento, mostraron algún evento adverso: en el 88,2% de los pacientes del grupo de cemiplimab y el 94,2% de los pacientes de quimioterapia.

Estos datos se encuentran resumidos en la tabla 1

Tabla 1: Resumen de los eventos adversos derivados del tratamiento en el estudio 1624.

	Cemiplimab (N= 355)	Quimioterapia (N= 342)
Nº de eventos adversos (EA)	1976	2610
Nº de EA según NCI grado 3/4/5	255	458
Nº de EA serios	165	177
Nº de pacientes con EA, n (%)	313 (88.2)	322 (94.2)
Nº de pacientes con EA con algún NCI grad 3/4/5, n (%)	132 (37.2)	166 (48.5)
Nº de pacientes con EA serios, n (%)	100 (28.2)	94 (27.5)
Nº de pacientes que han discontinuado tratamiento por EA, n (%)	23 (6.5)	14 (4.1)
Nº de pacientes con cualquier EA que haya provocado un retraso de la dosis/interrupción de la infusión, n (%)	100 (28.2)	106 (31.0)
Nº de pacientes con cualquier EA que haya provocado alguna reducción de dosis, n (%)	0	51 (14.9)
Número de pacientes con algún EA que haya provocado la muerte, n (%)	34 (9.6)	31 (9.1)

Figura 5. SLP por subgrupos en la población con PD-L1 >50%



Los EA más frecuentes, derivados del tratamiento con cemiplimab fueron anemia, pérdida de apetito, fatiga, neumonía y alteraciones gastrointestinales. Estos también fueron los más frecuentes entre los EA graves. En todos los casos fueron menores, en incidencia, que las descritas para el grupo de pacientes tratados con quimioterapia, Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de los eventos adversos derivados del tratamiento en el estudio 1624 (17).

EA derivados del tratamiento en $\geq 10\%$ de los pacientes en cualquiera de los brazos, n (%)	Cemiplimab (n=355)		Quimioterapia (n=342)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Global	313 (88.2)	132 (37.2)	322 (94.2)	166 (48.5)
Anemia	52 (14.6)	12 (3.4)	171 (50.0)	56 (16.4)
Disminución del apetito	42 (11.8)	2 (0.6)	63 (18.4)	1 (0.3)
Fatiga	36 (10.1)	4 (1.1)	58 (17.0)	5 (1.5)
Neumonía	33 (9.3)	17 (4.8)	37 (10.8)	19 (5.6)
Estreñimiento	27 (7.6)	0	52 (15.2)	0
Nausea	22 (6.2)	0	97 (28.4)	4 (1.2)
Vómito	15 (4.2)	0	49 (14.3)	4 (1.2)
Trombocitopenia	7 (2.0)	0	52 (15.2)	28 (8.2)
Neutropenia	6 (1.7)	2 (0.6)	63 (18.4)	35 (10.2)
Descenso en n de plaquetas	5 (1.4)	0	36 (10.5)	12 (3.5)
Alopecia	4 (1.1)	0	82 (24.0)	2 (0.6)
Neuropatía periférica	3 (0.8)	1 (0.3)	37 (10.8)	1 (0.3)
Descenso en n de neutrófilos	2 (0.6)	1 (0.3)	42 (12.3)	18 (5.3)

El número de EA graves, 3-5, fue menor en el grupo de pacientes tratados con cemiplimab, 37,2% frente al 48,5%. Siendo los efectos adversos graves más frecuentes en el brazo de cemiplimab neumonía (4,8%) y anemia (3,4%) y en el brazo de quimioterapia anemia (16,4%), neutropenia (10,2%) y trombocitopenia (8,2%).

Como era de esperar los eventos adversos inmunorelacionados fueron más frecuentes en el grupo de cemiplimab (17,5% de pacientes) que en el grupo de quimioterapia (2%).

Valoración del beneficio clínico

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v1.1, de sus siglas en inglés) de las terapias antineoplásicas (18). Esta escala es una herramienta validada y reproducible que permite una valoración sistematizada del beneficio clínico, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que cemiplimab es un tratamiento no curativo para CPNM localmente avanzado o metastásico. De acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este producto, teniendo en cuenta que se trata de un estudio aleatorizado comparativo, el nivel de beneficio clínico estimado es de 4 puntos (18). Según esta escala de 5 puntos, las valoraciones 4 y 5 corresponden a un beneficio sustancial.

DISCUSIÓN

Tal y como se ha citado en el presente IPT, la mayoría de los pacientes diagnosticados de CPNM no son aptos para un tratamiento con intención curativa, sino de tipo paliativo, con la intención de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. El tratamiento de esta neoplasia en su estado avanzado/metastásico debe de tener en cuenta una serie de factores, como la histología del tumor, la patología molecular para las que existen terapias dirigidas

(alteraciones en *EGFR* (19), en *ROS1* (20), en *ALK* (21)), edad y estado funcional (ECOG, PS), comorbilidades y preferencias del paciente. Clásicamente, el tratamiento ha consistido en una terapia sistémica con regímenes de doblete a base de platino, con o sin terapia de mantenimiento. Sin embargo, en las dos últimas décadas, los conocimientos fisiopatológicos han contribuido en la mejora sobre nuestra comprensión de los fundamentos moleculares del CPNM. En consecuencia, el tratamiento en primera línea para estos se ha renovado por completo. Esta transformación, en parte, es atribuible a la identificación de diversas alteraciones pro-oncogénicas que han dado paso a una era de terapias dirigidas por biomarcadores genómicos (22). Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los adenocarcinomas de pulmón metastásicos (varía según fumador, etnia, edad... (23)) no son portadores de ninguna de estas alteraciones genéticas que permiten un abordaje farmacoterapéutico dirigido. El resto del arsenal terapéutico moderno consiste en el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), concretamente con anticuerpos terapéuticos dirigidos al eje *PD-1/PD-L1* (22). La elección del tratamiento depende del grado de expresión de *PD-L1*, la histología del tumor y del estado funcional de los pacientes. Actualmente, en aquellos pacientes con *PD-L1* elevado ($\geq 50\%$) independientemente de la histología (escamoso o no escamoso) y buen estado funcional el tratamiento de elección es pembrolizumab en monoterapia.

En pacientes con *PD-L1* < 50% o desconocido de histología no escamosa, se dispone de esquemas que combinan un agente inmunoterápico (pembrolizumab o atezolizumab) con quimioterapia basada en platino, los cuales se consideran preferentes a la quimioterapia. Nivolumab con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia, podría ser una alternativa terapéutica a las combinaciones anteriores. En cambio en la histología escamosa, únicamente la combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está financiada.

Pembrolizumab fue primer inhibidor del punto de control inmunitario *PD-1/PD-L1* que se autorizó en monoterapia para el tratamiento en 1ª línea del CPNM metastásico sin mutación *EGFR* o traslocación *ALK* y con expresión elevada de *PD-L1* ($\geq 50\%$ en CT). Dicha autorización se basó en el ensayo fase III KEYNOTE-024. En este estudio, todas las variables de eficacia analizadas fueron favorables en el brazo de intervención, pembrolizumab, incluyendo la tasa de respuesta objetiva (TRO 45% frente al 28%), la supervivencia libre de progresión (HR 0,5 (0,37-0,68), $p < 0,001$) y la supervivencia global (HR 0,6 (0,41-0,89), $p = 0,005$) (24). Los resultados de este estudio situaron a pembrolizumab, según la guía ESMO (septiembre 2020), como la opción de tratamiento estándar, en primera línea, para los pacientes con CPNM avanzado/metastásico, que son negativos para *EGFR* y *ALK* y que tienen una expresión de *PD-L1* $\geq 50\%$ en células del tumor. No sólo por la eficacia mostrada, sino también por mostrar menores tasas de eventos adversos y con un perfil de las mismas diferente. Es más, en un análisis actualizado de los datos de KEYNOTE-024, las tasas de SG a 5 años fueron del 32%

para los pacientes del brazo de pembrolizumab frente al 16% del brazo de quimioterapia (25).

Atezolizumab en monoterapia ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia basada en platino, en términos de SG y SLP como tratamiento de 1ª línea en pacientes adultos con CPNM metastásico, con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ en CT y que no expresan alteraciones *EGFR* o *ALK*, al mejorar SG, SPL y TRO en un ensayo clínico fase III, abierto (IM-Power 110). Atezolizumab obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SG, con una diferencia de medianas de 7,1 meses (20,2 vs. 13,1 meses; HR 0,59, IC95% 0,4-0,89; $p=0,01$) en un análisis intermedio que alcanzó la significación preespecificada para tratarlo como análisis final. Un análisis posterior solicitado por la EMA (estudio IM-power 110) no confirmó totalmente este resultado (HR 0,76, IC95% 0,54, 1,09), aunque su carácter es exploratorio. Atezolizumab también obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SLP, mediana 8,2 meses vs 5,0 meses, respectivamente (HR 0,59, IC95% 0,43-0,81). La TRO fue 40,2 % vs 28,6, con una duración de la respuesta de 38,9 meses vs. 8,3, para atezolizumab y quimioterapia, respectivamente.

En relación con cemiplimab, el ensayo EMPOWER-Lung 1, ha mostrado que este fármaco es superior a la quimioterapia como tratamiento de primera línea en el CPNM localmente avanzado o metastásico con una expresión de PD-L1 de, al menos, el 50%, y sin alteraciones *EGFR*, *ALK* o *ROS1*, tanto en SG como en SLP. En relación con la SLP mostró un HR de 0,59 (IC95% 0,49-0,72). En términos de SG, cemiplimab obtuvo un HR 0,68 (IC95% 0,53-0,87) en la población con PD-L1 $\geq 50\%$.

Estos resultados parecen mantenerse en todos los subgrupos analizados, sin que el subtipo histológico parezca tener influencia sobre esta eficacia. Además, el análisis exploratorio sobre la influencia de la expresión de *PD-L1* sobre la eficacia mostró que el aumento de la expresión de *PD-L1* se correlaciona con mejores resultados (dentro de la población de pacientes con una expresión $\geq 50\%$).

Pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab mostraron sus beneficios en SG para esta indicación en análisis intermedios que alcanzaron la significación pre-especificada. Con posterioridad, pembrolizumab corroboró su beneficio en SG en un análisis con 25 meses de mediana de seguimiento, mientras que atezolizumab no alcanzó significación estadística en un análisis posterior exploratorio solicitado por la EMA, con aproximadamente 31 meses de mediana de seguimiento. En la fecha actual, no disponemos de datos a más de 13 meses de seguimiento para cemiplimab sobre SG.

Las potenciales diferencias entre los tres fármacos, cemiplimab, pembrolizumab y atezolizumab radican en los pacientes incluidos en sus estudios pivotaes. El ensayo del cemiplimab no incluyó pacientes no fumadores (si bien es cierto, que en este tipo de tumor son poco frecuentes) y la proporción de pacientes con afectación del SNC fue mayor,

(12%) lo que podría aproximarse más a la situación de vida real.

Los análisis de subgrupos en pacientes que nunca habían fumado, no resultaron consistentes en el ensayo pivotal de atezolizumab en monoterapia para primera línea de CPNM, aunque la muestra es muy reducida y no aporta un resultado fiable. En el caso de pembrolizumab en monoterapia, con una muestra mayor de pacientes que no habían fumado nunca, esta interacción también se produjo. Como hipótesis, se ha postulado que la mayor carga mutacional observada en tumores de pacientes que han fumado facilitaría el cebado antigénico y se relacionaría con una mayor respuesta a la inmunoterapia (26). Sin embargo, pembrolizumab y atezolizumab combinados con quimioterapia mostraron beneficio independientemente del hábito tabáquico.

Otro aspecto relacionado con la población incluida es que tanto el ensayo pivotal de cemiplimab como su indicación aprobada, incluyen pacientes no sólo metastásicos, sino también con cáncer localmente avanzado que ya no son candidatos al tratamiento de quimiorradioterapia, de quimioterapia o radioterapia, sin que se observen diferencias de beneficio con el resto de pacientes en el análisis de subgrupos.

El número limitado de pacientes con enfermedad localmente avanzada (87, 15% del total), podría plantear alguna incertidumbre. Esto supone una diferencia con respecto a los ensayos pivotaes y ficha técnica de atezolizumab y pembrolizumab, que no incluían pacientes con CPNM localmente avanzado.

Por último, en el estudio de cemiplimab se permitió que los pacientes que progresaron a este tratamiento continuaran con él, añadiendo quimioterapia, y re-evaluar la evolución. Esta actitud terapéutica se realizó en un tercio de los pacientes, pero hasta la fecha carecemos de los datos que analicen el efecto de la misma. Un dato importante también a remarcar es la consistencia de los resultados clínicos a pesar del número elevado de pacientes que a progresión de quimioterapia recibieron cemiplimab (>70%).

En cuanto al perfil de seguridad de cemiplimab en el ensayo clínico EM-power Lung1 (1624), es consistente con el observado en ensayos previos, y como era de esperar destacan las conocidas reacciones adversas de tipo inmunológico, que son menos frecuentes (y diferentes) a las inducidas por la quimioterapia.

Hasta el momento, pembrolizumab era el único inhibidor del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 que tenía autorizada esta indicación en monoterapia. Recientemente se han aprobado atezolizumab y cemiplimab.

En el momento actual no se dispone de comparaciones directas entre el tratamiento en monoterapia con cemiplimab, pembrolizumab y atezolizumab.

CONCLUSIÓN

Cemiplimab ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia basada en platino para el tratamiento, en primera línea, de pacientes adultos diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que no expresan alteraciones *EGFR* o *ALK* y expresión PD-L1 $\geq 50\%$, tanto en SG como en SLP.

Cemiplimab consiguió una diferencia estadísticamente significativa en SG, con una diferencia de 7,8 meses (22,1 vs 14,3 meses; HR 0,68 (0,53-0,87, $p=0,0022$), en la población total, y aún no se ha alcanzado la mediana en la población con PD-L1 $\geq 50\%$ confirmada (HR 0,57 (0,42-0,77, $p=0,0002$). Cemiplimab también ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en SLP, con una diferencia de 0,6 meses (6,2 vs 5,6 meses; HR 0,59 (0,49-0,72), $p<0,0001$) en la población total y de 2,5 meses (8,2 vs 5,7 meses; HR 0,54 (0,43-0,68), $p <0,0001$), en la población de alta expresión confirmada. En cuanto a seguridad, en comparación con la quimioterapia basada en platino, cemiplimab presentó una menor incidencia de EA graves (grado 3-5) (37,2% vs 48,5%).

A diferencia de lo que ha sido descrito para pembrolizumab y atezolizumab, cemiplimab se ha estudiado también en pacientes con CPNM localmente avanzado, sin que se haya podido mostrar diferencias en el beneficio en el análisis de subgrupos con respecto al resto de la población incluida. Sin embargo, la escasa representación de esta población puede generar incertidumbre.

Sobre las otras alternativas terapéuticas, pembrolizumab ha presentado un análisis posterior donde se confirma la mejoría en SG. Sin embargo, en el caso de atezolizumab esto no ha sido así. En un análisis exploratorio posterior solicitado por la EMA, el estudio con atezolizumab no pudo confirmar la significación estadística obtenida en el análisis intermedio preespecificado en el estudio. Para cemiplimab, los datos disponibles hasta la fecha (análisis intermedio, con 13 meses de seguimiento) muestran una mejora estadísticamente significativa de SG.

Se carece de comparaciones que permitan analizar la eficacia relativa de los fármacos anti-PD-1/PD-L1 aprobados en monoterapia en esta indicación. Teniendo en cuenta los resultados de cemiplimab en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, expresión PD-L1 ($\geq 50\%$ en CT) y sin alteraciones *EGFR*, *ALK* o *ROS1*, se considera una opción preferente a la quimioterapia en 1ª línea en pacientes con ECOG 0-1, exceptuando a pacientes no fumadores (no incluidos en el estudio de autorización). Cemiplimab es una alternativa a pembrolizumab y atezolizumab en el escenario metastásico. El tratamiento con cemiplimab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica (lo que suceda antes) o hasta toxicidad inaceptable. La duración máxima de tratamiento estudiada es la de los ensayos clínicos, hasta un máximo de 108 semanas de tratamiento (en ciclos de 21 días).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para LIBTAYO® (cemiplimab), en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en $\geq 50\%$ de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM metastásico.

La elección entre LIBTAYO® (cemiplimab) y las alternativas existentes para estos pacientes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Por otra parte, la DGCCSSNSYF ha emitido resolución de no financiación para LIBTAYO (cemiplimab), en el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con CPNM, que expresan PD-L1 (en $\geq 50\%$ de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM localmente avanzado y que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30
2. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
5. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2018).
6. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcítico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcítico.html> (último acceso octubre 2018).
7. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). ClinTranslOncol, 2015; 17(12):1020-9.

8. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
9. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
10. 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(4):iv192-iv237.
11. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;28;363(18):1693-703.
12. Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1021-8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8703. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401435.
13. Grigg C, Rizvi NA. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction? *J Immunother Cancer*. 2016 Aug 16;4:48. doi: 10.1186/s40425-016-0153-x. PMID: 27532023; PMCID: PMC4986262.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
15. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J PsycholMed*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
16. Ficha Técnica de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf. (Último acceso: agosto 2019)
17. Presentación Congreso ESMO 2020: Sezer A, et al: EMPOWER-Lung 1: Phase 3 First-line (1L) Cemiplimab Monotherapy vs Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) ≥50%
18. Scorecard de ESMO para Libtayo. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-254-1>
19. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, Nanni-Metéllus I, Lacave R, Lacroix L, Escande F, Lizard S, Pretet JL, Rouquette I, de Crémoux P, Solassol J, de Fraipont F, Bièche I, Cayre A, Favre-Guillevin E, Tomasini P, Wislez M, Besse B, Legrain M, Voegeli AC, Baudrin L, Morin F, Zalcman G, Quoix E, Blons H, Cadranel J. Rare EGFREGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French HERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):126-31. doi: 10.1093/annonc/mdt418. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24285021; PMCID: PMC3868323.
20. Heigener DF, Reck M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:197-205. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_11. PMID: 24756793.
21. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jan;8(1):32-47. doi: 10.1177/1758834015617355. PMID: 26753004; PMCID: PMC4699265.
22. Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Jun 24. doi: 10.1038/s41571-021-00520-1. Epub ahead of print. PMID: 34168333.
23. Sacher, A. G. et al. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2, 313-320 (2016).
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi:

10.1200/JCO.21.00174. Epub 2021 Apr 19.
PMID: 33872070; PMCID: PMC8280089.

lung cancer (NSCLC): A review of the literature.
ESMO Open. 2018 Oct 1;3(6):406.

26. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Fernando Gutiérrez Nicolás. Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de pulmón.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.