

CEMIPLIMAB

en cáncer de pulmón no microcítico metastásico, con expresión de PD-L1 \geq 50%, sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: octubre 2022
Fecha en reunión GHEMA: 7 febrero 2023
Revisión final SAS: febrero 2024

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	10
4.1 Mecanismo de acción.	10
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	11
4.5 Farmacocinética.....	12
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	12
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	13
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	13
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	19
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	24
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	25
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	25
5.3.b Comparaciones indirectas	25
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	25
Nº pacientes no fumadores QT.....	31
Nº pacientes no fumadores ICI	31
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	33
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	38
5.4.1 Guías de Práctica clínica	38
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	39
5.4.3 Otras fuentes.....	39
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	40
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	40

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	40
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	45
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	46
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	47
7. AREA ECONÓMICA	51
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	51
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	53
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	54
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	54
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	55
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	55
Precio notificado.....	55
Análisis de sensibilidad.....	56
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	56
8.1 Descripción de la conveniencia	56
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	57
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	57
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	57
9.2 Decisión	58
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	59
9.4 Plan de seguimiento	59
10. BIBLIOGRAFÍA	59

Glosario:

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
- CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- ESMO: European Association of Medical Oncology
- GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía
- FDA: Federal Drug Administration
- HR: Hazard Ratio
- IC95%: Intervalo de confianza al 95%
- IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
- IVA: Impuesto sobre el Valor Añadido
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PD-1: Receptor de muerte programada
- PD-L1: Ligando al Receptor de muerte programada
- PVL: Precio Venta del Laboratorio
- RIC: Rango Intercuartílico
- QT: Quimioterapia
- SCAR: Reacciones adversas cutáneas graves
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SIADH: Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética
- SG: Supervivencia Global
- SJS: Síndrome de Steven-Johnson
- SLP: Supervivencia Libre de Progresión
- TEN: Necrólisis Epidérmica Tóxica
- TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

Citar este informe como:

Castillo Martín C, Cordero Ramos J, Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S. Cemiplimab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico, con expresión de PD-L1 ≥ 50%, sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero 2024.

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH).

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) y por el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Cemiplimab

Indicación clínica solicitada: Cáncer de pulmón no microcítico metastásico, con expresión de PD-L1 ≥ 50%, sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1.

Autores / Revisores: Cristina Castillo Martín / Jaime Cordero Ramos / Emilio Jesús Alegre del Rey / Silvia Fénix Caballero

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

La solicitud de evaluación viene a petición del grupo GHEMA, para revisar la nueva indicación de cemiplimab aprobada por la EMA, debido a su potencial impacto clínico y económico.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Cemiplimab

Nombre comercial: LIBTAYO

Laboratorio: Regeneron (Laboratorio titular) /Sanofi (Laboratorio ofertante al SNS).

Grupo terapéutico.

Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC33

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Información de registro: Vía de registro centralizado por la EMA, aprobación condicional.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Precio por unidad (PVL + IVA) (2)
Cemiplimab 350mg, concentrado solución para perfusión	1	726298	5.349 + 213,96 = 5.562,96

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>El cáncer de pulmón es un conjunto heterogéneo de patologías que actualmente suponen el mayor porcentaje de muertes por cáncer a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres. Su pronóstico y tratamiento va a depender principalmente de su histología, clasificando los diferentes subtipos en dos grandes grupos (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcíticos: aproximadamente un 15% del total. De proliferación rápida, se suelen diagnosticar en estadios avanzados, por lo que presentan una mayor mortalidad. • No microcíticos: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Escamoso: de crecimiento lento, está muy relacionado con la exposición al tabaco. ◦ Adenocarcinoma: el menos relacionado con el consumo de tabaco, de localización periférica y peor pronóstico. ◦ De células grandes. <p>El principal factor de riesgo para la aparición de cáncer de pulmón es el tabaquismo, que se estima como la causa de hasta el 85% de los casos, que multiplica el riesgo en pacientes fumadores incluso años después de haber cesado el consumo. Otros factores asociados a su aparición son la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la edad, o la exposición a determinadas sustancias, como el radón, las fibras de asbesto, los hidrocarburos policíclicos aromáticos o al petróleo (2).</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>En estadios tempranos la enfermedad es prácticamente asintomática, y los síntomas comienzan a aparecer a medida que avanza la enfermedad. Estos síntomas generalmente son inespecíficos, y entre los más frecuentes se encuentran el cansancio, la tos, la disfonía, la hemoptisis, la disnea, la pérdida de peso, y el dolor torácico. Asociados al tumor primario suelen aparecer síndromes como el de Horner, de la vena cava o de Pancoast.</p> <p>Asimismo, es común la aparición de ciertos síntomas asociados a las metástasis a distancia, sobre todo si éstas se encuentran localizadas en hueso, cerebro o pleura. Entorno a un 10-20% de los pacientes presentarán síndromes paraneoplásicos como el SIADH, hipercalcemia, o el síndrome de Cushing (3).</p>
Incidencia y prevalencia	<p>Según la OMS, en Europa se diagnosticaron casi medio millón de nuevos casos de cáncer de pulmón en 2020, con una tasa cruda de 63,8 casos por cada 100000 habitantes. Al mismo tiempo, la tasa de mortalidad fue de 51,3 por cada 100000 habitantes, y la prevalencia a un año fue de 35,7% (4). En España, supuso la sexta causa de muerte más frecuente de enero a mayo de 2020 (5).</p>
Evolución y Pronóstico	<p>Según la <i>American Lung Association</i>, la tasa de supervivencia a 5 años va a ser muy variable, oscilando entre un 56% en el caso de cáncer de pulmón localizado, y un 5% en el caso de pacientes con enfermedad metastásica. Cabe destacar que, debido al estadio avanzado en el que se diagnostica a la mayoría de los pacientes, más de la mitad mueren en el mismo año en el que son diagnosticados(6).</p>
Grados de gravedad	<p>El estadiaje del cáncer de pulmón se hace de acuerdo con la clasificación establecida por la AJCC/UICC, clasificando en estadios del I al IV en función del</p>

Estadaje

tamaño y localización del tumor primario (T), la afectación de nódulos linfáticos (N), y la presencia de metástasis a distancia (M). Los distintos valores que pueden tomar cada una de dichas variables según tamaño, presencia y localización viene descrita en la tabla 1(7).

Tabla 1. Definiciones de descriptores TNM (7-8)

T (primary tumor)	
T0	No primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (squamous or adenocarcinoma)
T1	Tumor ≤3 cm
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Superficial spreading tumor in central airways*
T1a	Tumor ≤1 cm
T1b	Tumor >1 but ≤2 cm
T1c	Tumor >2 but ≤3 cm
T2	Tumor >3 but ≤5 cm or tumor involving: visceral pleura, † main bronchus (not carina), atelectasis to hilum ‡
T2a	Tumor >3 but ≤4 cm
T2b	Tumor >4 but ≤5 cm
T3	Tumor >5 but ≤7 cm or invading chest wall, pericardium, phrenic nerve; or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor >7 cm or tumor invading: mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; or tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (regional lymph nodes)	
N0	No regional node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral pulmonary or hilar nodes
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, hilar, or supraclavicular nodes
M (distant metastasis)	
M0	No distant metastasis
M1a	Malignant pleural or pericardial effusion † or pleural or pericardial nodules or separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe
M1b	Single extrathoracic metastasis
M1c	Multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ)

*Superficial spreading tumor of any size but confined to the tracheal or bronchial wall. †Atelectasis or obstructive pneumonitis extending to hilum; such tumors are classified as T2a if >3 and ≤4 cm, T2b if >4 and ≤5 cm. ‡Pleural effusions are excluded that are cytologically negative, nonbloody, transudative, and clinically judged not to be due to cancer.

La combinación de los diferentes valores de T, N y M es lo que va a determinar el estadio del paciente y, por tanto, el enfoque terapéutico y pronóstico del mismo (tabla 2)(8). Los estadios I y II son considerados más leves y potencialmente resecables, mientras que en el estadio III se pueden identificar pacientes tanto con enfermedad resecable como localmente avanzada, y el estadio IV se considera incurable.

Tabla 2. Agrupación de estadios del cáncer de pulmón (8)

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Tras el diagnóstico de cáncer de pulmón, es necesario realizar un correcto estadaje de la enfermedad, ya que el enfoque terapéutico y el tratamiento van a depender en gran medida de la fase en la que sea diagnosticada. Para esto, es imprescindible la realización tanto de pruebas de

imagen como de laboratorio, así como la detección de posibles mutaciones moleculares que conviertan al paciente en subsidiario de terapias dirigidas.

En el caso del cáncer de pulmón no microcítico, su tratamiento en primera línea va a ser:

- **Estadios I y II:** el enfoque principal va a ser radical, con el objetivo de eliminar el tumor. La resección quirúrgica de la lesión tumoral va a ser el tratamiento de elección, ya sea completa, o bien combinada con radioterapia. En el caso de tumores primarios de tamaño superior a 4 cm, o de presentar afectación ganglionar, se recomienda quimioterapia sistémica, preferiblemente de tipo adyuvante, y que emplee doblete de platino, durante al menos 3-4 ciclos (1).
- **Estadio III (fig. 1):** es imprescindible la realización de pruebas de imagen para descartar la presencia de metástasis, tanto cerebrales como extracraneales. En base a los resultados, la enfermedad se puede considerar como resecable, potencialmente resecable, o irresecable o localmente avanzada, dependiendo de esto el enfoque terapéutico del paciente (9).
 - **Resecable:** terapia adyuvante con doblete de platino tras cirugía, acompañado o no de radioterapia según el caso.
 - **Potencialmente resecable:** la evidencia no es clara acerca de cuál de las alternativas va a ser la que aporte mejores resultados. El abordaje quirúrgico ha sido comparado tanto con la quimioterapia basada en platino, como con la radioterapia, sin obtenerse diferencias en la supervivencia global.
 - **Irresecable o localmente avanzada:** suele venir asociada a una amplia infiltración mediastínica, lo que convierte a la enfermedad en irresecable. La elección del tratamiento va a depender del estado basal del paciente, empleándose radioterapia y quimioterapia basada en platino, preferiblemente de forma concurrente dada su mayor tasa de respuesta, pero también de forma secuencial en el caso de pacientes que no sean subsidiarios, como pacientes con edad \geq 70 años. La combinación de elección no ha sido establecida, sino que se suele escoger entre cisplatino-etopósido, cisplatino-vinorelbina o carboplatino-paclitaxel según el estado basal y comorbilidades del paciente, que harán escoger entre una u otra combinación según el perfil de efectos adversos asociado a la combinación de fármacos. En el caso de que el paciente haya mantenido la enfermedad estable tras el tratamiento, y que presente una expresión de PD-L1 mayor al 1%, se recomienda el uso de durvalumab como terapia de consolidación tras quimio-radioterapia concurrente durante un año (9, 10). Los datos obtenidos en el ensayo PACIFIC muestran una diferencia significativa en la SLP de los pacientes tratados con durvalumab (17,2 meses) con respecto a placebo (5,6 meses), con una HR de 0,51 (IC95% 0,41-0,63). Estas diferencias se alcanzan también en la SG, obteniéndose una HR de 0,68 (IC99,73% 0,47-0,997; P=0,0025) al comparar las supervivencias a los 24 meses de tratamiento(10).

Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en estadio III.

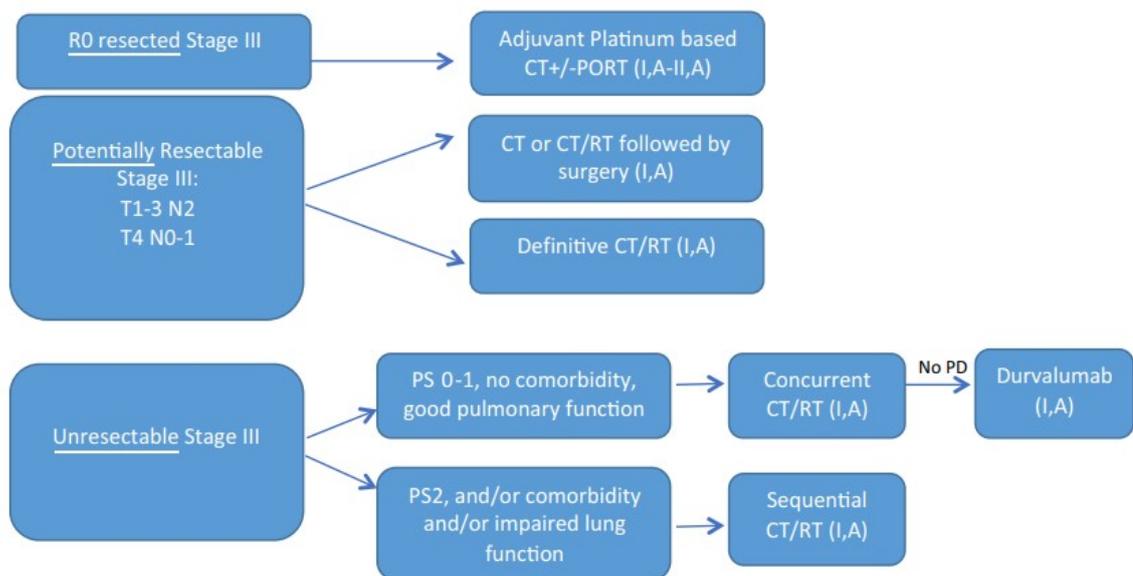


Figura extraída de la guía clínica de la SEOM para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (2018). Disponible en <https://d-nb.info/1174617357/34>

- Estadio IV (fig. 2):** a diferencia de los estadios anteriores, el tratamiento de elección va a ser sistémico, basando la elección en múltiples factores como la histología, patología molecular, edad, PS, comorbilidades y las preferencias del paciente. Asimismo, un factor relevante a la hora de enfocar el tratamiento va a ser la presencia o no de aberraciones genéticas en las células tumorales, las cuales van a determinar la susceptibilidad o no a los nuevos fármacos dirigidos a dichas mutaciones.

 - Sin mutaciones:** la primera línea va a depender del estado basal del paciente y de la expresión de PD-L1 en la superficie de la célula. En caso de presentar una expresión de PD-L1 superior al 50%, las alternativas disponibles hasta ahora en monoterapia eran pembrolizumab y atezolizumab, independientemente de la histología del tumor. En el estudio KEYNOTE-024, que compara la eficacia de pembrolizumab 200mg cada 2 semanas con respecto a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón metastásico en primera línea de tratamiento y con expresión de PD-L1≥50%, se alcanzaron mejores resultados en la SLP en el grupo de pembrolizumab, obteniéndose una mediana de 10,3 meses (IC95% 6,7-no alcanzada) versus 6,0 meses en el grupo de quimioterapia (IC95% 4,2-6,2 meses), y un HR de 0,5 (IC95% 0,37-0,68, p<0,001)(11). Esta diferencia de eficacia se mantiene también en los datos de SG, alcanzándose una mediana de 30,0 meses (IC95% 18,3-no alcanzada) en el grupo de pembrolizumab en comparación con los 14,2 meses (IC95% 9,8-19,0) del grupo de quimioterapia, con lo que se obtiene una HR de 0,63 (IC95% 0,47-0,86)(12).

La combinación de inmunoterapia con quimioterapia no se ha comparado de forma directa con monoterapia con pembrolizumab. Sin embargo, la comparación indirecta entre varios ensayos sugiere una SG similar con pembrolizumab en monoterapia y con la combinación con quimioterapia asociado a un peor perfil de seguridad, lo que hace que la monoterapia con pembrolizumab siga siendo la primera línea de tratamiento(13).

Otra alternativa es el uso de atezolizumab 1200mg cada 3 semanas en el mismo contexto, siendo otras posologías posibles 840 mg/2 semanas y 1680 mg/4 semanas. Los resultados del análisis intermedio del ensayo IMpower110 han demostrado una mayor SLP y SG tanto en pacientes con una alta expresión de PD-L1, como en pacientes con baja expresión. En el subgrupo de pacientes con una expresión de PD-L1≥50% se alcanzó una mediana de SLP de 8,1 meses (IC95% 6,8-11,0) en el grupo de atezolizumab vs 5,0 meses (IC95% 4,2-5,7) en el grupo de quimioterapia, con una HR de 0,63 (IC95% 0,45-0,88). Con respecto a la SG en este

tipo de pacientes, en el grupo de atezolizumab se tuvo una mediana de 20,2 meses vs 13,1 meses en el grupo placebo, obteniéndose una HR de 0,59 (p=0,01) (14).

En caso de presentar una menor expresión, o desconocerse la misma, el tratamiento estará basado en quimioterapia, ya sea sola o en combinación con inmunoterapia.

- **Escamoso:** la terapia va a estar fundamentada en platino en combinación con otro agente citotóxico cuya elección va a estar determinada por el perfil de toxicidad y las características del paciente. Las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica, como la NCCN, recogen la posibilidad de añadir inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 (atezolizumab o pembrolizumab), dado su impacto positivo sobre la SLP y la SG.
- **No escamoso:** además de la terapia de combinación con platino, existe la posibilidad de usar combinaciones de pemetrexed con gemcitabina o docetaxel, y de realizar un mantenimiento posterior hasta progresión con pemetrexed.

Fig. 2. Algoritmo de tratamiento para el estadio IV sin mutaciones.

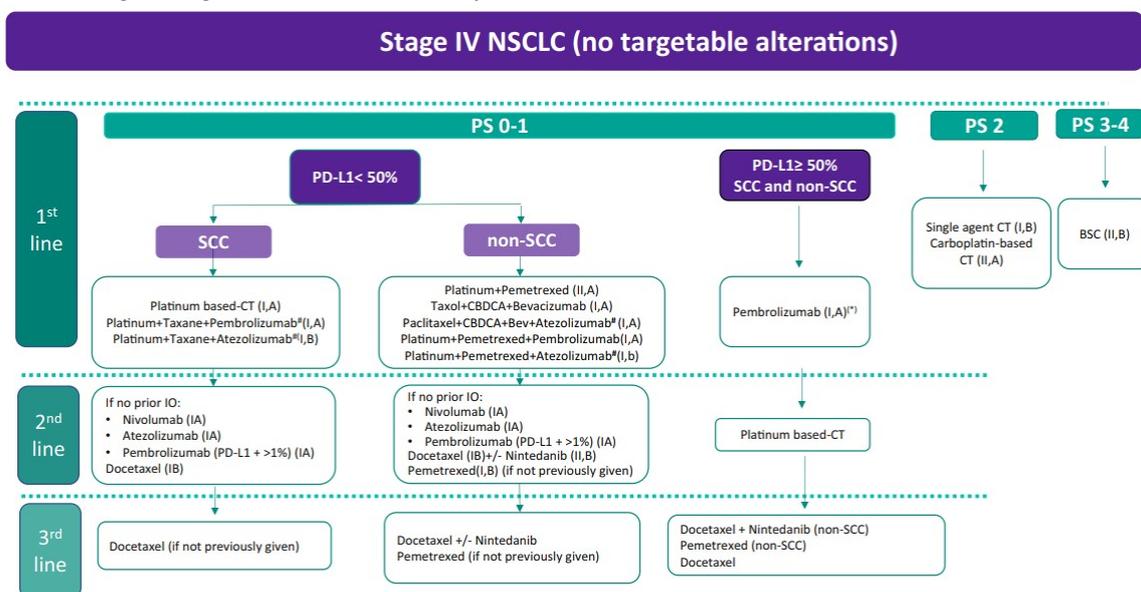


Figura extraída de la guía clínica de la SEOM para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (2018). Disponible en <https://d-nb.info/1174617357/34>

- **Con mutaciones (fig. 3):** actualmente hay múltiples mutaciones identificadas en el cáncer de pulmón no microcítico que pueden servir como diana terapéutica en el tratamiento de los pacientes. Los primeros inhibidores de la tirosina quinasa en aparecer fueron los que actúan sobre la mutación del EGFR, extendiéndose rápidamente su uso en la práctica clínica gracias a sus datos de eficacia y seguridad y a estar dirigidos sobre la mutación en concreto presentada por el paciente. Actualmente, hay disponibles fármacos que actúan sobre las mutaciones ALK, ROS-1, BRAF y EGFR, que se emplean tanto en primera línea como en líneas posteriores en pacientes con enfermedad metastásica (13).

Fig. 3. Algoritmo de tratamiento para el estadio IV conmutaciones conocidas.

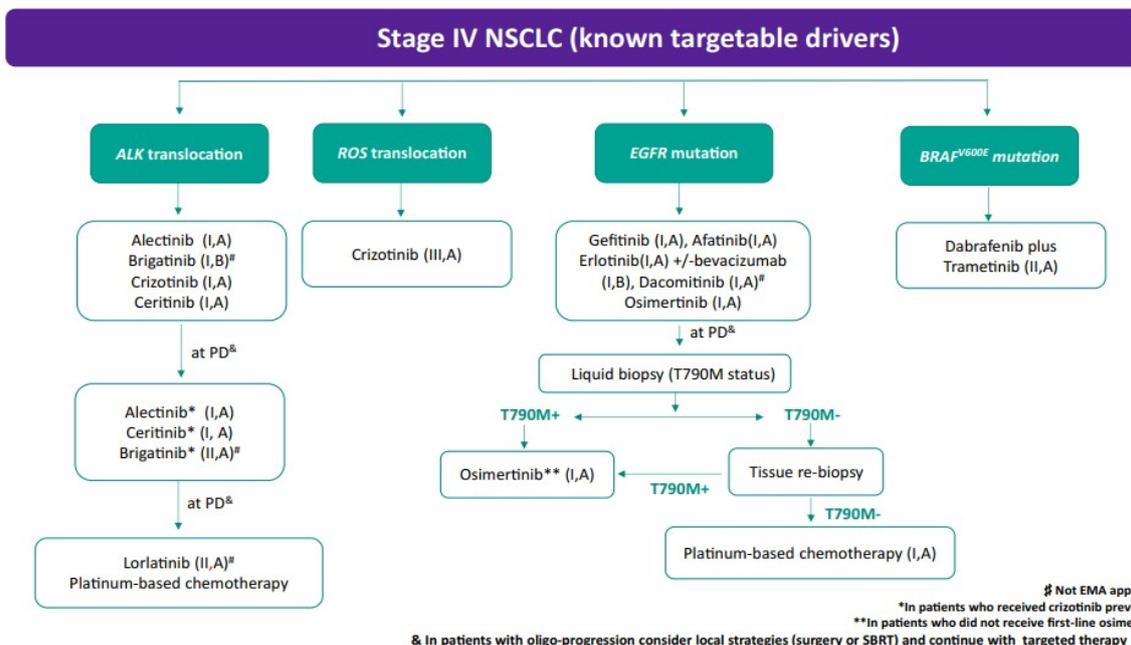


Figura extraída de la guía clínica de la SEOM para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (2018). Disponible en <https://d-nb.info/1174617357/34>

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Cemiplimab (Libtayo®)(15)	Pembrolizumab (Keytruda®)(16)	Atezolizumab (Tecentriq®)(17)	Cisplatino en combinación
Presentación	Cemiplimab 350mg concentrado de perfusión	Pembrolizumab 25 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión	Atezolizumab 1200mg concentrado para solución para perfusión	Cisplatino 1mg/mL concentrado para solución para perfusión
Posología	Infusión intravenosa de 350mg cada 3 semanas	Infusión intravenosa de 200mg cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas.	Infusión intravenosa de 1200mg cada 3 semanas, 840 mg cada 2 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas.	-Cisplatino: en combinación 20mg/m ² cada 3-4 semanas
Indicación aprobada en FT	-Primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que expresen PD-L1 en al menos un 50% de las células tumorales, que no presenten mutaciones en EGFR, ALK o ROS1, y que tengan: -CPNM localmente avanzado que no es candidato a quimio-radioterapia radical. -CPNM metastásico	-CPNM: *Monoterapia en CPNM metastásico en pacientes que expresen PD-L1≥50% sin mutación de EGFR o ALK. *Combinación con QT y pemetrexed en 1ª línea de CPNM no escamoso metastásico sin mutación de EGFR o ALK. *Combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en 1ª línea de CPNM escamoso metastásico sin mutación de EGFR o ALK. *Monoterapia en CPNM localmente avanzado o metastásico que expresen PD-L1>1% y que hayan	-CPNM: * Primera línea de CPNM no escamoso metastásico en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. * Monoterapia en CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. *Primera línea de CPNM no escamoso metastásico en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. *Tratamiento adyuvante	Cisplatino puede usarse tanto en monoterapia como en combinación para el tratamiento de decarcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis

		recibido un tratamiento de QT previo.	tras resección completa y quimioterapia basado en platino en caso de que el tumor exprese PD-L1 ≥ 50% en pacientes en estadio temprano que no presenten mutaciones en EGFR o reordenamiento ALK.	
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: diarrea, rash, prurito, fatiga</p> <p>Frecuentes: Reacciones a la infusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis, disnea, estomatitis, hepatitis, artritis, artralgias, dolores musculoesqueléticos, hipertransaminasemia, aumentos séricos de fosfatasa alcalina, creatinina.</p>	<p>Muy frecuentes: fatiga, astenia, edema, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, anemia, hipotiroidismo, anorexia, cefalea, disnea, tos, erupción, prurito, artralgia</p> <p>Frecuentes: neumonía, trombopenia, linfopenia, neutropenia, reacciones a la infusión, hipertiroidismo, tiroiditis, trastornos electrolíticos, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, aumento de creatinina, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, hipertensión, neumonitis, colitis, boca seca, vitiligo, eczema, alopecia, acné, miositis, artritis, síndrome pseudogripal, escalofríos. Estos efectos secundarios pueden verse intensificados en caso de emplearse en combinación.</p>	<p>Muy frecuentes: infecciones urinarias, cefalea, tos, disnea, náusea, vómitos, diarrea, erupción cutánea, prurito, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, pirexia, fatiga, astenia</p> <p>Frecuentes: trombocitopenia, reacciones a la infusión, hipotiroidismo, trastornos electrolíticos, hiperglucemia, hipotensión, neumonitis, hipoxia, congestión nasal, rinofaringitis, dolor abdominal, colitis, disfagia, dolor orofaríngeo, hipertransaminasemia, hepatitis, sequedad cutánea, hipercreatinemia, síndrome pseudogripal, escalofríos. Estos efectos secundarios pueden verse intensificados en caso de emplearse en combinación.</p>	<p>Cisplatino:</p> <p>Muy frecuentes: insuficiencia medular, citopenias, hiponatremia</p> <p>Frecuentes: septicemia, arritmia, bradicardia, taquicardia, tromboembolismo venoso</p>
Utilización de recursos	Enfermería: preparación en campana de citostáticos y administración del fármaco			
Conveniencia	Administración en hospital de día			

Se han incluido en la comparativa aquellas alternativas disponibles y financiadas para pacientes con CPNM en primera línea con expresión de PD-L1 ≥ 50%. Asimismo, se planteó la inclusión de combinaciones de inhibidores del punto de control inmunológico con quimioterapia, descartándose finalmente dado que su uso principal y financiado es en pacientes con PD-L1 < 1%.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 completamente humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) bloqueando su unión a sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La unión del PD-1 a sus ligandos, que son presentados tanto por células presentadoras de antígenos, y que pueden ser presentados tanto por células tumorales como por otras células en el microambiente tumoral, tiene como resultado la inhibición de funciones de las células T, tales como la proliferación, secreción de citoquinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia la respuesta de las células T al bloquear la unión del PD-1 a sus ligandos PD-L1 y PD-L2.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS/EMA (procedimiento de autorización centralizada):

-Tratamiento de primera línea en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico que expresen PD-L1 (en \geq 50% de células tumorales), sin mutaciones de EGFR, ALK o ROS1, que tengan:

- CPNM localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva;
- CPNM metastásico[20/05/2021].

FDA:

-Primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con alta expresión de PD-L1 (\geq 50%) determinada por un test aprobado por la FDA, que no presenten mutaciones en EGFR, ALK o ROS1, y que sea:

- Localmente avanzado en pacientes no subsidiarios a resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva;
- Metastásico [22/02/2021].

Asimismo, tiene las siguientes indicaciones aprobadas por ambas agencias reguladoras:

-Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a cirugía o radioterapia curativa.

-Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma basocelular cutáneo que han progresado o son intolerantes a un inhibidor de la vía de Hedgehog.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología:

La dosis recomendada es de 350mg de cemiplimab cada 3 semanas.

El tratamiento debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Forma de preparación:

-Revisar el vial previo a la administración. Cemiplimab es una solución de incolora a débilmente amarilla, levemente opalescente, que puede contener trazas de partículas translúcidas o blancas. En caso de que el vial se encuentre traslúcido, o se aprecien partículas extrañas, descartar el vial.

-No agitar el vial.

-Tomar 7 ml del vial (350mg) y transferirlo a una bolsa de infusión intravenosa de cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5% en agua para inyección. Mezclar con cuidado invirtiendo la bolsa, sin agitar. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/mL y 20 mg/mL.

Administración:

Cemiplimab se administra mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de un filtro en línea estéril, apirógeno, con baja unión a proteínas, y con un tamaño de poro de entre 0,2 a 5 micras.

No administrar junto con otros productos medicinales a través de la misma línea de infusión.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:

La eficacia y seguridad de cemiplimab en niños y adolescentes por debajo de los 18 años de edad no ha sido establecida. Sin datos disponibles.

Mayores de 65 años:

No se recomienda ajuste de dosis para los pacientes mayores de 65 años. La exposición al cemiplimab en los ensayos es similar en todos los grupos de edad. Los datos de cemiplimab en monoterapia son limitados en aquellos pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajuste de dosis para cemiplimab en insuficiencia renal. Hay datos limitados acerca de cemiplimab en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 y 29 mL/min).

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cemiplimab no ha sido estudiado en pacientes que presenten insuficiencia hepática grave, por lo que no pueden recomendarse ajustes de dosis.

4.5 Farmacocinética.

La exposición a cemiplimab en estado estacionario es similar a 350 mg Q3W y a 3 mg/kg Q2W. A 350 mg Q3W, las concentraciones medias de cemiplimab en estado estacionario oscilaron entre un C_{\min} de 61 mg/l y una concentración al final de la perfusión (C_{\max}) de 171 mg/l. La exposición en estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 4 meses de tratamiento.

Absorción: Cemiplimab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, presenta una biodisponibilidad del 100%.

Distribución: Cemiplimab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con un volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d_{eq}}$) de 5,3 litros. La mediana de tiempo a la que se alcanza la máxima concentración fue al finalizar la infusión de 30 minutos.

Biotransformación: Dado que cemiplimab es una proteína, no se han llevado a cabo estudios específicos sobre su metabolismo. Lo previsible es que cemiplimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación: El aclaramiento de cemiplimab es lineal en las dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas. El aclaramiento después de la primera dosis es de aproximadamente 0.29 l/día. El aclaramiento total disminuye aproximadamente un 29% con el paso del tiempo, lo que da lugar a un aclaramiento en estado estacionario (Cl_{eq}) de 0,20 l/día; no se consideró que la disminución en el aclaramiento resultara clínicamente relevante. La semivida en el intervalo de administración de la dosis en situación de equilibrio es de 20,3 días.

Linealidad: En los regímenes de dosificación de 1mg/kg a 10 mg/kg cada dos semanas, la farmacocinética de cemiplimab fue lineal y proporcional a la dosis, lo que sugiere saturación de las rutas de metabolismo sistémico.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone tanto del informe EPAR de la EMA (mayo 2021)¹, con la evaluación de la nueva indicación para cemiplimab, como del informe CDER de la FDA (febrero 2021)². En ambos informes solo se recoge un ensayo pivotal fase III para dicha indicación: EMPOWER-Lung 1 (18) (ClinicalTrials: NCT03088540; EudraCT: 2016-004407-31).

¹ Assessment report. LIBTAYO (cemiplimab). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf [consultado 21/02/2024]

² Highlights of prescribing information. LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc). URL https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761097s014lbl.pdf [consultado 21/02/2024].

Se realiza con fecha 23/10/2022 una búsqueda bibliográfica en Medline, Clinicaltrials.org y clinicaltrialsregister.eu, empleando como palabras clave para la búsqueda “cemiplimab”, “lung cancer” y “clinical trial”.

El único ensayo con resultados publicados hasta la fecha es EMPOWER-Lung 1; sin embargo, hay otros 17 ensayos clínicos en curso actualmente con cemiplimab en cáncer de pulmón, todos ellos en combinación con otros fármacos, de los cuales 2 están en fase III, y ambos comparan la eficacia de cemiplimab en monoterapia con la combinación con ipilimumab y/o quimioterapia.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Las variables incluidas en el ensayo clínico pivotal EMPOWER-Lung 1 se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Variables empleadas en el ensayo clínico EMPOWER-Lung 1			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	Tiempo en meses desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo en meses desde la aleatorización hasta la primera fecha documentada de progresión de la enfermedad, avalada por un comité revisor independiente cegado o tiempo hasta la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmada	Intermedia
Variable secundaria	Duración de respuesta	En aquellos pacientes que presenten respuesta objetiva, se define como el tiempo en meses entre el inicio de la respuesta completa o parcial, y la fecha documentada de progresión o muerte.	Intermedia
Variable secundaria	Calidad de vida relacionada con el estado de salud (HRQoL)	Calidad de vida relacionada con el estado de salud, medida empleando las escalas de calidad de vida de la Sociedad Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer EORTC QLQ-C30, y EORTC QLQ-LC13 (esta última es un suplemento modular específico de 13 ítems para el cáncer de pulmón).	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria	Toxicidad	Seguridad del cemiplimab vs. quimioterapia en todos aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5. Resumen de resultados de eficacia: ensayo EMPOWER-Lung 1

Referencia: Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet [Internet]. 2021;397(10274):592–604.* (18)

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 710 pacientes

-Diseño: Ensayo fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

-Grupo activo: cemiplimab 350mg en monoterapia, administrado en forma de infusión intravenosa de 30 minutos, cada 3 semanas hasta la semana 108 o progresión*.

-Grupo control: doblete de platino, escogido a criterio del investigador previo a la aleatorización. Opciones: cisplatino 75mg/m² o carboplatino AUC 5-6mg/mL/min + pemetrexed 500mg/m² o paclitaxel 200mg/m² o gemcitabina 1.250 mg/m², entre 4 y 6 ciclos. Opcionalmente se permitió terapia de mantenimiento con pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días hasta la progresión en aquellos pacientes que habían sido tratados con platino+pemetrexed.

En la enmienda 6 del protocolo, se permitió cruzamiento a los pacientes del grupo de quimioterapia que progresaran para recibir cemiplimab. *A los pacientes del grupo de cemiplimab que progresaran, se les permitió continuar con cemiplimab con la adición de quimioterapia.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥18 años.
- Diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón no microcítico escamoso o no escamoso en estadios IIIB, IIIC o IV, que expresen PD-L1 en al menos un 50% de las células tumorales (determinación realizada en laboratorio central).
 - Estadio IIIB o IIIC: no deben ser candidatos a quimio-radioterapia con intención curativa.
 - Estadio IV: no deben haber recibido tratamiento previo.

Los pacientes que hubieran recibido doblete de platino previamente con intención adyuvante o neoadyuvante fueron elegibles si habían transcurrido más de 6 meses tras completar la QT cuando desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica.

- ECOG de 0 o de 1.
- Adecuada función medular y orgánica.
- Esperanza de vida estimada superior a los 3 meses.
- Presencia de al menos una lesión medible por los criterios RECIST versión 1.1.

-Criterios de exclusión:

- No fumadores, definido como consumo de <100 cigarrillos a lo largo de la vida del paciente.
- Metástasis cerebrales activas o no tratadas.
- Tumores que presenten mutaciones en EGFR, ALK o ROS1.
- Tratamiento previo con idelalisib.
- Receptores de trasplante en órganos y pacientes con otras neoplasias en progresión o que requieran tratamiento.
- Enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada que haya requerido de tratamiento sistémico en los últimos 2 años
- Infección no controlada por los virus de la hepatitis B, C o el VIH, TBC latente o activa.

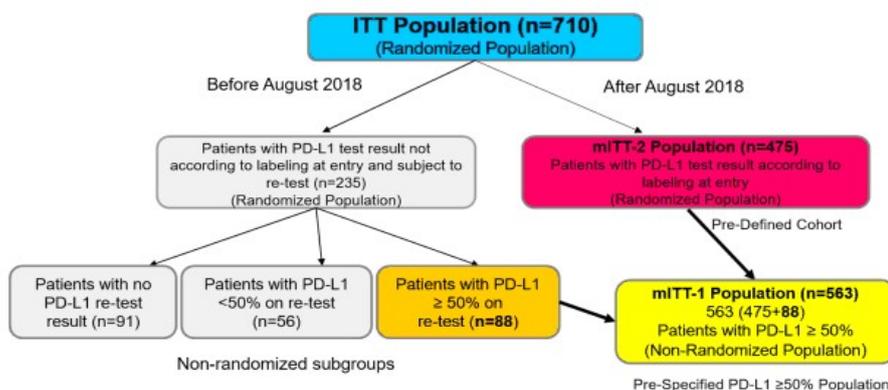
-Pérdidas: 13 pacientes no comenzaron el tratamiento tras haber sido aleatorizados, 1 en el grupo de cemiplimab, y 12 en el grupo de quimioterapia. Otras pérdidas: decisión del paciente (9 en el grupo de cemiplimab vs. 7 en el control), decisión del clínico (5 vs. 5), retirada del consentimiento (8 vs. 9), pérdidas de seguimiento (3 vs. 4).

-Tipo de análisis (Fig. 4): análisis por intención de tratar (ITT) para evaluar las variables de eficacia. Incluye todos los pacientes aleatorizados (N=710). En la evaluación de la seguridad solo se consideraron aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco.

Población por intención de tratar modificada 1 (mITT-1): incluye a todos los pacientes aleatorizados que fueron inscritos según pruebas realizadas después de agosto de 2018, cuyos tumores expresaron PD-L1 en ≥50% de las células tumorales (N = 475), así como a los pacientes que fueron evaluados antes de agosto de 2018, pero cuyas muestras de PD-L1 requirieron volver a ser evaluadas debido a problemas de calidad y, al ser reevaluadas, se confirmó que tenían una expresión de PD-L1 en ≥50% de las células tumorales(N=88). La población de mITT-1 (N=563) fue descrita como la población a utilizar para análisis de sensibilidad para los criterios de valoración principales (SG y SLP).

Población por intención de tratar modificada 2 (mITT-2): incluye a todos los pacientes aleatorizados que fueron evaluados después de agosto de 2018, cuyos tumores expresaron PD-L1 en ≥50% de las células (N=475). La población de mITT-2 se basó en el tratamiento asignado (según la aleatorización).

Fig. 4. Disposición de pacientes según el estado de PD-L1.



Analysis Population, n (%)	Cemiplimab (N=356)	Chemotherapy (N=354)
Full Analysis Population (ITT)	356 (100)	354 (100)
Modified Intent-To-Treat-1 Population (mITT-1)	283 (79.5)	280 (79.1)
Modified Intent-To-Treat-2 Population (mITT-2)	238 (66.9)	237 (66.9)

Figuras extraídas del European Public Assessment Report de la indicación evaluada. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

- **Cálculo de tamaño muestral:** asumiendo una pérdida anual del 10% de los pacientes, se necesitaba una muestra de 700 pacientes, a reclutar en un periodo de 38 meses, para aleatorizar 1:1.

- Supervivencia global: se asume una mediana de la SG de 13 meses en los pacientes tratados con quimioterapia y un HR no proporcional entre ambos grupos, con un HR de 1,05 en los primeros 6 meses y de 0,58 después de 6 meses. Estimándose un total de 476 muertes al final del análisis, el estudio alcanzaba una potencia estadística de un 86% con un valor alfa bilateral de 0,04, y de un 88% en caso de permitir un valor alfa de 0,05.
- Supervivencia libre de progresión: se asume una mediana de SLP de 6,4 meses en los pacientes tratados con quimioterapia, y un HR de 1,3 para los primeros 3 meses y de 0,5 después de 3 meses. Estimándose un total de eventos de 525, el estudio alcanzaba una potencia estadística del 76% asumiendo un valor alfa bilateral de 0,01, y una potencia de un 90% con un alfa de 0,05.

Resultados (procedentes del segundo análisis intermedio para la SG)

Variable evaluada en el estudio	Cemiplimab N (355)	Quimioterapia basada en platino N (342)	HR(IC95%)	P	Diferencia de medias	NNT
SG población con PD-L1≥50%	No alcanzada (IC95% 1,9- no evaluable)	14,2 meses (IC95% 11,2- 17,5)	0,57 (0,44- 0,77)	0,0002	-	-
SG en el total de pacientes	22,1 meses (IC95% 17,7- no evaluable)	14,3 meses (IC95% 11,7- 19,2)	0,68 (0,53- 0,87)	0,0022	7,8 meses	-
SLP en pacientes con PD-L1≥50%	8,2 meses (IC95% 6,1- 8,8)	5,7 meses (IC95% 4,5-6,2)	0,54 (0,43- 0,68)	<0,000 1	2,5 meses	-
SLP Total de pacientes	6,2 meses (IC95% 4,5- 8,3)	5,6 meses (IC95% 4,5-6,1)	0,59 (0,49- 0,72)	<0,000 1	0,6 meses	-
Tasa de respuesta objetiva (TRO) PD-L1≥ 50%	39,6% (IC 95% 33,9- 45,4)	20,1% (IC 95% 15,5-24,8)	OR 2,53 (IC 95% 1,74-3,69)	<0,000 1	RAR 19,5% (IC 95% 12,1-26,9)	6 (IC95% 4-9)
TRO Total de pacientes	36,5% (IC 95% 31,5- 41,8)	20,6% (IC 95% 16,5-25,2)	OR 2,214 (IC 95% 1,582- 3,098)	<0,000 1	RAR 15,9% (IC 95% 9,4-22,4)	7 (IC95% 5-11)
Duración de respuesta PD-L1 ≥ 50%	16,7 meses (IC 95% 12,5- 22,8)	6,0 meses (IC 95% 4,3-6,4)	-	-	10,7 meses	-
Duración de respuesta Total de pacientes	21,0 meses (IC 95% 14,9- no evaluable)	6,0 meses (IC 95% 4,3-6,4)	-	-	15 meses	-

En el protocolo del ensayo se estableció la posibilidad de hacer 5 análisis intermedios. Los resultados presentados en el ensayo pivotal pertenecen al segundo análisis intermedio, realizado al alcanzar el 50% de las muertes estimadas en el cálculo del tamaño muestral.

Al obtener un resultado con la significación preespecificada para ese análisis en la variable principal de SG en población PD-L1≥50%, el ensayo se dio por concluido.

De acuerdo con el protocolo del estudio, se permitió el cruce de un grupo a otro en el caso de progresión.

A partir de la enmienda número 6 del protocolo, a los pacientes del grupo de cemiplimab 350 mg que experimentaran progresión definida según RECIST 1.1, se les permitió continuar el tratamiento con cemiplimab + 4 ciclos de quimioterapia específica según histología hasta que se observara una mayor progresión, siempre que el paciente no hubiera completado el período de tratamiento de 108 semanas y se cumplieran los criterios especificados en el protocolo. Antes de la enmienda 6, un número considerable de pacientes en progresión del grupo de cemiplimab continuaron con cemiplimab -como lo permitía el protocolo- sin agregar quimioterapia.

Un total de 150 (74%) de 203 pacientes que progresaron a quimioterapia recibieron cemiplimab, así como 50 (32%) de 158 pacientes que progresaron a cemiplimab recibieron posteriormente quimioterapia.

De los 710 pacientes que finalmente entraron en el estudio, 563 pacientes (283 en el grupo experimental, y 280 en el grupo control), expresaron PD-L1 en un 50% o más de las células tumorales. Ambos grupos estuvieron bien balanceados y sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la población global. La mediana de seguimiento en estos pacientes fue de 10,8 meses (RIC 7,6-15,8) en el grupo de cemiplimab y de 10,9 meses (RIC 7,8-15,6) en el de quimioterapia. La mediana de SG (fig. 5) no se alcanzó en los pacientes tratados con cemiplimab (IC95% 17,9-no evaluable), mientras que en los tratados con quimioterapia se obtuvo una SG de 14,2 meses (IC95% 11,2-17,5), y un HR de 0,57 (IC95% 0,42-0,77).

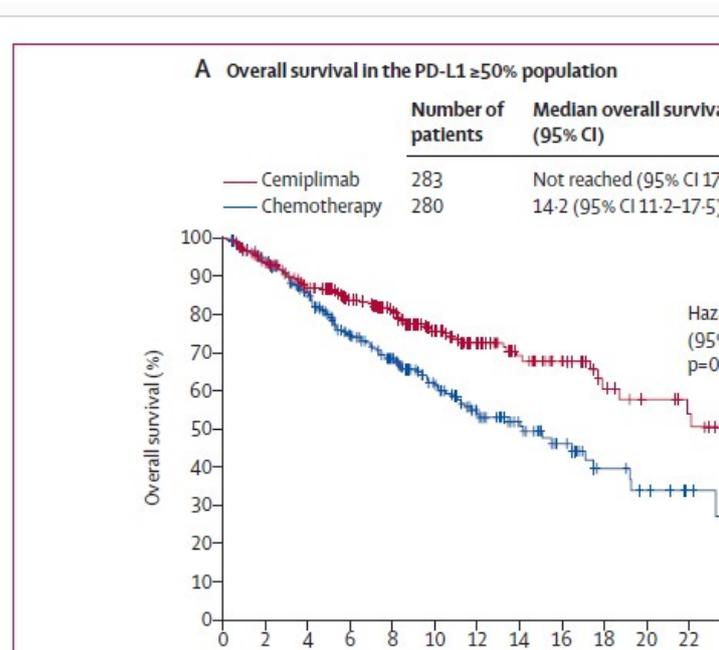


Figura 5. Curva de supervivencia que representa las curvas de Kaplan Meier de supervivencia global para los grupos control y cemiplimab del ensayo EMPOWER-Lung 1(18).

La mediana de SLP, en el grupo de cemiplimab fue de 8,2 meses (IC95%: 6,1-8,8) frente a 5,7 meses (IC95%: 4,5-6,2) en el grupo de quimioterapia (HR 0,54, IC95%: 0,43-0,68; $p < 0,0001$) (fig. 6).

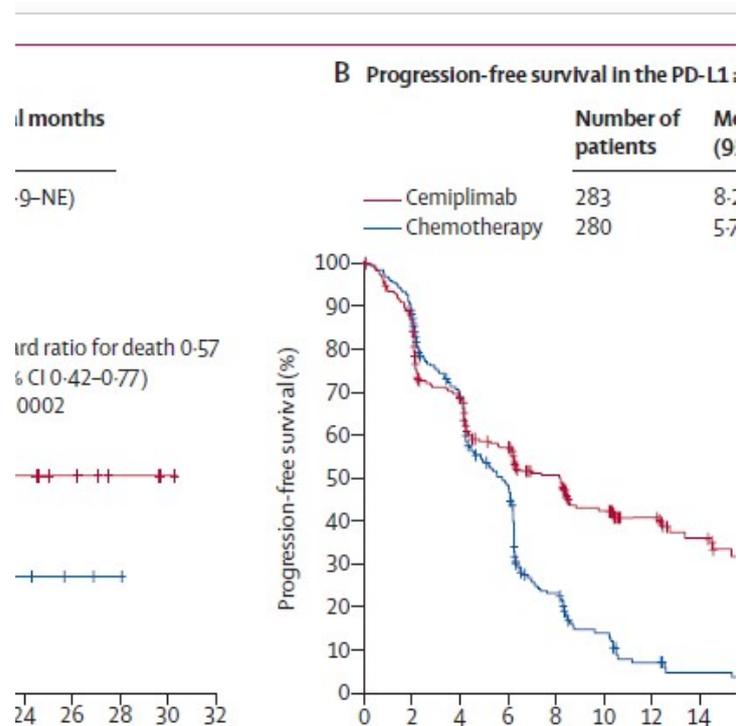


Figura 6. Curva de supervivencia que representa las curvas de Kaplan Meier de SLP para los grupos control y cemiplimab del ensayo EMPOWER-Lung 1(18).

- En el análisis de subgrupos tanto de la SLP, como de la SG (fig. 7), se observa un beneficio homogéneo en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, exceptuando el subgrupo de mujeres en los datos de SG, en el que se observa una interacción dudosa entre los subgrupos. Sin embargo, el número de mujeres incluidas en este ensayo fue muy reducido, y eso puede afectar a la comparabilidad de los grupos según sexo. Esto, junto a la interacción dudosa ya resulta suficiente para rechazar la fiabilidad de esta diferencia, que sería fácilmente atribuible al azar.
- Por otra parte, aunque la posible diferencia por sexos ha sido documentada en otros ensayos clínicos de inmunoterapia(19), la consistencia interna no se confirma, ya que la SLP no presenta interacción. Además, la plausibilidad biológica no es clara. Por tanto, no es aconsejable considerar esta supuesta diferencia en la práctica clínica, y los resultados atribuibles a hombres y mujeres no serían distintos a los observados en toda la población en el global del estudio.

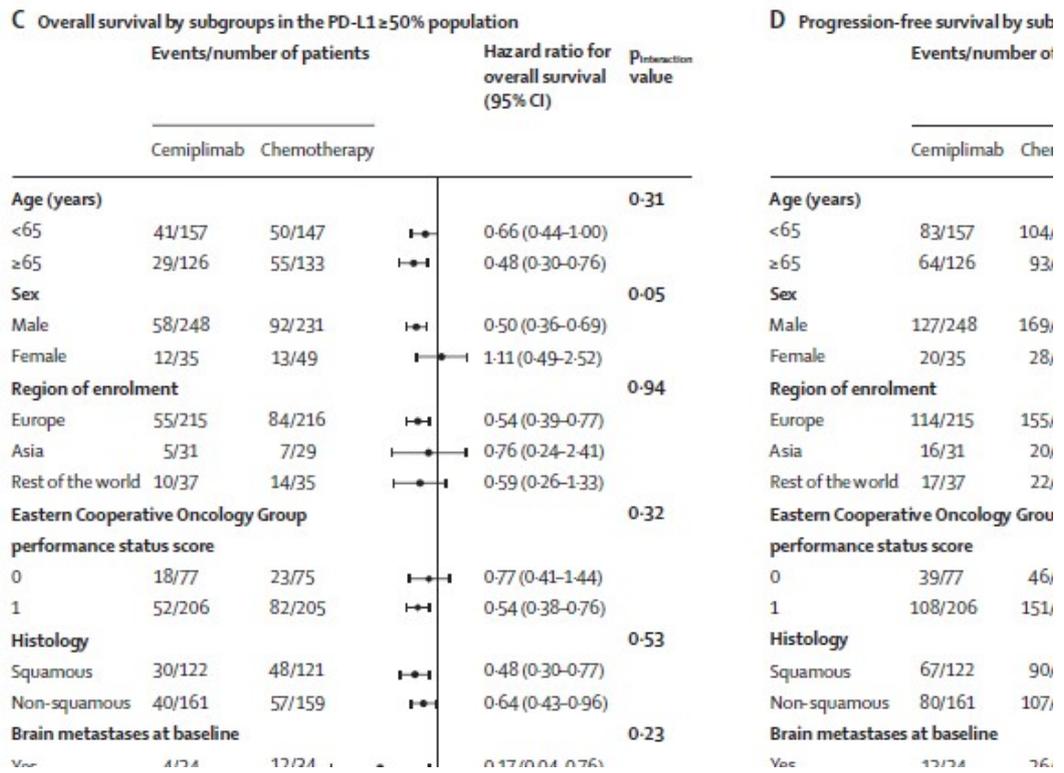


Figura 7. Análisis por subgrupos para la población con expresión PD-L1 ≥ 50% para las covariables principales SG y SLP, de acuerdo con el ensayo EMPOWER-Lung 1 (18).

La duración de respuesta en estos pacientes fue de 16,7 meses (IC95% 12,5-22,8) en los tratados con cemiplimab, y de 6,0 meses (IC95% 4,3-6,5) en el grupo de quimioterapia.

En la población total del estudio, la mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con cemiplimab fue de 13,1 meses (RIC 8,6-20,2), así como la de los pacientes tratados con quimioterapia (RIC 8,7-20,1). La SG fue de 22,1 meses (IC95% 17,7- no evaluable) en el grupo de cemiplimab y de 14,3 meses (IC95% 11,7-19,2), con un HR de 0,68 (IC95% 0,53-0,87; p=0,0022).

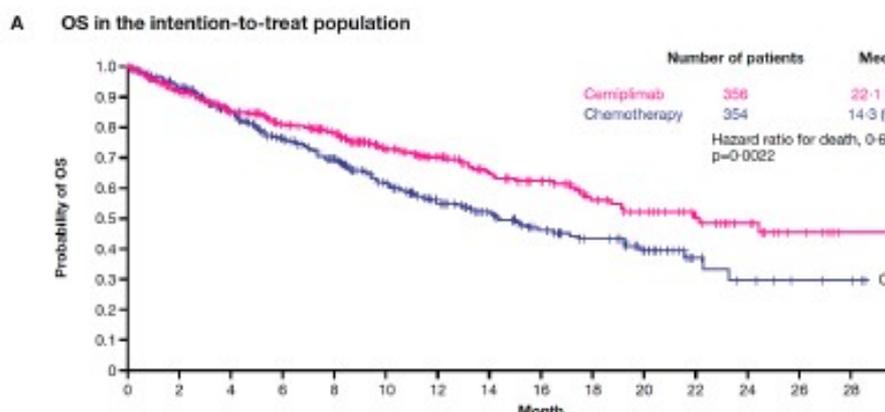


Figura 8. Curva de Kaplan Meier que representa las diferencias entre la supervivencia global de ambos grupos de pacientes, independientemente de su grado de expresión de PD-L1. Ensayo EMPOWER-Lung 1 (18).

En la SLP también se observan diferencias significativas entre ambos grupos (mediana de 6,2 meses [RIC 4,5-8,3] vs 5,6 meses [RIC 4,5-6,1], HR 0,59 [0,49-0,72]; $p < 0.0001$).

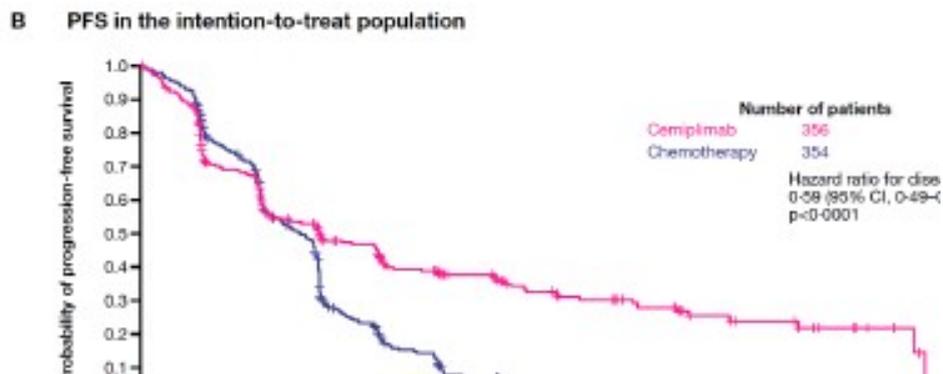


Figura 9. Curva de Kaplan Meier que representa las diferencias entre la supervivencia libre de progresión de ambos grupos de pacientes, independientemente de su grado de expresión de PD-L1. Ensayo EMPOWER-Lung 1 (18).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

-Asignación: aleatoria (1:1). Para asegurar la homogeneidad de los grupos, la aleatorización se realizó estratificando según la histología del tumor (escamoso o no escamoso), y la localización geográfica (Europa, Asia, y resto del mundo). Se utilizó una web intermedia para asegurar la ocultación de la secuencia de aleatorización a los investigadores.

-Análisis por intención de tratar: se realiza análisis por intención de tratar a la hora de evaluar la eficacia en la población total del estudio. Al analizar los eventos adversos, se usa la población que recibió al menos una dosis del fármaco.

Se utilizó un laboratorio central para analizar la expresión de PD-L1. Durante el transcurso del estudio, se observó que las pruebas de PD-L1 de las muestras en el laboratorio central (*NeoGenomics Laboratories*) tenían varios problemas de calidad que daban una puntuación PD-L1 poco fiable. En noviembre de 2018, se inició la transición de las pruebas de PD-L1 a *Q2 Solutions Laboratories*. Según lo recomendado por la FDA, se realizaron nuevas pruebas de las muestras del estudio (para aquellas muestras de pacientes que todavía estaban disponibles). Se descubrieron problemas con las pruebas de PD-L1 cuando se había reclutado a más de la mitad de la población planificada, lo que generó la necesidad de volver a realizar las pruebas a los 235 pacientes aleatorizados en ese momento, pero no se disponía en todos de muestras de tejido (38%) y no todas las muestras analizadas nuevamente resultaron PD-L1 $\geq 50\%$. Como resultado de esto, se crearon dos subpoblaciones adicionales: mITT-1 (n=563) y mITT-2 (n=475), cuyos resultados fueron consistentes con el análisis primario y, por lo tanto, sirvieron como datos de apoyo.

-Seguimiento exhaustivo de los sujetos: Siguiendo las normas CONSORT, se incluye en el estudio un diagrama de flujo recogiendo las pérdidas de pacientes en cada uno de los pasos. Un alto porcentaje de pacientes, aproximadamente el 80%, fueron excluidos (fig. 10). Entre los 2.952 pacientes excluidos que no fueron aleatorizados al no cumplir los criterios de cribado, la razón más común fue la no elegibilidad según el criterio de inclusión 4 (células tumorales que expresan PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales); esto se informó en 2.270 pacientes (76,9%) que no pasaron la prueba de detección.

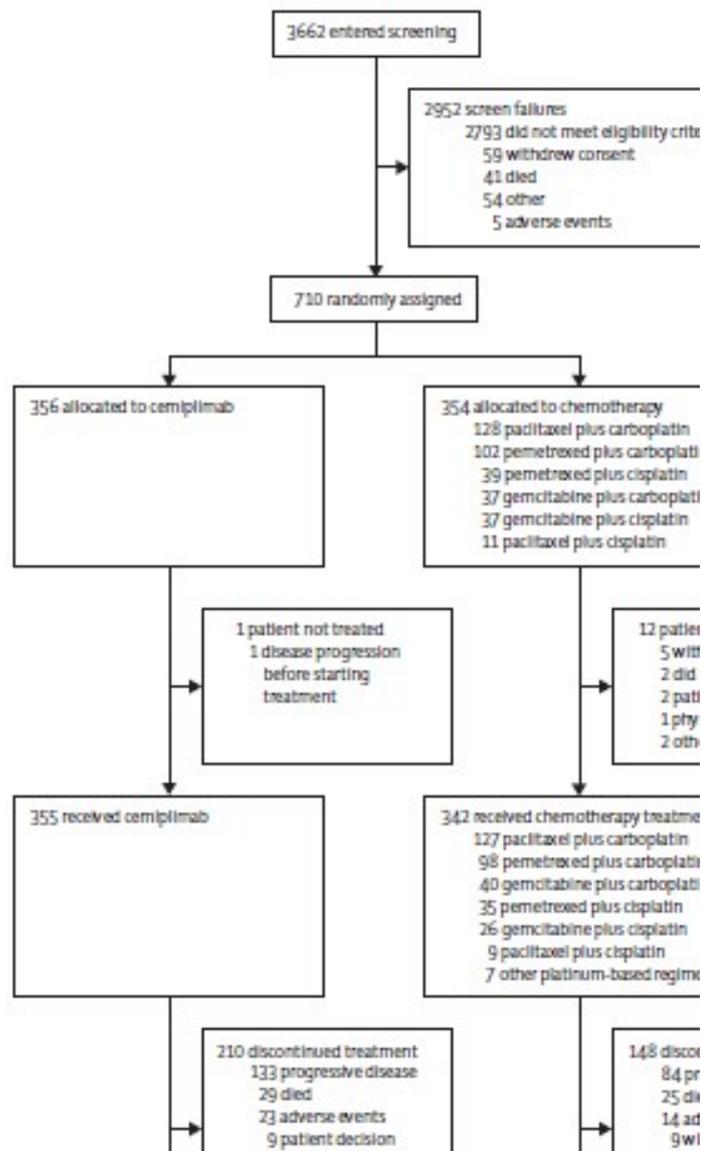


Figura 10. Diagrama de flujo que sigue las pérdidas de los pacientes en el ensayo EMPOWER-Lung 1(18), siguiendo las normas CONSORT.

-Enmascaramiento: el estudio fue abierto, tanto el paciente, como los clínicos e investigadores, eran conscientes del tratamiento que le había correspondido. Para evitar que dicho factor sesgase la evaluación de las variables intermedias, como la SLP o la TRO, la respuesta y progresión fueron evaluadas por parte de un comité independiente cegado. Sin embargo, el hecho de que el estudio sea abierto resta validez a los resultados de calidad de vida, aun siendo ésta una variable de relevancia clínica (final), ya que la evaluación de la calidad de vida reportada por el paciente sí se ve afectada por la falta de cegamiento en el estudio. La falta de enmascaramiento parece reflejarse en el número de pérdidas tras la aleatorización, mucho mayor en el grupo de la quimioterapia (n=12) que en el de cemiplimab (n=1). También puede influir en la detección de efectos adversos con un cierto componente subjetivo, como la fatiga y la astenia.

-Comparabilidad de los grupos: los grupos se encuentran bien balanceados tanto en la población por intención de tratar, como en el grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1. En general, las características iniciales de edad, ECOG, aspectos de la enfermedad y terapia previa relacionada con el cáncer se distribuyeron uniformemente entre los brazos de tratamiento. El 85% de los pacientes eran hombres y la mediana de edad fue de 63 años. Se observó una histología no escamosa en el 56 % de los pacientes y el estadio de la enfermedad en el momento del cribado fue metastásico (estadio IV) en el 84 % de los pacientes. Alrededor del 23% de los pacientes habían recibido algún tratamiento previo, más comúnmente radioterapia, para su enfermedad.

-Mantenimiento de la comparabilidad de los grupos: las medianas de seguimiento en los dos grupos de tratamiento son similares.

-Variables empleadas: tres de ellas son finales y tres intermedias. Las variables principales de SG y SLP medida por un comité independiente se consideran adecuadas. El beneficio en la SG en el grupo de cemiplimab se considera clínicamente relevante, a pesar de ciertas limitaciones/incertidumbres que podrían dificultar la interpretación de los resultados. De los 461 pacientes censurados, el 19% en el grupo de quimioterapia y el 11% en el grupo de cemiplimab retiraron su consentimiento para ser seguidos para la determinación de la supervivencia. El seguimiento es limitado e insuficiente para caracterizar completamente la SG, especialmente cuando se consideran riesgos no proporcionales. Además, se desconoce el efecto en la SG del cruce de grupo de tratamiento, y se observa que después de la fecha límite del 1 de marzo de 2020, se agregó al protocolo la enmienda 9, que permitía que todos los pacientes del grupo de quimioterapia crucen al grupo de cemiplimab, incluso sin haber progresado con la quimioterapia. Este cruzamiento podría tener gran importancia en la SG, con la dificultad adicional de que no se midió la SLP2.

En cuanto a la SLP, las actualizaciones futuras de esta variable no proporcionarán una estimación no sesgada debido que se permitía el cruce de pacientes del grupo de quimioterapia al de cemiplimab antes de la progresión de la enfermedad (enmienda 9 del protocolo).

Los resultados sobre las medidas de calidad de vida se ven afectados por la disminución del tamaño de la muestra y, en consecuencia, por desviaciones estándar muy grandes en los momentos posteriores.

-Otras posibles fuentes de sesgo:

- Cruzamiento: en el diseño del estudio, se estableció la posibilidad de que los pacientes pasaran a ser tratados con el fármaco empleado en el otro grupo del estudio en el caso de progresión. Finalmente, esto supuso que un 74% de los pacientes que progresaron en el brazo de quimioterapia fuesen tratados posteriormente con cemiplimab, y que a un 32% de los pacientes que progresaron en el brazo experimental se le añadiera también quimioterapia al fármaco, lo que puede disminuir la eficacia comparativa a la hora de evaluar la SG. Sin embargo, al ser un recurso empleado en la práctica clínica habitual, no es considerado como sesgo per se.
- Comparador: Aunque el comparador empleado (quimioterapia basada en platino) se consideró adecuado en el momento del estudio, ya no es el estándar de tratamiento en población con alta expresión PD-L1. Pembrolizumab en monoterapia fue aprobado, según los datos del estudio KEYNOTE-024, para su uso en 1ª línea de CPNM metastásico y PD-L1 \geq 50% en diciembre de 2016. En marzo de 2021, el CHMP autorizó la indicación de atezolizumab en una población similar según los resultados del IMpower110, aunque la definición de la expresión PD-L1 se basaba en un test diferente. En estadio metastásico, las guías de práctica clínica actuales recomiendan, en pacientes con alta expresión PD-L1, el tratamiento con algún anticuerpo anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, cemiplimab o

atezolizumab). Por tanto, la elección del comparador del ensayo actualmente no se considera adecuada según la práctica clínica habitual actual. En caso de baja expresión, el comparador sería actualmente quimioterapia más inmunoterapia.

Tabla 6. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	<i>There was no masking of either investigators or patients to treatment allocation.</i>	El estudio no está cegado, en el título y en varios apartados del estudio dejan claro que no se realizó cegamiento en los grupos del estudio y que, tanto los investigadores como los participantes eran conscientes del resultado de la asignación.	Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	<i>There was no masking of either investigators or patients to treatment allocation.</i>	El estudio no está cegado, en el título y en varios apartados del estudio dejan claro que no se realizó cegamiento en los grupos del estudio y que, tanto los investigadores como los participantes eran conscientes del resultado de la asignación.	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado			Alto riesgo
Otros sesgos			
	<i>However, sponsor monitoring revealed that samples from patients tested before August, 2018 were not consistently analysed per assay instructions for use (with omitted or incorrect controls used) and were affected by test instrument failures.</i>	Se tuvo que volver a realizar el test de PD-L1 a las muestras debido a que se obtuvieron resultados inconsistentes entre ellas y hubo que cambiar el test.	Bajo riesgo
	<i>Significant improvements in overall survival and progression-free survival were also observed with cemiplimab in the intention-to-treat population despite a high crossover rate (74%)</i>	Hubo un alto % de cruzamiento entre los dos grupos, lo que podría afectar a la fiabilidad de los resultados de supervivencia global. No obstante, el uso de inmunoterapia en segunda línea si no se ha usado en la primera es la práctica recomendada.	Alto riesgo

A la hora de evaluar la eficacia del fármaco, se ha decidido analizar la misma según la expresión de PD-L1 de los pacientes. En el análisis exploratorio de los datos no sólo se observó una mayor reducción de las lesiones tumorales en aquellos pacientes con mayor expresión de PD-L1, sino también un incremento de la eficacia, tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de progresión a medida que aumenta la expresión de PD-L1 en el tumor. En pacientes con PD-L1 < 50% no se observó beneficio frente al grupo control.

Como se ha mencionado previamente, la calidad de vida en los dos grupos de pacientes fue evaluada como una variable secundaria empleando la escala *Global Health Status/HRQoL*. El hecho de que el estudio sea abierto resta validez a los resultados de calidad de vida, aun siendo ésta una variable de relevancia clínica (final). Sin embargo, en la publicación de los resultados del estudio no se cuantifica, ni se profundiza en la posible diferencia presente entre el grupo de pacientes tratados con cemiplimab con respecto al tratado con quimioterapia basada en platino.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Con respecto a la población seleccionada para el estudio, los criterios de inclusión son adecuados para este tipo de estudio. Sin embargo, es un criterio diferencial con respecto al resto de ensayos clínicos realizados para anti-PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón el hecho de excluir pacientes que no han sido expuestos al tabaco. Hay evidencia de que la exposición al humo de tabaco, siendo

éste mutagénico, hace que el paciente tenga una mayor susceptibilidad a generar mutaciones que finalmente repercuten en una mayor eficacia para este tipo de tratamientos(20,21), por lo que no se podrían extrapolar los resultados obtenidos a pacientes no fumadores.

Asimismo, el ensayo excluye a los pacientes con ECOG de 2 y superior, algo que es habitual en ensayos en oncología, pero que en este caso podría ser relevante, dado que a priori podrían ser un grupo no subsidiario a quimioterapia concomitante con radioterapia en estadio localmente avanzado, que es precisamente la población que se postula como subsidiaria de tratamiento con cemiplimab. Por la misma razón, conviene resaltar la baja proporción de pacientes mayores de 75 años en el estudio, que se encuentran infrarrepresentados.

En el contexto del tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico avanzado e irresecable en pacientes no susceptibles de ser tratados mediante quimioterapia concomitante con radioterapia, el comparador escogido (doblete de quimioterapia basada en platino) era en el momento del diseño del estudio el más adecuado para evaluar la eficacia de cemiplimab, dado que era la opción más empleada en la práctica clínica, y se utilizaba las posologías habituales. Sin embargo, en aquellos pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio metastásico, esta alternativa terapéutica ha quedado relegada a líneas posteriores debido a la aparición de nuevos tratamientos enfocados al uso de diferentes dianas moleculares. En particular, en el caso de alta expresión de PD-L1, que representa a la mayor parte de los pacientes del estudio, desde hace varios años, el tratamiento de elección en primera línea que recogen las GPC es pembrolizumab, por lo que el comparador escogido actualmente no sería adecuado alno representar la práctica clínica habitual en estadio metastásico.

Las variables empleadas en el estudio son las más habituales en los ensayos clínicos de fármacos en el área de oncología, tanto las variables intermedias como las finales, siendo los resultados obtenidos prometedores a pesar de la inmadurez de los datos. La diferencia en la SLP en la población global del estudio, a pesar de ser estadísticamente significativa, no es relevante *per se*, mientras que la diferencia alcanzada en la SG supone aumentar la obtenida en el grupo de quimioterapia en casi 8 meses, lo que supone aproximadamente un 50% más que la obtenida en el otro grupo.

Tabla 7. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Depende	Las pautas y dosis escogidas son las adecuadas tanto para cemiplimab, como para la quimioterapia empleada como comparador. Sin embargo, actualmente, la QT solo sería un comparador adecuado si consideramos al subgrupo de pacientes con enfermedad no metastásica, ya que para pacientes con enfermedad metastásica con PD-L1>50% el estándar de tratamiento ya no es la quimioterapia basada en platino, sino pembrolizumab.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	En una enfermedad como el cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado y metastásico, un aumento de la magnitud obtenida en la mediana de SG es muy relevante.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Sí, se usan las variables empleadas habitualmente para medir la eficacia de tratamientos frente al cáncer.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Sí, dado que representan de forma adecuada a la mayoría de pacientes de cáncer de pulmón. Sin embargo, excluye a los pacientes no fumadores, y a pacientes con ECOG mayor a 1.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Sí, aunque en el caso de pacientes con enfermedad localmente avanzada no metastásica habría que definir claramente qué criterios hacen que el paciente no sea subsidiario del tratamiento de elección en ese estadio, es decir, la QT-RT concomitante.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Dado lo envejecida que se encuentra actualmente la población en los países desarrollados, hay una infrarrepresentación de pacientes mayores de 65 en el estudio, que precisamente serían lo que menos serían subsidiarios a la QT-RT concomitante y, por tanto, más susceptibles a ser tratados con cemiplimab.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El estudio EMPOWER-Lung 1 demuestra una mejoría en la supervivencia global de los pacientes con CPNM en estadios avanzados. Un aumento de la mediana de SG de 8 meses con respecto a la terapia estándar en aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1 hace que deba ser tenido en cuenta a la hora de elegir el tratamiento de elección en este grupo de pacientes.

Con respecto a la SLP, que también fue considerada una variable principal en el estudio, también se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, obteniéndose una diferencia de 0,6 meses en las medianas y un HR 0,59 [0,49-0,72]; $p < 0,0001$. Sin embargo, la magnitud observada no se considera como una diferencia relevante dentro de la práctica clínica habitual. Los últimos datos del estudio EMPOWER-Lung 1, presentados en el congreso de la ESMO 2022, de seguimiento a tres años, confirman que estos datos se siguen manteniendo, con un HR para la SG de 0,63 [0,524-0,768], y un HR para la SLP que mejora ligeramente, situándose en 0,560 [0,470-0,666], a pesar de que la tasa de *crossover* se sitúa ya en un 76%(22).

Cabe resaltar que esta respuesta no va a ser uniforme en todos los grupos, y depende en gran medida de la expresión de PD-L1, este hecho se puede ver explicado revisando la tasa de respuesta estratificada en función de la expresión en el tejido. No obstante, teniendo en cuenta los resultados en SG y la baja fiabilidad de la SLP para la inmunoterapia, con pseudo-progresiones y otros efectos, estos resultados en SLP no le quitan valor a la relevancia clínica de los resultados.

Asimismo, cabe destacar el descenso en la tasa bruta de efectos adversos y la mejora en la calidad de vida reportada por los pacientes. Estos datos cobran especial importancia dado que este fármaco se plantea en un contexto no curativo de la enfermedad, ya que el objetivo terapéutico principal va a ser alargar la vida del paciente manteniendo la mejor calidad de vida posible. Esto, unido a los resultados del estudio, ha hecho que la ESMO asigne a cemiplimab, dentro de un contexto de enfermedad no curativa, una puntuación de 4 sobre 5 en su escala de posible beneficio clínico de las innovaciones terapéuticas (23), lo que indica que aporta un beneficio clínico sustancial.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hay estudios publicados que comparen a cemiplimab de forma directa con otros fármacos de referencia y que permitan definir cuáles de ellos podrían ser sus equivalentes terapéuticos.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Los IPTs publicados tanto de cemiplimab, como de atezolizumab concluyen que para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con alta expresión de PD-L1, pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab en monoterapia deben de ser considerados como alternativas de similar beneficio en primera línea(24–26).

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Debido a los resultados obtenidos en el estudio EMPOWER-Lung 1 (18), se establece como requisito para el uso de cemiplimab tener una alta expresión de PD-L1 en las células tumorales.

Esta prueba se realiza por inmunohistoquímica sobre muestras obtenidas mediante biopsia, a las cuales se les aplican tests comerciales que permiten detectar la proporción de PD-L1 expresado por la superficie de las células tumorales. Asimismo, también va a ser imprescindible realizar un correcto estadiaje de la enfermedad, y determinar la expresión de otras dianas moleculares en la muestra biopsiada, como EGFR o ROS1, de forma que se descarte que el paciente sea subsidiario de tratamientos dirigidos frente a mutaciones *driver*.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y en la Cochrane Library el 25/10/2022, empleándose como palabras clave “cemiplimab”, “lung cancer” y “systematic reviews”. Solo se obtuvo un metaanálisis de la colaboración Cochrane(27), que recogía la evidencia disponible sobre las ventajas que presentaban los inhibidores del punto de control inmunológico en eficacia y seguridad con respecto a la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, no se recoge en el presente informe debido a que no analiza los datos de los inhibidores del punto de control inmunológico por separado, sino que directamente los identifica las distintas opciones disponibles como alternativas terapéuticas equivalentes, y no desarrolla la evidencia disponible para cada uno de ellos.

5.3.b Comparaciones indirectas

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y en la Cochrane Library el 25/10/2022, empleándose como palabras clave “cemiplimab”, “lung cancer” y “meta-analysis”. Se identifican 5 metaanálisis en red. De entre ellos, se descartaron dos por no disponerse del texto completo, y un tercero por no estratificar a los pacientes incluidos en función de su expresión de PD-L1(28). Se seleccionan 2 metaanálisis en red (29)(30), en uno de ellos (29) se realiza un análisis de subgrupos final para identificar, dentro de aquellos pacientes subsidiarios de ser tratados con fármacos inhibidores del punto de control inmunológico en monoterapia en primera línea, las posibles diferencias en eficacia. El otro metaanálisis en red(30), a pesar de que sí que hacía referencia a la diferencia de actividades en función de la expresión de PD-L1, y analizaba los resultados de eficacia en dicho escenario clínico, carecía de análisis de subgrupos.

Criterios de inclusión y exclusión de los ensayos:

- Criterios de inclusión: ensayos clínicos fase III publicados hasta el 1 noviembre 2020, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico seleccionados en función de su expresión de PD-L1, no pretratados para su estadio metastásico, y que reciban un anti PD-L1/PD-1 en monoterapia como primera línea de tratamiento. Para garantizar la homogeneidad, solo se evaluó la eficacia en base a SG y SLP en pacientes con una expresión de PD-L1 \geq 50%. Se incluyeron tanto ensayos clínicos publicados en Pubmed como ensayos clínicos en registro europeo, además de abstracts presentados a diferentes congresos de oncología a nivel internacional.
- Criterios de exclusión: estudios observacionales, editoriales, revisiones, comentarios, y estudios realizados en subgrupos de pacientes de otros estudios pivotaes. Los resultados de los pacientes con PD-L1 > 50% del estudio de cemiplimab se obtienen de un subgrupo de la población total.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo: tratamiento con anti PD-L1/PD-1 (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, durvalumab, o nivolumab) en monoterapia.
- Grupo control: quimioterapia basada en platino.

Objetivos del metaanálisis: evaluar la eficacia de los anti PD-L1 disponibles actualmente como tratamiento en primera línea en monoterapia para pacientes con alta expresión de PD-L1 con enfermedad localmente avanzada o metastásica, así como evaluar estos resultados en función de la carga mutacional.

Resultados: El metaanálisis en red realizado por Majem y colaboradores incluye 6 ensayos clínicos, con 2.111 pacientes, tras realizar un cribado de 79 estudios. No se representa forestplot para el sesgo de publicación debido al bajo número de ensayos incluidos en el análisis.

Características de los estudios incluidos: Cabe destacar que hay importantes diferencias en el diseño de los estudios comparados, principalmente con respecto al cruce de pacientes de entre grupos, permitido solo en el KEYNOTE-024, EMPOWER Lung-1 y CheckMate-026, y no en el resto de los ensayos. Asimismo, en el estudio EMPOWER Lung-1, a diferencia de otros estudios, solo se incluyó a población con historial de consumo de tabaco. No obstante, los autores del NMA no consideraron que este hecho pudiera comprometer los resultados del análisis. Todos los estudios incluyen pacientes con CPNM tanto escamoso como no escamoso, y solo dos de ellos (KEYNOTE-042 y EMPOWER Lung-1) incluyeron pacientes en estadios localmente avanzados. A pesar de que varios de los estudios incluían otros brazos de tratamiento y otros niveles de expresión de PD-L1, solo se consideraron aquellos pacientes que cumplieran los criterios predefinidos.

Tabla 8. Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10(7):1365

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS PARA LAS COMPARACIONES INDIRECTAS					
Variable principal estudiada	Pembrolizumab/QT basada en platino HR (IC 95%)	Cemiplimab/QT basada en platino HR (IC 95%)	Atezolizumab/QT basada en platino HR (IC 95%)	Durvalumab/QT basada en platino HR (IC 95%)	Nivolumab/QT basada en platino HR (IC 95%)
SLP	0,50 (IC 95% 0,37-0,68)	0,54 (IC 95% 0,43-0,68)	0,63 (IC 95% 0,45-0,88)	-	1,07 (IC 95% 0,77-1,29)
SG	0,70 (IC 95% 0,58-0,86)	0,57 (IC 95% 0,42-0,77)	0,59 (IC 95% 0,40-0,89)	0,78 (IC 95% 0,55-1,04)	0,90 (IC 95% 0,63-1,29)
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA					
Se interpretan correctamente SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>					
Cómo se interpretaron:					
Se discutió la heterogeneidad SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>					
Se realizó análisis de sensibilidad (re-análisis cambiando datos de partida de la comparación) SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>					
Otros comentarios:					
Está justificada la comparación indirecta: SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>					
Realizada por: Laboratorio fabricante <input checked="" type="checkbox"/> Patrocinada por laboratorio <input type="checkbox"/> Organismo independiente <input type="checkbox"/>					
Nombre: Roche					

Tabla 9. Tabla de resultados de comparaciones indirectas:
Referencia: Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10(7):1365.(20)

COMPARACIONES DE ECAS					
CI NO AJUSTADA <input type="checkbox"/>		METANÁLISIS DE REDES DE TRATAMIENTOS <input checked="" type="checkbox"/>			
CI AJUSTADA <input type="checkbox"/>					
Medicamento A: Pembrolizumab					
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención A	Control	Variable principal	Características basales de los pacientes	Duración del estudio
KEYNOTE-24 ECA, fase III multicéntrico, n=305	Pembrolizumab	Quimioterapia basada en platino	SG SLP	Pembrolizumab: edad media 64,5 (IC95% 33-90), 59,7% varones, 35,1% ECOG 0, 96,8% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 66,0 (IC95% 38-85), 62,9% varones, 35,1% ECOG 0, 87,4% exposición previa tabaco	25,2 meses (RIC 20,4-33,7)
KEYNOTE-42 ECA, fase III, multicéntrico, n=599	Pembrolizumab	Quimioterapia basada en platino	SG	Pembrolizumab: edad media 63,0 (IC95% 56,0-68,0), 69% varones, 32% ECOG 0, 79% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 64,0 (IC95% 57-69), 70% varones, 30% ECOG 0, 78% exposición previa tabaco	12,8 meses (RIC 6,0-20,0)
Medicamento B: Cemiplimab					
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención B (N)	Control(N)	Variable principal	Características basales de los pacientes	Duración del estudio
EMPOWER Lung-01 ECA, fase III, multicéntrico, n=563	Cemiplimab	Quimioterapia basada en platino	SLP SG	Cemiplimab: edad media 63,0años (IC95% 58,0-69,0), 88% varones, 27% ECOG 0, 100% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 63,0años (IC95% 58-69), 88% varones, 27% ECOG 0, 100% exposición previa tabaco	10,8 meses (RIC 7,6-15,8)
Medicamento C: Atezolizumab					
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención B (N)	Control(N)	Variable principal	Características de los pacientes	Duración del estudio
IMpower110 ECA, fase III multicéntrico, n=205	Atezolizumab	Quimioterapia basada en platino	SG	Atezolizumab: edad media 63años (IC95% 33-79), 73,8% varones, 32,7% ECOG 0, 92,6% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 66 años(IC95% 33-87), 65,3% varones, 38,8% ECOG 0, 84,7% exposición previa tabaco	15,7 meses (RIC 0-35)
Medicamento D: Durvalumab					
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención B (N)	Control(N)	Variable principal	Características de los pacientes	Duración del estudio
MYSTIC ECA, fase III multicéntrico, n=225	Durvalumab	Quimioterapia basada en platino	SLP SG	Durvalumab: edad media 64 años (IC95% 32-84), 69,3% varones, 35,0% ECOG 0, 85,3% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 64,5años (IC95% 35-85), 65,4% varones, 43,2% ECOG 0, 87% exposición previa tabaco	SG 30,2 meses (RIC 0,3-37,2) SLP 10,6 meses (RIC 0-18)
Medicamento E: Nivolumab					
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención B (N)	Control(N)	Variable principal	Características de los pacientes	Duración del estudio

CheckMate-026 ECA, fase III multicéntrico, n=204	Nivolumab	Quimioterapia basada en platino	en SLP	Nivolumab: edad media 63años (IC95% 32-89), 67,8% varones, 31,3% ECOG 0, 89,6% con exposición previa al tabaco. Quimioterapia: edad media 64,0 años(IC95% 29-87), 55,7% varones, 36,3% ECOG 0, 88,7% exposición previa tabaco	13,5 meses
Medicamentos	Pembrolizumab	Cemiplimab	Atezolizumab	Durvalumab	Nivolumab
Nº de ensayos	2	1	1	1	1
Nº de comparadores	1	1	1	1	1
COMPARACIÓN DIRECTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>					
MÉTODOS USADOS PARA REALIZAR LA COMPARACIÓN INDIRECTA					
Bucher <input checked="" type="checkbox"/> Bayesiano <input type="checkbox"/> Frecuentista <input type="checkbox"/> No especificado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> _____ ¿Se especifica si se ajusta el sesgo? <input type="checkbox"/> SÍ <input checked="" type="checkbox"/> ENO SÉ <input type="checkbox"/> NO					

Resultados de eficacia:

-SLP: no se incluye a durvalumab en la comparación de esta variable dado que el estudio MYSTIC no incluye resultados de SLP. Los valores de SLP obtenidos son muy diferentes según el estudio, presentándose una alta heterogeneidad ($I^2=81,82\%$) entre ellos, pero alcanzándose una diferencia estadísticamente significativa que favorece al tratamiento con anti PD-L1 (HR=0,69, [IC95% 0,61-0,78], $p<0,0001$).

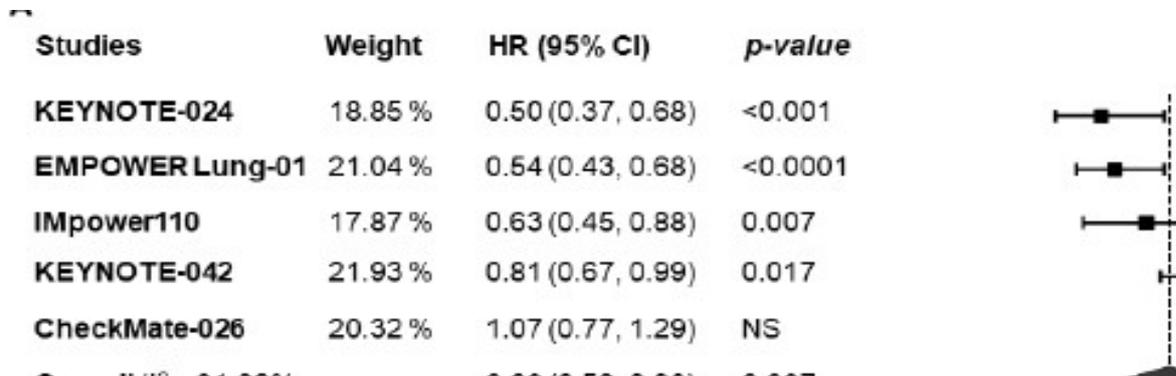


Figura 11. Diagrama comparativo de los resultados en la SLP en el tratamiento de CPNM en monoterapia de los distintos ensayos incluidos en el metaanálisis(29) para pembrolizumab (KEYNOTE-024 y 042), cemiplimab (EMPOWER Lung-01), atezolizumab (IMpower110) y nivolumab (CheckMate-026).

En el metaanálisis en red de la variable SLP se tratan por separado los dos estudios de pembrolizumab dado que presentan una heterogeneidad significativa. En los resultados, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos con pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab con respecto a los obtenidos con nivolumab, a favor de los primeros. Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab.

	Pembrolizumab (KEYNOTE-024)	Cemiplimab	Atezolizumab
Cemiplimab	0.93 (0.63–1.36) <i>p</i> = 0.621		
Atezolizumab	0.79 (0.50–1.26) <i>p</i> = 0.317	0.86 (0.57–1.29) <i>p</i> = 0.457	
Pembrolizumab KEYNOTE-042	0.62 (0.43–0.89) <i>p</i> = 0.009	0.67 (0.49–0.90) <i>p</i> = 0.008	0.78 (0.53–1.15) <i>p</i> = 0.204
Nivolumab	0.47 (0.31–0.70) <i>p</i> = 0.000	0.50 (0.36–0.71) <i>p</i> = 0.001	0.59 (0.39–0.90) <i>p</i> = 0.014

Figura 12. Tabla cruzada que resume los resultados obtenidos de comparar la eficacia en el aumento de la SLP de los distintos fármacos incluidos en el metaanálisis(29) a partir del método de Bucher de comparaciones indirectas.

-SG: hay una mayor homogeneidad en los resultados del estudio ($I^2=0\%$), lo que contrasta con la heterogeneidad observada en los resultados de la SLP. También se refleja una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR=0,69, [IC95% 0,52-0,90], $p=0,007$) con el tratamiento con anti PD-L1/PD-1 frente a la QT con platino.

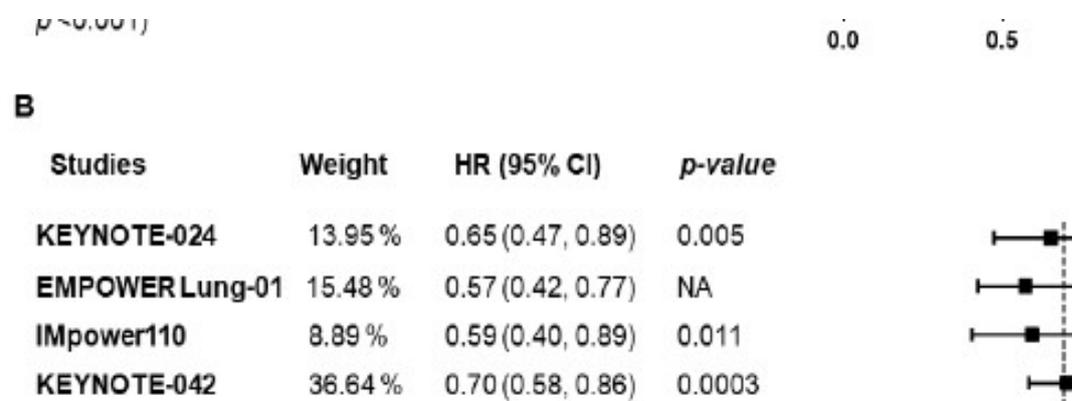


Figura 13. Diagrama comparativo de los resultados en la SG en el tratamiento de CPNM en monoterapia de los distintos ensayos incluidos en el metaanálisis(29) para pembrolizumab (KEYNOTE-024 y 042), cemiplimab (EMPOWER Lung-01), atezolizumab (IMpower110), durvalumab (MYSTIC), y nivolumab (CheckMate-026).

Con respecto al metaanálisis de SG, se agruparon los resultados de los dos ensayos KEYNOTE dado que no se identificó heterogeneidad entre los mismos. En los resultados no se alcanzó la significación estadística a la hora de determinar cuál de los fármacos era mejor alternativa.

Table 3. Network meta-analysis: OS (HR, 95% CI and p-values are shown).

	Cemiplimab	Atezolizumab	Pembrolizumab (KN-024/KN-042)
Atezolizumab	0.97 (0.58–1.60) p = 0.893		
Pembrolizumab (KN-024/KN-042)	0.84 (0.59–1.19) p = 0.319	0.87 (0.58–1.29) p = 0.483	
Durvalumab	0.75 (0.48–1.16) p = 0.199	0.78 (0.47–1.29) p = 0.331	0.90 (0.63–1.30) p = 0.578
Nivolumab	0.63 (0.40–1.01)	0.66 (0.38–1.12)	0.76 (0.51–1.12)

Figura 14. Tabla cruzada que resume los resultados obtenidos de comparar la eficacia en el aumento de la SG de los distintos fármacos incluidos en el metaanálisis(29) a partir del método de Bucher de comparaciones indirectas.

Análisis de subgrupos

Se presenta también un análisis de subgrupos que estratifica los resultados obtenidos de forma global en todos los estudios, viéndose de forma global un beneficio en el uso de anti PD-L1 vs quimioterapia, salvo en el subgrupo de mujeres (HR=0,809, [IC95% 0,605-1,083], p=0,155), de pacientes asiáticos (HR=0,578, [IC95% 0,313-1,065], p=0,079), y de no fumadores (HR=1,181, [IC95% 0,770-1,808], p=0,446).

Target groups	HR	(95 % CI)*	p-value	
Women	0.809	(0.605, 1.083)	0.155	
Men	0.624	(0.512, 0.762)	<0.001	
Age <65	0.715	(0.573, 0.902)	0.005	
Age ≥65	0.605	(0.475, 0.771)	<0.001	
Asian	0.578	(0.313, 1.065)	0.079	
Non-Asian	0.660	(0.549, 0.793)	<0.001	
ECOG-PS 0	0.680	(0.562, 0.824)	<0.001	
ECOG-PS 1	0.595	(0.434, 0.816)	0.001	
Never-smoker	1.181	(0.770, 1.808)	0.446	
Current/former smoker	0.623	(0.469, 0.828)	0.001	
Squamous	0.498	(0.370, 0.670)	<0.001	
Non-squamous	0.671	(0.516, 0.872)	0.003	
Stage IV	0.687	(0.585, 0.808)	<0.001	

Figura 15. Análisis de subgrupos que agrupa los resultados obtenidos en SG en todos los estudios incluidos en el metaanálisis(29) de fármacos anti PD-1/PD-L1 en el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico.

Tras analizar la distribución de la SG por subgrupos de pacientes, se observa una posible interacción en las categorías de sexo, exposición previa al tabaco y estadio de la enfermedad.

- **Sexo:** la interacción obtenida para esta pareja de subgrupos no es estadísticamente significativa ($p=0,1315$). A pesar de que hay un metaanálisis que incluye diversas situaciones clínicas y apunta a que hay una diferencia de eficacia entre hombres y en mujeres(19), no ofrece ninguna explicación que haga a esta diferencia plausible a nivel biológico. Teniendo todo esto en cuenta, la supuesta diferencia no presenta fiabilidad para ser considerada en la práctica clínica.
- **Tabaco:** hay una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre aquellos pacientes que han estado expuestos al tabaco, y aquellos que nunca han fumado, obteniéndose una $p=0,0145$. Este hecho ya ha sido observado en varias publicaciones, incluyendo metaanálisis (20,21), y se establecen como posibles hipótesis tanto la existencia de una menor carga mutacional en aquellos pacientes que no han sido expuestos al humo del tabaco como el hecho de que el humo del tabaco contribuya al paso de células epidermoides a mesenquimales, con el consiguiente potencial mutagénico que esto representa. Dada la plausibilidad biológica y a la consistencia demostrada tras revisar los datos de eficacia en las poblaciones no fumadoras incluidas en los estudios, resumidos en la tabla 5.3.b.2, se establece dicha interacción como probable. Unido a la falta de eficacia demostrada en el subgrupo de no fumadores, permite que se ponga en entredicho la utilidad de los inhibidores del punto de control inmunológico en monoterapia en este tipo de pacientes.

Por el contrario, las combinaciones de estos fármacos con quimioterapia no muestran diferencias de eficacia según el tabaquismo previo(31). Por tanto, en pacientes que previamente no han fumado nunca –población reducida en esta situación clínica-, el uso de quimioterapia añadida a la inmunoterapia presenta una evidencia de eficacia con menor incertidumbre.

ESTUDIO	Nº pacientes no fumadores QT	% que representan del total QT	Nº pacientes no fumadores ICI	% que representan del total ICI	Total pacientes estudio	HR	IC
KEYNOTE 024	19	12,6	5	3,2	305	0,9	0,11-7,59
KEYNOTE 042	67	22	64	21	599	1,10	0,69-1,75
IMPOWER110	15	15,3	9	8,4	205	1,83	0,63-5,31
MYSTIC (PD-L1>20%)	21	13	24	14,7	325	0,60	0,31-1,18
CHECKMATE-026 (PD-L1>5%)	24	11,3	22	10,4	423	1,09	0,5-2,23

- **Estadio:** al estratificar a los pacientes según el estadio en el que se encuentran, se observa un mayor beneficio en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada, obteniéndose una interacción entre ambos grupos significativa ($p=0,0444$). Este grupo de pacientes solo está representado en dos de los ECA, en un porcentaje menor al metastásico, y sin observarse unos resultados homogéneos en los estudios. Sin embargo, existe una cierta plausibilidad biológica en el hecho de que aquellos pacientes que aún no presentan metástasis van a tener un mejor estado basal y que, por tanto, van a responder mejor a cualquier tratamiento, pero no existe bibliografía que lo avale. Por tanto, se interpreta esta interacción como posible, sin que haya repercusión clínica.

Con respecto a la aplicabilidad y validez interna del metaanálisis, se ha estudiado empleando las tablas de las secciones 5.2.b.1.2. y la 5.2.b.1.3. del presente informe, de las cuales cabe destacar varios aspectos. A la hora de evaluar las características de los ensayos incluidos en el metaanálisis en red se cometen varias imprecisiones. Los datos incluidos de atezolizumab pertenecen a uno de los ensayos intermedios, estando ya disponibles los datos del análisis final. Sin embargo, esto estaría justificado porque dichos resultados aún no habían sido publicados en

revistas científicas en el momento de realización del NMA, a pesar de estar ya disponibles en el EPAR. Asimismo, refiere que el único ensayo que incluye pacientes en estadio localmente avanzado no metastásico es el KEYNOTE-042, a pesar de que también el EMPOWER-Lung 1 incluye a este tipo de pacientes.

Es muy importante señalar, a la hora de interpretar el metaanálisis, que emplea ensayos con una alta heterogeneidad en aspectos de importancia, como criterios diferentes a la hora de determinar qué porcentaje de PD-L1 es considerado alta expresión, poblaciones con características basales muy distintas, y comparación de variables que no en todos los ensayos son finales, ni están definidos por igual como variables principales o secundarias, sino que varía según el ensayo al que nos estemos refiriendo.

Tabla 11. CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
- ¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta?	SI	Dado que en todos los ensayos se utiliza como comparador el <i>gold standard</i> hasta la fecha, que es la QT basada en platino, es posible realizar una comparación indirecta entre ellos
- ¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?	SI	Se reflejan los criterios de inclusión y de exclusión a la hora de la selección de los estudios
- ¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia?	NO	Se comentan algunos posibles sesgos, pero no cómo se podría minimizar su influencia sobre los resultados del estudio, ni hay una redacción y evaluación de los mismos de forma sistemática.
- ¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos?	SI	
- ¿Existe concordancia de los resultados?	SI	
- Si existe una comparación directa ¿se observa consistencia en los resultados?	SI/No	Se observa consistencia en el caso de la SLP, pero no en la SG
- Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras?	SI	
- Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		-

Tabla 12 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	La QT del grupo control presente en todos los pivotaes era el <i>gold standard</i> en nuestro medio en el momento en el que se realizaron los estudios.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Sí, ya que permitiría declarar a pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab como alternativas terapéuticas equivalentes.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	SLP y SG son las variables más empleadas en todos los estudios de medicamentos en oncología
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)	NO	-Bajo % de personas de mayor edad. -Cemiplimab no incluye a no fumadores. -No todos los ensayos contemplan la posibilidad de <i>crossover</i> tras progresión.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Al menos, no hasta que salga la resolución de financiación
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		-

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Tras revisar el metaanálisis anterior, y ante la ausencia de comparaciones directas, se decidió realizar una comparación indirecta ajustada para evaluarla eficacia de cemiplimab en pacientes con alta expresión de PD-L1 con respecto a la demostrada por el resto de anti PD-L1/PD-1 en dicha indicación. Los fármacos seleccionados para realizar dicha comparación indirecta fueron pembrolizumab y atezolizumab. No se incluyeron los ensayos de nivolumab(32) y durvalumab(33) debido al hecho de que no se disponen en los ensayos de los datos de eficacia para la población con un porcentaje de expresión de PD-L1>50%, por lo que no podrían compararse las poblaciones.

Los datos de eficacia de los tres fármacos considerados en dicha población se resumen a continuación en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. EFICACIA EN SLP		
FÁRMACO (SLP)	Análisis intermedio	Análisis definitivo
Pembrolizumab KEYNOTE-024	Mediana: 6,0 (IC95% 4,2-6,2) vs 10,3 (6,7-no evaluable) meses HR 0,50 (0,37-0,68) p<0,001	No evaluado
Pembrolizumab KEYNOTE-042	Mediana: 6,4 (IC95% 6,2-7,2) vs 6,5 (5,9-8,5) meses HR 0,83 (0,69-1,00) p=0,026	No evaluada en análisis posteriores
Atezolizumab	Mediana: 5,0 (IC95% 4,2-5,7) vs 8,1 (6,8-11,0) meses HR 0,63 (0,40-0,89)	Mediana: 5,0 (IC95% 4,2-5,7) vs 8,2 (6,8-11,4) meses HR 0,59 (0,40-0,89)
Cemiplimab	Mediana: 5,7 (IC95% 4,5-6,2) vs 8,2 (6,1-8,8) meses HR 0,54 (0,43-0,68) p<0,001	

Tabla 14. EFICACIA EN SG		
FÁRMACO (SG)	Análisis intermedio	Análisis definitivo
Pembrolizumab KEYNOTE-024	No alcanzada la mediana en ninguno de los grupos.	Mediana: 14,2 (IC95% 9,8-19,0) vs 30,0 (18,3-no evaluable) meses HR 0,63 (0,47-0,86) p=0,01
Pembrolizumab KEYNOTE-042	Mediana: 12,2 (IC95% 10,4-14,6) vs 20,0 (15,9-24,2) meses HR 0,70 (0,58-0,86) p=0,0003	Mediana: 12,2 (IC95% 10,4-14,6) vs 20,0 (15,9-24,2) meses HR 0,70 (0,58-0,84) p=0,0001
Atezolizumab	Mediana: 13,1 (IC95% 7,4-16,5) vs 20,2 (16,5-no evaluable) meses HR 0,59 (0,40-0,89) p=0,01	Mediana: 14,7 (IC95% 7,4-17,7) vs 20,2 (17,2-27,9) meses HR 0,76 (0,54-1,09) p=0,13
Cemiplimab	Mediana: 14,2 (IC95% 11,2-17,5) vs no alcanzada (17,9-no evaluable) meses HR 0,57 (0,42-0,77) p=0,0002	

A la hora de seleccionar la población a comparar, en los tres ensayos se emplearon los resultados obtenidos solo en la subpoblación de pacientes que han estado expuestos al tabaco, ya sea en el pasado o en la actualidad, dado que en el ensayo pivotal EMPOWER-Lung 1 se excluyó a los no fumadores, y en esta población se ha observado de forma consistente una menor eficacia de los anti PD-L1, por lo que se podría sobreestimar el efecto de cemiplimab con respecto al de los otros dos fármacos.

Las comparaciones indirectas ajustadas fueron realizadas empleando el método de Bucher.

- **Pembrolizumab:** en la actualidad está incluido en las guías como primera línea en monoterapia para el tratamiento de pacientes naïve con CPNM metastásico con expresión de PD-L1>50% que no presenten ninguna mutación *driver*. A la hora de realizar la comparación indirecta, se ha optado por comparar por separado los resultados obtenidos en los ensayos KEYNOTE-024 y 042, dado que ambos estudios no presentan el mismo diseño, ni criterios de inclusión, en el 024 se incluyeron solo pacientes con enfermedad metastásica, y en el 042 también se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada. Esto hace que los resultados de ambos no sean comparables.
- **KEYNOTE-024** (11,12): ensayo clínico aleatorizado fase III, que evalúa la eficacia de pembrolizumab con respecto a la quimioterapia basada en platino en el tratamiento del CPNM metastásico. Inicialmente este estudio solo tenía como variable principal a la SLP, pero debido a los buenos resultados observados en la SG, ésta pasó a ser también variable principal tras modificar el protocolo del estudio. Cabe destacar las diferencias entre las medianas de seguimiento de ambos estudios, siendo de 25,2 meses (RIC 20,4-33,7) en el estudio de pembrolizumab y de 10,8 meses (RIC 7,6-15,8) en el de cemiplimab, lo que es justificable dado que los resultados empleados del EMPOWER-Lung 1 pertenecen a un análisis intermedio.

Con respecto a los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con exposición previa o actual al tabaco, éstos no difieren en gran medida de los obtenidos en la población general, ni en la SLP (HR=0,51, [IC95% 0,38-0,70], p<0,001 vs HR 0,50 [0,37-0,68] p<0,001) ni en la SG (HR=0,63, [IC95% 0,46-0,87], p=0,005 vs HR 0,63 (0,47-0,86) p=0,01).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de la comparación indirecta de elaboración propia entre pembrolizumab y cemiplimab.

Tabla 15.COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009) entre CEMIPLIMAB y PEMBROLIZUMAB (KEYNOTE-024)				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	HR (IC 95%)	p
EMPOWER-Lung 1(18)				
SG Cemiplimab vs QT basada en platino	70/283	105/280	0,57 (0,42-0,77)	0,0002
SLP Cemiplimab vs QT basada en platino	147/283	197/280	0,54 (0,43-0,68)	<0,001
KEYNOTE-024(11,12)				
SG Pembrolizumab vs QT basada en platino	No disponible/149	No disponible/132	0,63 (0,46-0,87)	0,005
SLP Pembrolizumab vs QT basada en platino	No disponible/149	No disponible/132	0,51 (0,38-0,70)	<0,001

Comparación indirecta ajustada		
	HR (IC 95%)	P
SG Cemiplimab vs pembrolizumab	0,90 (0,58-1,40)	0,6555
SLP Cemiplimab vs pembrolizumab	1,06 (0,72-1,55)	0,7692

Dados los valores obtenidos tanto para la SG como para la SLP, no podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos con ambos fármacos, ya que en ambas variables su intervalo de confianza contiene al valor neutro, además de que el valor de la p es mayor a 0.05.

- **KEYNOTE-042**(34); al igual que el KEYNOTE-024, también se trata de un ensayo fase III abierto, multicéntrico y aleatorizado, que evalúa la eficacia de pembrolizumab con respecto al uso de quimioterapia basada en platino. La diferencia principal con su homólogo radica en la inclusión de pacientes con CPNM localmente avanzado, pero no metastásico. Asimismo, también presenta una menor mediana de seguimiento (12,8 meses [RIC 6,0-20,0]), más próxima a la del EMPOWER-Lung 1 (10,8 meses [RIC 7,6-15,8]).

En este caso, y debido a la ausencia de datos para la SLP en el subgrupo de fumadores, solo se realizó una comparación indirecta ajustada entre los datos de supervivencia global de los dos fármacos. La HR de la SG en el subgrupo de fumadores es muy similar a la obtenida en el KEYNOTE-024 (HR 0,62 [IC95% 0,49-0,79], p<0,0001), pero diferente a la alcanzada en la población global del estudio (HR 0,70 [0,58-0,84] p=0,0001), lo que podría explicarse por la presencia de un mayor porcentaje de no fumadores en este estudio.

En la tabla 16 se presentan los resultados de la comparación indirecta entre ambos fármacos.

Tabla 16. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009) entre CEMIPLIMAB y PEMBROLIZUMAB (KEYNOTE-042)				
	Eventos grupo experimental / N° de pacientes (n1/N)	Eventos grupo control / N° de pacientes (n2/N)	HR (IC 95%)	P
EMPOWER-Lung 1 (18)				
SG Cemiplimab vs QT basada en platino	70/283	105/280	0,57 (0,42-0,77)	0,0002
KEYNOTE-042 (34)				
SG Pembrolizumab vs QT basada en platino	No disponible/235	No disponible/233	0,62 (0,49-0,79)	<0,0001
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)		P	
SG Cemiplimab vs pembrolizumab	0,92 (0,63-1,35)		0,6693	

La diferencia observada en el HR (HR 0,92 [IC95% 0,63-1,35], p=0,6693) no es estadísticamente significativa, dado que el intervalo de confianza contiene al valor neutro, además de que el valor de p obtenido es mayor a 0,05.

- **Atezolizumab:** para la comparación indirecta ajustada de cemiplimab con atezolizumab se emplearon los resultados de eficacia provenientes del ensayo pivotal de atezolizumab, el IMpower110 (14). A pesar de disponerse de datos más recientes, recogidos en el EPAR de atezolizumab, se han empleado los datos publicados del análisis intermedio debido a que

son los únicos que desglosan por subgrupos los resultados de eficacia obtenidos en el ensayo, y que permiten utilizar solo los que corresponden a pacientes expuestos al tabaco. Debido a que no se presentaban datos de SLP desglosados por subgrupos, esta variable no fue incluida en la comparación indirecta.

En la tabla 17 se resumen los resultados de SG obtenidos al realizar la comparación indirecta ajustada en el subgrupo de pacientes expuestos a tabaco del ensayo IMpower110 y los pacientes del EMPOWER-Lung 1.

Tabla 17. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009) entre CEMIPILIMAB y ATEZOLIZUMAB				
	Eventos grupo experimental / N° de pacientes (n1/N)	Eventos grupo control / N° de pacientes (n2/N)	HR (IC 95%)	P
EMPOWER-Lung 1 (18)				
SG Cemiplimab vs QT basada en platino	70/283	105/280	0,57 (0,42-0,77)	0,0002
Impower110(14)				
SG Atezolizumab vs QT basada en platino	No disponible/98	No disponible/83	0,53 (0,34-0,83)	0,005
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)		P	
SG Cemiplimab vs atezolizumab	1,08 (0,63-1,84)		0,7915	

El HR obtenido en la comparación es de 1,08 (IC95% 0,63-1,84, p=0,7915), por lo que no se puede considerar que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos, dado que el intervalo de confianza contiene el valor neutro, y el valor p es mayor a 0,05.

Comparación indirecta de fármacos y evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Para determinar cuáles de los fármacos comparados pueden ser considerados como alternativas terapéuticas equivalentes, se optó por tomar como valor delta el que delimita los valores de HR comprendidos entre 0,65 y 1,53. A pesar de que los ensayos clínicos realizados con anti PD-1/PD-L1 toman como criterio de superioridad la obtención de valores de HR de 0,5 o 0,55, en este caso se prefirió tomar un valor más conservador, como 0,65, que es el recogido como parámetro de eficacia para la evaluación de nuevas tecnologías de la ESMO, para poder reducir más el intervalo en el cual quedan los valores, dado lo relevante del valor clínico esperado.

La representación de los valores obtenidos es la representada en la figura 16.

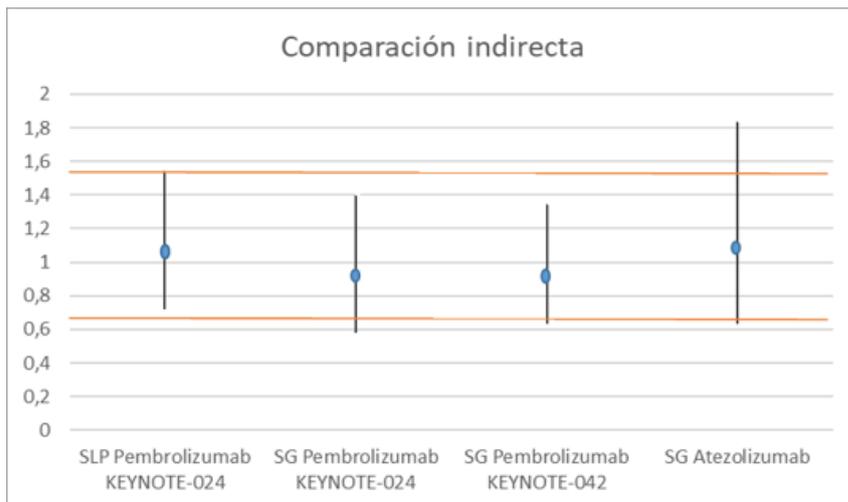


Figura 16. Representación gráfica de los resultados de la comparación indirecta ajustada de cemiplimab con sus comparadores, atezolizumab y pembrolizumab.

En la figura, podemos observar que atezolizumab, a pesar de que el valor central HR es cercano a la unidad, presenta un intervalo de confianza que se sale del rango delimitado por el valor delta tanto por el límite superior como por el límite inferior en más de un 10%, en concreto 10,14% por el límite superior, y 3,17% por el inferior. Esta situación corresponde a una baja precisión de la comparación. Aunque esta situación en la que el intervalo excede el rango de equivalencia por ambos lados no está contemplada en la guía ATE, es claro que no es posible considerar superioridad de un fármaco sobre otro, y pueden considerarse ATE.

Con respecto a pembrolizumab, tanto el KEYNOTE-024 como el KEYNOTE-042 tienen prácticamente la totalidad de sus resultados contenidos en el intervalo delimitado por el valor delta para la SG. El intervalo de confianza en el caso del KEYNOTE-024 se sale un 7,38+0,91%; sin embargo, dado que no supera el 10%, y que el intervalo de confianza del KEYNOTE-042, que es el que presenta una población más similar a la del EMPOWER-Lung 1, está recogido en casi su totalidad en el intervalo delimitado por el valor delta, se puede concluir que ambos fármacos son ATE para dicha indicación. Con respecto a la comparación de la SLP del EMPOWER-Lung 1 vs KEYNOTE-024, solo un 3,03% se sale del intervalo de confianza, por lo que se puede considerar también como ATE.

Como ya se ha nombrado anteriormente, estos datos deben ser interpretados con prudencia. A pesar de que se ha realizado tomando solo a la población que ha sido expuesta al tabaco, las poblaciones incluidas en los estudios difieren en otras características que pueden influir en los resultados esperables tras el tratamiento con inmunoterapia, como puede ser el porcentaje de pacientes con fenotipo escamoso, el ECOG o el hecho de incluir o no pacientes en estadio localmente avanzado e irreseccable, así como el análisis al que pertenecen los resultados (intermedios y/o finales).

La consideración de ATEs se ha hecho con los resultados a corto plazo, de forma que así tenían todos los fármacos una duración de seguimiento similar. Sin embargo, para la declaración definitiva como ATE hay que tener en cuenta otros aspectos, como por ejemplo la toxicidad (sin grandes diferencias en ese sentido) o si hay nueva evidencia que nos haga reconsiderar esta valoración.

Es el caso de los nuevos resultados de SG de pembrolizumab y atezolizumab, el primero confirma su beneficio a largo plazo, no así atezolizumab. Esto dificulta o impide que puedan ser ATE, pues a largo plazo no tiene una eficacia similar. En el caso de cemiplimab aún hay incertidumbre, pues no hay resultados a más tiempo de seguimiento aún. Estas consideraciones se tienen en cuenta también en el IPT de cemiplimab (25).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **SEOM:** En el informe de la SEOM³, se menciona que el pronóstico sombrío de la enfermedad, la selección de pacientes con alta expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo, la posibilidad de evitar la quimioterapia en primera línea y los resultados de beneficio en supervivencia y tolerancia en pacientes no seleccionados, justifican la nueva indicación del tratamiento de cemiplimab como primera línea. La SEOM recomienda la aprobación de cemiplimab en monoterapia a la dosis de 350 mg cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o cumplimiento de 108 semanas ó 36 ciclos de tratamiento en primera línea del CNMP (ambas histologías) localmente avanzado, no candidato a quimio-radioterapia radical, y/o metastásico, que expresa PD-L1 en \geq 50 % de las células tumorales sin aberraciones en EGFR, ALK y/o ROS1.
- **ESMO:** En el tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado con PS 0-1, tumor PD-L1 \geq 50% y sin contraindicación para inmunoterapia, la guía ESMO⁴ considera a pembrolizumab como una opción estándar. Las alternativas son atezolizumab y cemiplimab. Nivolumab-ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia en lugar de anti-PD-L1 en monoterapia es una opción para pacientes con PS 0-1, PD-L1 \geq 50% y necesidad de rápida reducción de la carga tumoral. La monoterapia con inmunoterapia no se recomienda para pacientes con tumores con una expresión de PD-L1 <50% o para los que nunca han fumado.
- **NCCN:** la versión 1.2024 de la guía NCCN⁵, publicada el 21 de diciembre de 2023, ya incluye al cemiplimab dentro de las alternativas para el tratamiento del CPNM en primera línea en pacientes con alta expresión de PD-L1 (>50%) que no presenten ninguna mutación molecular ni contraindicaciones para el uso de PD-1 o PD-L1, tanto para escamoso como no escamoso, y le otorga una categoría 1, que indica el máximo nivel de evidencia y que hay consenso en el NCCN sobre la recomendación de uso. Sin embargo, no lo sitúa en un sitio preferente, sino a la misma altura de alternativas como atezolizumab y pembrolizumab.
- **ASCO:** la actualización de 2022 de las guías para CPNM metastásico sin mutaciones que se puedan emplear como diana terapéutica (37) incluye a cemiplimab como alternativa en caso de alta expresión de PD-L1, ECOG 0-1 e histología no escamosa.

³Informe SEOM de evaluación de fármacos. Cemiplimab en primera línea del cáncer no microcítico de pulmón (CNMP). URL https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Cemiplimab_1L_CNMP.pdf

⁴Hendriks LE, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):358-76. URL [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04785-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04785-8/fulltext)

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2024 — December 21, 2023. URL https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT): en mayo de 2022 se publicó el informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el que se recoge la decisión de financiación de cemiplimab para 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, solo en la población con enfermedad metastásica (25).

Aunque en el IPT se nombra la diferencia de eficacia en función de la exposición previa al tabaco, se ha considerado que la muestra no era lo suficientemente representativa como para excluirlos de la financiación.

Cemiplimab no se ha financiado en pacientes con CPNM en estadio localmente avanzado. La elección entre pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab deberá realizarse en función de criterios de eficiencia.

- NICE:** En la nota publicada por el NICE⁶ en relación al uso de cemiplimab, se menciona que “el NICE no puede hacer una recomendación sobre cemiplimab para el CPNM avanzado o metastásico PD-L1 positivo en 1ª línea. Esto se debe a que Sanofi ha confirmado que no tiene intención de presentar ninguna propuesta para la comercialización. Revisaremos esta decisión si la empresa decide presentar una presentación”. En la última actualización de la guía NICE(35) para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, de septiembre de 2022, no se incluye a cemiplimab dentro de las alternativas disponibles para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes con alta expresión de PD-L1. Sin embargo, sí que incluye a atezolizumab y pembrolizumab para dicha indicación de tratamiento.
- CADTH:** con fecha 2 de junio de 2022, la Agencia canadiense de tecnologías sanitarias y de medicamentos (CADTH)⁷ recomienda la inclusión de cemiplimab para el de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico, PD-L1 \geq 50 % (TPS \geq 50 %), sin mutaciones de EGFR, ALK o ROS1, no candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva.

5.4.3 Otras fuentes.

-Uptodate: dada la evidencia publicada en los distintos ensayos con fármacos inhibidores del punto de control inmunológico, que refleja que un alto porcentaje de expresión de PD-L1 es predictor de eficacia para estos fármacos, recomienda el uso de pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab en monoterapia en pacientes con CPNM con PD-L1 $>$ 50% naïve que no presenten una rápida progresión de la enfermedad (15). En caso de preverse una rápida progresión de la misma, se recomienda el uso de inmunoterapia combinada con quimioterapia.

-Micromedex: recoge la misma indicación que le ha aportado la FDA (39), es decir, en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con alta expresión de PD-L1 ($>$ 50%) determinada por un test aprobado por la FDA, que no presenten mutaciones en EGFR, ALK o ROS1, y que sea localmente avanzado en pacientes no subsidiarios a resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o metastásico, citando los resultados de eficacia recogidos en el estudio EMPOWER-Lung 1, situándolo en terapéutica como una de las alternativas disponibles.

⁶ Cemiplimab for untreated PD-L1-positive advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ta848>

⁷ Reimbursement Reviews. Cemiplimab. URL <https://www.cadth.ca/cemiplimab-0>

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se realizó el día 25/10/2022 una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y Gerión, empleando las palabras clave “cemiplimab”, “lung” y “adverse events”. La búsqueda arrojó un solo resultado, de un meta-análisis en red publicado por García-Campelo y colaboradores(40) que tenía como objetivo detectar diferencias entre el perfil de seguridad de fármacos anti PD-L1/PD-1 y el de la quimioterapia basada en platino cuando eran empleados en el tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico. En dicho estudio se muestra una disminución del riesgo tanto de sufrir cualquier efecto adverso relacionado con el tratamiento (riesgo relativo (RR) = 0,722 IC95%: 0,667–0,783, p = 0,002), como de sufrir efectos adversos graves (RR = 0,406 IC95%: 0,340–0,485, p = 0,023) en los pacientes en tratamiento con inmunoterapia con respecto a aquellos tratados con quimioterapia. Con respecto a los efectos adversos de origen inmunológico, éstos fueron más frecuentes en aquellos pacientes tratados con inmunoterapia.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

La ficha técnica del fármaco recoge que, en los estudios realizados hasta la comercialización, la seguridad de cemiplimab ha sido evaluada en 816 pacientes en 4 ensayos clínicos, con una exposición media al fármaco de 30,8 semanas (rango entre 2 días y 144 semanas). Los efectos adversos más frecuentes, además del rash (23,3%), la fatiga (21,3%), la diarrea (13,2%) y el prurito (12,3%), son aquellos de tipo inmunomediado, apareciendo en un 22,1% de los pacientes tratados con cemiplimab, y llevando a la discontinuación del fármaco en un 4,0% de los pacientes. En particular, los más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,5%), hipertiroidismo (3,3%), neumonitis (3,2%), colitis (2,2%), hepatitis (2,0%) y reacciones cutáneas inmunomediadas (1,6%). En general, un 30,1% de los pacientes sufrieron efectos adversos graves, que llevaron a la discontinuación del fármaco en un 8.1% de los casos. Se han documentado casos de efectos adversos graves cutáneos, como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis tóxica epidérmica, neurológicos, como meningitis, síndrome de Guillain-Barré o encefalomiелitis paraneoplásica, miocarditis, pericarditis, o diabetes tipo I.

En la tabla siguiente se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco cemiplimab en 355 pacientes para la indicación cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico sin tratamiento sistémico previo y expresión de PD-L1>50% durante el ensayo EMPOWER-Lung 1 (18), con una mediana de exposición al fármaco de 27,3 semanas (RIC 12,0-46,4). Dada la gran variedad de efectos adversos reportado en el estudio, en la tabla solo se recogen aquellos más frecuentes, es decir, los descritos en más de un 1% de los pacientes de cualquiera de los dos brazos, y el cálculo de si la diferencia de aparición en cada uno de los brazos es estadísticamente relevante o no, expresada como RAR y NNT. Posteriormente, se describirán también aquellos de mayor gravedad.

Tabla 18. Efectos adversos reportados en el EMPOWER-Lung 1.

Referencia: Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet [Internet]. 2021;397(10274):592–604.(18)

Breve descripción del ensayo:

-**Nº de pacientes:** De los 710 pacientes aleatorizados (356 pacientes a cemiplimab y 354 pacientes a quimioterapia), 697 fueron tratados (355 pacientes en el grupo de cemiplimab y 342 pacientes en el grupo de quimioterapia). Los resultados de seguridad hacen referencia a estos 697 pacientes.

-**Diseño:** Ensayo fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

-**Grupo activo:** cemiplimab 350mg en monoterapia, administrado en forma de infusión intravenosa de 30 minutos cada 3 semanas.

-**Grupo control:** doblete de platino, escogido a criterio del investigador previo a la aleatorización. Las combinaciones a escoger fueron cisplatino 75mg/m² o carboplatino AUC 5-6mg/mL/min + pemetrexed 500mg/m² o paclitaxel 200mg/m² o gemcitabina 1250 mg/m², entre 4 y 6 ciclos. Opcionalmente se permitió terapia de mantenimiento hasta progresión con pemetrexed en aquellos pacientes que habían sido tratados con platino+pemetrexed.

-**Criterios de inclusión:**

- Pacientes \geq 18 años.
- Diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón no microcítico escamoso o no escamoso en estadios IIIB, IIIC o IV, que expresen PD-L1 en al menos un 50 % de las células tumorales (determinación realizada en laboratorio central).
 - Estadio IIIB o IIIC: no deben ser candidatos a quimio-radioterapia con intención curativa.
 - Estadio IV: no deben haber recibido tratamiento previo.

Los pacientes que hubieran recibido doblete de platino previamente con intención adyuvante o neoadyuvante fueron elegibles si habían transcurrido más de 6 meses tras completar la QT cuando desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica.

- ECOG de 0 o de 1.
- Adecuada función medular y orgánica.
- Esperanza de vida estimada superior a los 3 meses.
- Presencia de al menos una lesión medible por los criterios RECIST versión 1.1.

- **Criterios de exclusión:**

- No fumadores, definido como consumo de < 100 cigarrillos a lo largo de la vida del paciente.
- Metástasis cerebrales activas o no tratadas.
- Tumores que presenten mutaciones en EGFR, ALK o ROS1.
- Tratamiento previo con idelalisib.
- Receptores de trasplante en órganos y pacientes con otras neoplasias en progresión o que requieran tratamiento.
- Enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada que haya requerido de tratamiento sistémico en los últimos 2 años
- Infección no controlada por los virus de la hepatitis B, C o el VIH, TBC latente o activa.

-**Pérdidas:** 13 pacientes no comenzaron el tratamiento tras haber sido aleatorizados, 1 en el grupo de cemiplimab, y 12 en el grupo de quimioterapia.

-**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (ITT) para evaluar los parámetros de eficacia, quedándose en la evaluación de seguridad solo con aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco.

- **Cálculo de tamaño muestral:** asumiendo una pérdida por año de un 10% de los pacientes, se buscó una muestra de 700 pacientes en 38 meses, para aleatorizar 1:1.

- Supervivencia global: se asume una mediana de la supervivencia global de 13 meses en los pacientes tratados con quimioterapia y un HR no proporcional entre ambos grupos, con un HR de 1,05 en los primeros 6 meses y de 0,58 después de 6 meses. Estimándose un total de 476 muertes al final del análisis, el estudio alcanzaba una potencia estadística de un 86% con un valor alfa bilateral de 0,04, y de un 86% en caso de permitir un valor alfa de 0,05.
- Supervivencia libre de progresión: se asume una mediana de SLP de 6,4 meses en los pacientes tratados con quimioterapia, y un HR de 1,3 para los primeros 3 meses y de 0,5 después de 3 meses. Estimándose un total de eventos de 525, el estudio alcanzaba una potencia estadística del 76% asumiendo un valor alfa bilateral de 0,01, y una potencia de un 90% con un alfa de 0,05.

Resultados de seguridad(procedentes del segundo análisis intermedio)

El tratamiento se interrumpió en un mayor número de pacientes en el grupo de cemiplimab (59%) que en el grupo de quimioterapia (43%). Estos datos probablemente estén relacionados con diferentes duraciones del tratamiento y diferentes duraciones de las respuestas (mediana de 21,0 meses para cemiplimab frente a 6,0 meses para quimioterapia en la población ITT).

Los tres EA de grado \geq 3 más frecuentes en el grupo de cemiplimab fueron neumonía (4,8%), anemia (3,4%), embolia pulmonar e hiponatremia (ambos 2,5%).

En el grupo de quimioterapia, los tres EA grado \geq 3 más comunes fueron anemia (16,4%), neutropenia (10,2%) y trombocitopenia (8,2%).

La incidencia de EA inmunomediados (EAim) en pacientes del grupo de cemiplimab (17,5%) fue comparable a la de estudios previos de cemiplimab y a la observada con otros agentes anti-PD-/anti-PD-1 utilizados en la práctica clínica. Los EAim más

frecuentes fueron hipotiroidismo (5,6%), hipertiroidismo (4,2%), neumonitis (2,3%), hepatitis (1,7%), erupción cutánea (1,7%) y colitis (1,1%). Alrededor del 80% de todos los EAim fueron eventos grado 1/2 y fueron clínicamente manejables.

Un tercio de los pacientes falleció por causas directa o indirectamente relacionadas con EA. La proporción de pacientes que murieron por eventos respiratorios es mayor en el grupo de cemiplimab (32%) en comparación con el grupo de quimioterapia (19%). Por el contrario, más pacientes en el grupo de quimioterapia murieron por EA del sistema nervioso (39%) y EA cardíacos (29%). A pesar de la considerable proporción de pacientes del grupo de quimioterapia que experimentaron EA hematológicos, EA de alto grado y EA graves, ninguno de ellos murió por causas atribuibles a la mielotoxicidad.

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Cemiplimab N (355)	QT basada en platino N (342)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)
Pacientes con algún EA	88,2%	94,2%	-6,0% (-10,2 a -1,8)	17 (10 a 55)
Total de efectos adversos relacionados con el fármaco	57,6%	88,6%	-31,0% (-37,2 a -24,9)	3 (2 a 4)
Efectos adversos grado ≥3	37,2%	48,5%	-11,3% (-18,6 a -4)	9 (6 a 25)
Pacientes con cualquier EA que resultaron en la muerte	9,6%	9,1%	0,5% (-3,8 a 4,8)	
Infecciones: -Infecciones del tracto respiratorio superior	1,4%	3,5%	-2,1% (IC95: -4,4% a 0,5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático -Anemia -Trombocitopenia -Neutropenia -Leucopenia	5,1% 1,4% 1,4% 0,6%	44,4% 14,3% 18,1% 8,2%	-39,4% (IC95 : -45,1% a -33,6%) -12,9% (IC95: -16,8% a -9,0%) -16,7% (IC95 -21,0% a -12,5%) -7,6% (IC95 -10,6% a -4,6%)	-3 (-3 a -3) -8 (-12 a -6) -6 (-8 a -5) -14 (-22 a -10)
Trastornos del sistema nervioso -Neuropatía periférica	1,4%	13,5%	-12,0% (IC95: -15,9% a -8,2%)	-9(-13 a -7)
Trastornos gastrointestinales, hepáticos y nutricionales: -Disminución de apetito -Náuseas -Diarrea -Estreñimiento -Vómitos -Estomatitis	5,1% 3,9% 4,2% 2,5% 3,1% 2,0%	14,3% 26,6% 6,7% 10,2% 13,2% 3,5%	-9,3% (IC95: -4,9% a -13,6%) -22,7% (IC95: -27,8% a -17,6%) -2,5% (IC95: -5,9% a 0,9%) -7,7% (IC95: -11,3% a -4,1%) -10,1% (IC95: -14,1% a -6,0%) -1,5% (IC95: -4,0% a 0,9%)	-11 (-8 a -21) -5 (-6 a -4) -13 (-25 a -9) -10(-17 a -8)
Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos: -Disnea -Neumonitis -Neumonía	1,7% 3,4% 1,4%	2% 0,3% 3,5%	-0,4% (IC95: -2,4% a 1,7%) 3,1% (IC95: 1,1% a 5,1%) -2,1% (IC95: -4,4% a 0,2%)	33 (20 a 91)
Trastornos cutáneos y subcutáneos: -Rash -Alopecia	5,1% 0,6%	2,3% 23,7%	2,7% (IC95: -0,1% a 5,5%) -23,1% (IC95: -27,7% a -18,5%)	-5 (-6 a -4)
Trastornos musculoesqueléticos o del tejido conectivo: -Artralgia -Dolor de espalda -Dolor en extremidades	3,7% 1,7% 0,6%	6,1% 1,2% 2,9%	-2,5% (IC95: -5,7% a 0,7%) 0,5% (IC95: -1,2% a 2,3%) -2,4% (IC95: -4,3% a -0,4%)	-43 (-250 a -24)

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración:				
-Fatiga	4,2%	12,3%	-8,1% (IC95: -12,1% a -4,0%)	-13 (-25 a -9)
-Astenia	2%	7,3%	-5,3% (IC95: -8,5% a -2,2%)	-19 (-46 a -12)
-Aumento de peso	2%	0%	2,0% (IC95: 0,5% a 3,4%)	51 (30 a 201)
-Disminución de peso	0,8%	2,9%	-2,1% (IC95: -4,1% a -0,1%)	-49 (-1000 a -25)
Trastornos analíticos:				
-Aumento de aspartato aminotransferasa	5,9%	3,5%	2,4% (IC95: -0,7% a 5,5%)	
-Aumento de alanina aminotransferasa	6,2%	3,5%	2,7% (IC95: -0,5% a 5,9%)	
-Aumento de fosfatasa alcalina sérica	3,1%	1,2%	1,9% (IC95: -0,2% a 4,1%)	
-Aumento de creatinina sérica	2,3%	5,8%	-3,6% (IC95: -6,5% a -0,7%)	-28 (-143 a -16)
-Aumento de amilasa sérica	3,4%	0,6%	2,8% (IC95: 0,7% a 4,8%)	36 (21 a 143)
-Aumento de lipasa sérica	1,1%	0%	1,1% (IC95: 0,0% a 2,2%)	89 (46 a 320)
-Hipercalcemia	1,7%	0,6%	1,1% (IC95: -0,5% a 2,7%)	
-Hipocalcemia	1,1%	2,9%	-1,8% (IC95: -3,9% a 0,3%)	
-Hipoalbuminemia	1,7%	4,7%	-3,0% (IC95: -5,6% a -0,4%)	-34 (-250 a -18)
-Hipomagnesemia	1,1%	5,8%	-4,7% (IC95: -7,4% a -2,0%)	-22 (-50 a -14)
-Hipocalcemia	0,8%	1,5%	-0,6% (IC95: -2,2% a 1,0%)	
-Hiponatremia	0,8%	2,6%	-1,8% (IC95: -3,7% a 0,2%)	

Se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en 204 (57%) de los pacientes del brazo de cemiplimab y en 303 (89%) de los pacientes tratados con quimioterapia, de los cuales fueron considerados graves en un 12% en el brazo experimental y en un 37% del brazo control, y obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa a favor de cemiplimab tanto en el total de efectos adversos, como en aquellos de mayor gravedad. Además de esto, se identificaron 9 muertes directamente relacionadas con el fármaco en el grupo de cemiplimab y 7 en el de quimioterapia.

Con respecto al perfil de efectos adversos, los más comunes en los pacientes tratados con cemiplimab fueron aumento de transaminasas, rash, disminución del apetito, y anemia; mientras que para los pacientes tratados con quimioterapia fueron principalmente trastornos de tipo hematológico y gastrointestinal, pero también neuropatías y ciertas alteraciones analíticas, como la hipomagnesemia y el aumento de creatinina sérica.

El número de EA graves, grados 3-5, fue menor en el grupo de pacientes tratados con cemiplimab, 37,2% frente al 48,5% con QT. 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 inmuno-relacionados fueron más frecuentes en el grupo de cemiplimab (17,5% de pacientes) que en el grupo de quimioterapia (2%).

Tabla 19. EA derivados del tratamiento en ≥10% de los pacientes en cualquiera de los brazos.

EA derivados del tratamiento en ≥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)

Tabla extraída del IPT de cemiplimab para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastático (25).

Se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos en uno y otro grupo de pacientes. En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia se reportó un mayor número de casos de anemia, trombopenia, leucopenia, neutropenia, neuropatía periférica, trastornos gastrointestinales, alopecia, astenia, disminución de peso, aumento de creatinina, hipoalbuminemia e hipomagnesemia en el brazo de quimioterapia, mientras que se observó una mayor incidencia de neumonitis, aumento de peso, y aumento de amilasa y lipasa séricas en el brazo de cemiplimab.

Cabe destacar la diferencia entre los efectos adversos reportados por el ensayo EMPOWER-Lung 1 y los descritos en ficha técnica, principalmente con respecto a aquellos cuya aparición está mediada por un mecanismo inmune. Poniendo como ejemplo los desórdenes de tipo endocrino, en ficha técnica se describe más de un 10% de reacciones adversas tiroideas, mientras que en los EA en la que se estableció una relación causal con el fármaco no se describe ninguna. Al revisar los anexos del ensayo, en el porcentaje global de efectos adversos reportados en el grupo del cemiplimab sí que se recogen reacciones adversas en el tiroides en porcentajes similares, pero no se consideraron como relacionados con el fármaco. Esto puede estar relacionado con la inmadurez de los datos, que pertenecen al 2º de 5 análisis previstos, y que su aparición sea retardada con respecto a la del resto de reacciones adversas, o bien a que se debe esclarecer correctamente si hay relación causa-efecto entre ambas. Además de esto, en ficha técnica también se recogen como frecuentes otros trastornos no descritos en el ensayo como relacionados con el fármaco, como cefaleas, reacciones a la infusión, o tos. La exposición post-comercialización estimada hasta el 27/03/2020 es de 2576,3 pacientes-año. Desde la aprobación inicial de cemiplimab (28/09/2018), se han confirmado 2 riesgos identificados (miositis inmuno-relacionada y rechazo de trasplante de órganos sólidos). Estos riesgos son parte de eventos

adversos bien conocidos relacionados con el sistema inmunológico asociados con esta clase de fármaco. La revisión de los datos de seguridad posteriores a la comercialización no identificó ningún hallazgo de seguridad nuevo inesperado.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Actualmente no existen comparaciones directas para la evaluación de la seguridad de cemiplimab con respecto a sus alternativas terapéuticas. Ya se ha visto en el apartado anterior las diferencias relevantes en el perfil de seguridad de cemiplimab con respecto a la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, es preciso tener una comparación de los efectos adversos que cabe esperar de cemiplimab con respecto a sus comparadores directos que, en este caso, serían tanto pembrolizumab como atezolizumab en monoterapia.

Se ha optado por realizar una comparación indirecta no ajustada del perfil de toxicidad de estos fármacos en base a los efectos adversos reportados por sus ensayos pivotaes, debido a que no se puede realizar una comparación directa o indirecta de forma analítica dados los sesgos que esto implica, principalmente porque la forma de evaluar la presencia o no de un efecto adverso, así como la causalidad, es muy subjetiva y depende de los investigadores, como hemos visto en el apartado anterior.

Por un lado, se indica el perfil de seguridad de pembrolizumab y por otro lado, el de atezolizumab en población con CPNM con PD-L1 ≥ 50%

Dadas las diferencias entre los dos ensayos pivotaes de pembrolizumab, se evaluaron por separado el KEYNOTE-024 y el KEYNOTE-042.

En la tabla 20 se resumen los resultados más relevantes de seguridad y los efectos adversos más frecuentemente reportados en ambos ensayos empleando los datos de efectos adversos pertenecientes al KEYNOTE-042, que es el que presenta una población más similar a la del EMPOWER-Lung1. Como se puede observar, ambos fármacos van a presentar un perfil de efectos adversos muy similar, tanto desde el punto de vista analítico, como inmunológico. Cabe destacar que aquí las tasas de efectos adversos de tipo inmunológico son mucho más similares a las de pembrolizumab(16), lo que podría indicar una mayor tasa de EA atribuidos al fármaco.

Tabla 20. Resumen de resultados de seguridad de pembrolizumab		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab (KEYNOTE-024) N=154	Pembrolizumab (KEYNOTE-042) N=636
Total de pacientes con efectos adversos	118 (76,6%)	399 (63%)
Total de pacientes con EA graves (grado>3)	48 (31,2%)	113 (18%)
Total de pacientes con EA que llevaron a la muerte	2 (1,3%)	13 (2%)
Fatiga	22 (16,2%)	50 (8%)
Náuseas	15 (9,7%)	31 (5%)
Pirexia	18 (11,7%)	-
Prurito	18 (11,7%)	46 (7%)
Rash	16 (10,4%)	46 (7%)
Disminución del apetito	15 (9,7%)	40 (6%)
Diarrea	25 (16,2%)	34 (5%)
Aumento de ALT	-	45 (7%)
Aumento de AST	-	41 (6%)
Anemia	8 (5,2%)	35 (6%)
Total de pacientes con EA de tipo inmunológico	52 (33,8%)	117 (28%)
Hipotiroidismo	16 (10,4%)	69 (11%)
Neumonitis	12 (7,8%)	43 (7%)
Hipertiroidismo	11 (7,1%)	37 (6%)

Reacciones infusionales	8 (5,2%)	10 (2%)
Reacciones cutáneas	8 (5,2%)	15 (2%)

Con respecto a atezolizumab, en la tabla 21 se recogen los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en su estudio pivotal Impower 110,(14) con un perfil muy similar al observado para pembrolizumab y para cemiplimab.

Tabla 21. Resumen de resultados de seguridad de atezolizumab	
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Atezolizumab N=154
Total de pacientes con efectos adversos	258 (90,2%)
Anemia	44 (15,4%)
Disminución del apetito	44 (15,4%)
Náusea	39 (13,6%)
Astenia	37 (12,9%)
Fatiga	37 (12,9%)
Estreñimiento	35 (12,2%)
Hiponatremia	17 (5,9%)
Neumonía	14 (4,9%)
Hipercalemia	12 (4,2%)
Trombocitopenia	7 (2,4%)
Neutropenia	4 (1,4%)
Muerte	2 (0,7%)
Descenso en el recuento plaquetario	1 (0,3%)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Las bases de datos de farmacovigilancia a nivel europeo ya recogen información diversos efectos adversos relacionados con el uso de cemiplimab:

- **EudraVigilance:** el registro de efectos adversos de la Agencia Europea del Medicamento recoge 577 reacciones adversas a cemiplimab a fecha 22/10/2022 (41). Aunque se recoge que la gran mayoría de las reacciones adversas fueron graves, no se especifica qué porcentaje de estas acabó provocando el fallecimiento del paciente. Como se puede observar en la figura 17, los más frecuentes son los generales, la posible aparición de neoplasias y a nivel dermatológico.

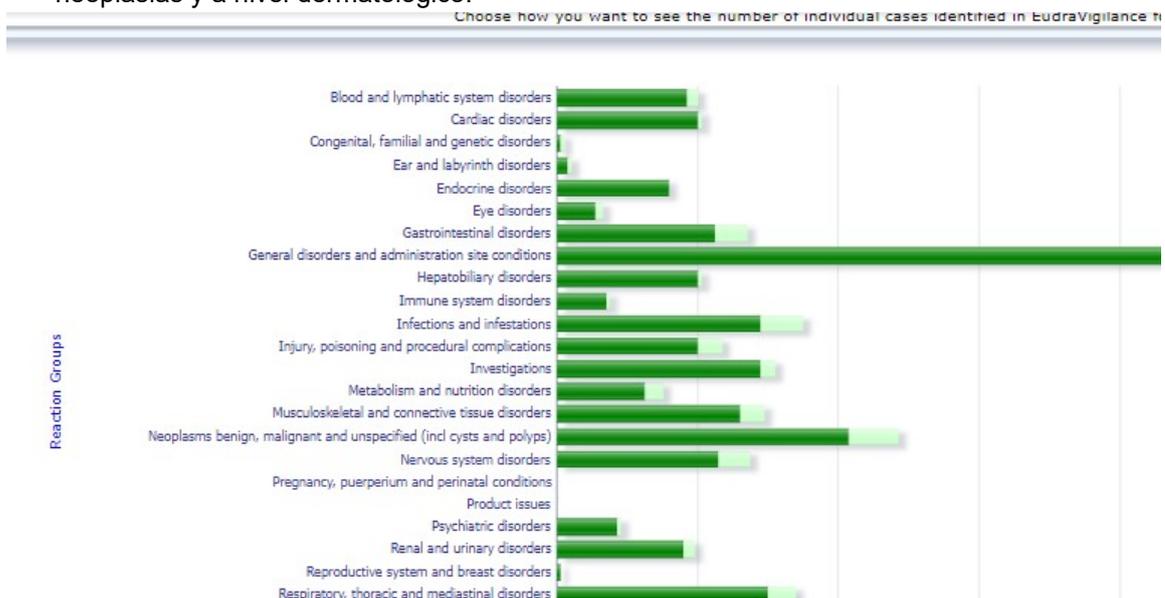


Figura 17. Efectos secundarios reportados tras el uso de cemiplimab, de acuerdo con los datos registrados en Eudravigilance (41).

- **FAERS** (42): la base de datos de farmacovigilancia de la FDA contiene un registro de 1.090 reacciones adversas hasta el 30/06/2022, de las cuales 985 fueron graves y 241 tuvieron como desenlace el fallecimiento del paciente. Con respecto a las causas de desenlace fatal, destaca el origen respiratorio, así como las infecciones graves(43). Entre las reacciones las más documentadas fueron 48 (4,4%) de pirexia, 44 (4,0%) de disnea y 54 (4,9%) de fatiga, entre otras.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

A continuación, se incluye la información recogida en la ficha técnica sobre el uso de cemiplimab en situaciones especiales(44).

Poblaciones especiales

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de cemiplimab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Ancianos: No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes mayores. La exposición al cemiplimab es similar en todos los grupos de edad. Los datos son limitados en pacientes ≥75 años en monoterapia.

Insuficiencia renal: No se recomienda ningún ajuste de la dosis de cemiplimab para pacientes con insuficiencia renal. Los datos de cemiplimab en pacientes con insuficiencia renal grave son de 15 a 29 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se recomienda ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Cemiplimab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave para las recomendaciones de dosificación.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- **Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben evitar de forma fiable el embarazo durante el tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis de cemiplimab.
- **Embarazo:** No se han realizado estudios de reproducción animal con cemiplimab. No hay datos disponibles sobre el uso de cemiplimab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD1/PDL1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo del feto en desarrollo mediado por el sistema inmunitario, lo que da lugar a la muerte fetal.
Se sabe que la IgG4 humana cruza la barrera placentaria y el cemiplimab es una IgG4; por lo tanto, el cemiplimab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Cemiplimab no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no evitan de forma fiable el embarazo a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial.
- **Lactancia materna:** Se desconoce si el cemiplimab se secreta en la leche materna. Se sabe que los anticuerpos (incluyendo IgG4) se secretan en la leche materna, por lo que no se puede excluir un riesgo para el lactante.
Si una mujer decide ser tratada con cemiplimab, se le debe indicar que no amamante mientras recibe tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis.
- **Fertilidad:** No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos del cemiplimab sobre la fertilidad. No se observaron efectos en los parámetros de evaluación de fertilidad, ni en los

órganos reproductivos masculinos y femeninos tras una dosis de repetición a los tres meses en un estudio de fertilidad realizado en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) de interacciones con cemiplimab.

El uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar cemiplimab, a excepción de las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente), debe evitarse debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de cemiplimab. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores tras comenzar el tratamiento con cemiplimab para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Monitorización de efectos adversos

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas graves y mortales relacionadas con el sistema inmunitario con cemiplimab. Estas reacciones inmunológicas pueden afectar a cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones inmuno-relacionadas se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-relacionadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab.

Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que afectan a más de un sistema corporal pueden ocurrir simultáneamente, como miositis y miocarditis o miastenia gravis, en pacientes tratados con cemiplimab u otros inhibidores de PD-1/PD-L1.

Supervise a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario deben tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab, terapia de reemplazo hormonal (si está clínicamente indicado) y corticosteroides. En el caso de las presuntas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, los pacientes deben ser evaluados para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y excluir otras posibles causas, incluida la infección. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, cemiplimab debe retenerse o interrumpirse permanentemente.

- **Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario:** Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, definida como la que requiere el uso de corticosteroides sin etiología alternativa clara, incluidos casos mortales, en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de neumonitis y se deben descartar causas distintas de la neumonitis relacionada con el sistema inmunitario. Los pacientes con sospecha de neumonitis deben ser evaluados con imágenes radiográficas, tal como se indica en base a la evaluación clínica, y tratados con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides.
- **Colitis inmunológicamente relacionada:** Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, definida como la que requiere el uso de corticosteroides sin etiología alternativa clara, en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y tratarlos con modificaciones del tratamiento con cemiplimab, agentes antidiarreicos y corticosteroides.
- **Hepatitis inmunológica:** Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, definida como la que requiere el uso de corticosteroides sin etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el

tratamiento, tal como se indica en función de la evaluación clínica, y deben tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides.

- **Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario:** Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario, definidas como endocrinopatías emergentes de tratamiento sin etiología alternativa clara, en pacientes que reciben cemiplimab.
 - **Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis):** Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben cemiplimab. La tiroiditis puede presentarse con o sin una alteración en las pruebas de función tiroidea. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Los trastornos tiroideos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, tal y como se indica en función de la evaluación clínica. Los pacientes deben ser manejados con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado) y modificaciones del tratamiento con cemiplimab. El hipertiroidismo debe tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar.
 - **Hipofisitis:** Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hipofisitis y tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y reemplazo hormonal, según lo indicado clínicamente.
 - **Insuficiencia suprarrenal:** Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y manejados con modificaciones del tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y reemplazo hormonal, según lo indicado clínicamente.
 - **Diabetes mellitus tipo 1:** Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben cemiplimab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar hiperglucemia y signos y síntomas de diabetes, tal como se indica en la evaluación clínica, y tratarse con hipoglucemiantes orales o modificaciones del tratamiento con insulina y cemiplimab.
- **Reacciones adversas de la piel relacionadas con el sistema inmunitario:** Se han notificado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, definidas como aquellas que precisan del uso de corticosteroides sistémicos y que no presentan una etiología clara, incluyendo reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con desenlace fatal), y otras reacciones cutáneas como erupción cutánea, eritema multiforme y penfigoide, asociadas al tratamiento con cemiplimab.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar evidencia de sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Los pacientes deben tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, derive al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento y maneje al paciente con modificaciones del tratamiento.

Se produjeron casos de SJS, TEN mortal y estomatitis después de 1 dosis de cemiplimab en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evaluaba cemiplimab en linfoma no Hodgkin (LNH) y con exposición reciente a antibióticos del grupo de las sulfamidas. Los pacientes deben tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides como se ha descrito anteriormente.

- **Nefritis relacionada con el sistema inmunitario:** Se ha observado nefritis relacionada con el sistema inmunitario, definida como la que requiere el uso de corticosteroides sin etiología alternativa clara, en pacientes que reciben cemiplimab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Los pacientes deben tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides.
- **Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario:** Se han observado otras reacciones adversas mortales y potencialmente mortales relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que recibieron cemiplimab, incluida la encefalomiелitis paraneoplásica, la meningitis y la miositis.

Evaluar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad para excluir otras causas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y tratarlos con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides.

Se han reportado casos de rechazo de trasplante de órgano sólido en estudios post-comercialización en pacientes tratados con los inhibidores PD-1. El tratamiento con cemiplimab puede aumentar el riesgo de rechazo en los receptores de trasplante de órganos sólidos. Se debe considerar el beneficio-riesgo del tratamiento en estos pacientes. Se han reportado casos de la enfermedad injerto contra huésped en estudios post-comercialización en los pacientes tratados con otros inhibidores PD-1/PD-L1 en asociación con trasplante de células madre hematopoyéticas.

Reacciones relacionadas con la infusión

Cemiplimab puede provocar reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y tratarse con modificaciones del tratamiento con cemiplimab y corticosteroides. Cemiplimab debe interrumpirse o la velocidad de infusión debe ralentizarse para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Se debe interrumpir la perfusión e interrumpir permanentemente el cemiplimab en caso de reacciones graves (grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4) relacionadas con la infusión.

Pacientes excluidos de estudios clínicos

No se incluyeron los pacientes que tenían infecciones activas, estaban inmunodeprimidos, tenían antecedentes de enfermedades autoinmunes, ECOG PS ≥2 o antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. En ausencia de datos, cemiplimab se debería usar con la precaución en estas poblaciones tras evaluar cuidadosamente el equilibrio beneficio-riesgo para el paciente.

En la tabla 22 se muestra el plan de gestión de riesgos de la EMA con los riesgos importantes identificados, los riesgos potenciales y la información de seguridad que aún falta.

Tabla 22. Plan de gestión de riesgos.

Safety concerns	
Table 68: Summary of Safety Concerns	
Summary of Safety Concerns	
Important Identified Risks	irARs (pneumonitis, colitis, hepatitis, immune-related skin adverse reactions, other irARs) IRRs
Important Potential Risks	Lack of effect due to anti-drug antibodies

Tabla extraída del EPAR de cemiplimab.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

En la tabla 23 se resume el precio del tratamiento completo para cada una de las alternativas terapéuticas de inmunoterapia. Se ha optado por recoger en la misma tabla el coste del tratamiento de la quimioterapia basada en platino junto con el coste de las distintas opciones de inmunoterapia para poder tener una visión global. Sin embargo, el análisis económico se hará de forma independiente para el estadio localmente avanzado irresecable y para el estadio metastásico, dado que las opciones de tratamiento de referencia son diferentes en cada uno de los casos, quimioterapia para estadio III, y pembrolizumab para estadio IV.

Es importante tener en cuenta que existe poca evidencia del uso de cemiplimab en estadio avanzado, debido al reducido número de pacientes incluidos en este contexto. Además, esta indicación tiene resolución expresa de no financiación con cargo al SNS.

A la hora de realizar los cálculos correspondientes a la evaluación económica, se han llevado a cabo una serie de asunciones que deben tenerse en cuenta para evitar posibles sesgos:

- Precios unitarios: se han empleado los precios por vial vigentes en el momento de la redacción del presente informe. En el caso de cemiplimab, el precio utilizado es el que ha sido aprobado por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) el 22 de abril de 2022, pero cabe esperar que, cuando finalmente sea comercializado, y a medida que se financien el resto de las indicaciones, el precio final de adquisición sea menor.
- Coste por tratamiento completo: se ha realizado empleando la mediana de SLP para estimar la duración del tratamiento, salvo para cisplatino-etopósido en el tratamiento de CPNM escamoso, en el que se utilizó el número de ciclos que conforman el tratamiento completo. En el caso de pembrolizumab, la mediana de SLP utilizada fue la alcanzada en el ensayo pivotal KEYNOTE-042, dado que es el que presenta una población más similar a la del pivotal de cemiplimab, a pesar de que la SLP es menor a la obtenida en el ECA KEYNOTE-024 [6,5 meses (IC95% 5,9-8,5) vs 10,3 meses (IC95% 6,7-no evaluable)].
- Costes directos: se han calculado teniendo en consideración la publicación de Delgado-Sánchez et al.(45), dadas las similitudes entre el contexto en el que el mismo se sitúa, y el nuestro, y empleando los tiempos de administración recogidos en ficha técnica como referencia.
- Coste global: en el caso de la estimación del coste global de la quimioterapia basada en platino, se ha realizado una media ponderada en función de la incidencia de las distintas histologías. Para la histología no escamosa, se ha empleado como combinación de referencia cisplatino combinado con pemetrexed, y posteriormente pemetrexed en monoterapia hasta progresión, dado que es la alternativa que mejores datos de SLP presenta. Mientras que para la histología escamosa se ha empleado la combinación más utilizada en la práctica clínica, dado que ninguno de los medicamentos usados en combinación con cisplatino (gemcitabina, vinorelbina, etopósido, paclitaxel) ha demostrado diferencias estadísticamente significativas frente al resto, realizándose la elección del fármaco combinado con el platino según las comorbilidades y perfil de toxicidad esperado en el paciente.

Tabla 23. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamentos				
	Cemiplimab Libtayo® 350mg	Pembrolizumab Keytruda® 100 mg	Atezolizumab Tecentiq® 1.200 mg	Cisplatino+pemetrexed(46) No escamoso (70%)	Cisplatino+gemcitabina Escamoso (30%)
Precio unitario (PVL+IVA) *	5.562,96 €	3.708,64 €	4.668,3 €	Cisplatino 100mg 34,81 € Pemetrexed 500mg 666 €	Cisplatino 100mg 34,81 € Gemcitabina 2g 87,4 €
Posología	350mg cada 21 días	200mg cada 21 días	1200mg cada 21 días	Cisplatino 75 mg/m ² +pemetrexed 500mg mg/m ² cada 21 días 4 ciclos + mantenimiento con pemetrexed 500 mg/m ²	Cisplatino 75 mg/m ² día 1 más gemcitabina 1250mg/m ² días 1, y 8 cada 21 días, 6 ciclos
Coste día o por ciclo	264,90 €/día 5.562,96 €/ciclo	353,20 €/día 7.417,28 €/ciclo	222,3 €/día 4.668,3 €/ciclo	56,03€/día 1.176,58 €/ciclo pemetrexed-cisplatino 1.132,2 €/ciclo pemetrexed	10,96 €/día 230,11 €/ciclo
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	65.166,10€/tratamiento	68.874 €/tratamiento	54.018,9 €/tratamiento	13.650,7 €/tratamiento no escamoso	1.380,65 €/tratamiento escamoso
Costes directos asociados(45)	1.493 €/tratamiento	1.183,84 €/tratamiento	1.493 €/tratamiento	3.240 €/tratamiento	3.716,94 €/tratamiento
Coste global *** o coste global tratamiento/año	66.659,10€	70.057,84€	55.511,9 €	13.352,77 €/tratamiento	
Coste incremental (diferencial)**** respecto a la terapia de referencia	53.306,33 € (estadio III) -3.398,74 € (estadio IV)	56.705,07 € (estadio III) REFERENCIA (estadio IV)	42.159,13 € (estadio III) -14.545,94 € (estadio IV)	REFERENCIA (estadio III) -56.705,07 € (estadio IV)	

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido). Se han empleado los precios vigentes para los fármacos estudiados en el momento de la redacción del informe.
 **Costes directos asociados: En este caso, se han empleado los costes asociados a la preparación y acondicionamiento del tratamiento, además del coste de administración en hospital de día. (45)
 ***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. Se calcula de acuerdo con la SLP obtenida en sus ensayos, salvo para cisplatino-gemcitabina, dado que se administra un número concreto de ciclos.
 ****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

De acuerdo con este escenario, para el tratamiento de CPNM en estadio III irresecable la incorporación de cemiplimab supondría un incremento de 53.306,33 euros por paciente con respecto a la terapia de referencia. Mientras que, el tratamiento del CPNM metastásico, generaría un ahorro de 3.398,74 euros si lo comparamos con el coste por tratamiento completo que tiene pembrolizumab. Sin embargo, cabe destacar que estos costes asociados han sido calculados empleando los precios oficiales de financiación notificados hoy, y no el precio financiado, que es al que realmente son adquiridos los fármacos.

Análisis de sensibilidad

Para poder extraerse conclusiones en un escenario más similar al real, se planteó la realización de un análisis de sensibilidad estimando un descuento del 60% sobre el PVL.

Tabla 24. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamento				
	Cemiplimab Libtayo® 350mg	Pembrolizumab Keytruda® 100 mg	Atezolizumab Tecentriq® 1.200 mg	Cisplatino+pemetrexed(46) No escamoso (70%)	Cisplatino-gemcitabina Escamoso (30%)
Precio unitario (PVL+IVA) *	2.225,18 €	1.483,46 €	1.867,32 €	Cisplatino 100mg 13,92 € Pemetrexed 500mg 266,4 €	Cisplatino 100mg 13,92 € Gemcitabina 2g 34,96 €
Posología	350mg cada 21 días	200mg cada 21 días	1200mg cada 21 días	Cisplatino 75 mg/m ² +pemetrexed 500mg mg/m ² cada 21 días 4 ciclos + mantenimiento con pemetrexed 500 mg/m ²	Cisplatino 75 mg/m ² día 1 más gemcitabina 1250 mg/m ² días 1, y 8 cada 21 días, 6 ciclos
Coste día o por ciclo	105,96 €/día 2.225,18 €/ciclo	141,28 €/día 2.966,91 €/ciclo	88,92 €/día 1.867,32 €/ciclo	22,41 €/día 475,29 €/ciclo pemetrexed- cisplatino 452,88 €/ciclo pemetrexed	4,38 €/día 92,04 €/ciclo
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	26.066,44 €/tratamiento	27.549,6 €/tratamiento	21.607,56 €/tratamiento	5.460,28 €/tratamiento no escamoso	552,26 €/tratamiento escamoso
Costes directos asociados(45)	1.493 €/tratamiento	1.183,84 €/tratamiento	1.493 €/tratamiento	3.240 €/tratamiento	3.716,94 €/tratamiento
Coste global *** o coste global tratamiento/año	27.559,44€	28.733,44 €	23.100,56 €	5.341,11 €	
Coste incremental (diferencial)**** respecto a la terapia de referencia	22.218,33 € (estadio III) -1.174 € (estadio IV)	23.392,33 € (estadio III) REFERENCIA (estadio IV)	17.759,45 € (estadio III) -5.632,88 € (estadio IV)	REFERENCIA (estadio III) -23.392,33 € (estadio IV)	

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Se han empleado los precios vigentes para los fármacos estudiados en el momento de la redacción del informe.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. En este caso, se han empleado los costes asociados a la preparación y acondicionamiento del tratamiento, además del coste de administración en hospital de día. (45)

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. Se calcula de acuerdo con la SLP obtenida en sus ensayos, salvo para cisplatino-gemcitabina, dado que se administra un número concreto de ciclos.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Si el escenario planteado en el análisis de sensibilidad se considerara como el escenario real, el uso de cemiplimab para el tratamiento de paciente con CPNM con expresión de PD-L1≥50% supondría un incremento del gasto por paciente tanto en el caso de pacientes con CPNM en estadio localmente avanzado e irreseccable, como metastásico, a diferencia de lo obtenido empleando los precios notificados.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

En octubre de 2022, al inicio de redacción del presente informe, existían varios estudios farmacoeconómicos disponibles que comparaban el coste eficacia de la inclusión de cemiplimab no solo con respecto a la quimioterapia basada en platino, sino en relación a pembrolizumab y atezolizumab(47–51). Con fecha 7 de febrero de 2024, se realizó una nueva búsqueda de estudios

farmacoeconómicos publicados^{8,9,10}. En general, dichos estudios coinciden en considerar a cemiplimab como una alternativa coste efectiva en comparación con sus ATEs, dado que su incremento en el coste por paciente se compensa con un incremento en los QALYs. Sin embargo, cabe destacar que ninguno de los estudios publicados se ha realizado en el mercado europeo, y que se han utilizado umbrales elevados para ser considerado coste-eficaz (entre 100.000 y 150.000 dólares por QALY), umbrales muy por encima de los empleados en países de nuestro medio.

A modo orientativo, también se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de determinar si pembrolizumab había sido considerado coste-efectivo para el tratamiento de primera línea en CPNM en estadio IIIC/IV en monoterapia para PD-L1>50%. En este caso, se encontraron estudios farmacoeconómicos, pero los resultados difieren mucho según el umbral de coste por QALY elegido por los autores y según el precio notificado del fármaco en dicho país, además de los costes indirectos estimados(47,52–54) En general, en los modelos planteados para la indicación de interés, pembrolizumab fue considerado como coste-efectivo según los autores de los estudios económicos. No obstante, se debe destacar la amplia heterogeneidad en el coste estimado por QALY y en los costes indirectos tenidos en cuenta, así como en la no exclusión de los pacientes no fumadores, lo que podría alterar los resultados, y no hacerlos completamente comparables a lo que se podría obtener en los estudios farmacoeconómicos realizados para cemiplimab.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

No se puede hacer un estudio de CEI en esta indicación porque no se ha alcanzado la mediana de SG en el subgrupo de PD-L1>50%. A pesar de que en el estudio se emplean otras variables de eficacia, como la SLP, no tendría sentido emplearlas a la hora de determinar el CEI, dado que son variables secundarias, y no nos aportan información relevante a la hora de evaluar un fármaco que tiene como objetivo la prolongación de la vida.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Para este cálculo, se considerado un hospital medio de unas 900 camas aproximadamente, que atiende a un área de aproximadamente 480.000 pacientes. El estudio EXPRESS (55), un estudio multicéntrico realizado en 18 países, entre ellos España, cifra la prevalencia de la expresión de PD-L1 \geq 50% en un 27% en aquellos pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico que no presentan mutaciones en ALK, ni en EGFR. En dicho estudio, se cifró en un 18% el porcentaje de pacientes no fumadores con alta expresión de PD-L1. De acuerdo con la SEOM(55), en el año 2021 se diagnosticaron 29.549 casos nuevos de carcinoma de pulmón en España, con una población estimada en 47.000.000 habitantes, de entre los cuales se estima que un 56% fueron en estadio metastásico y un 22% en estadio avanzado. Dada la ausencia de datos de incidencia acerca de qué porcentaje de pacientes con estadio avanzado no van a ser subsidiarios del tratamiento con quimio-radioterapia concomitante, se ha decidido estimar como subsidiarios del tratamiento con cemiplimab a todos aquellos pacientes con estadio avanzado, con alta expresión de PD-L1, y que hayan sido expuestos al tabaco.

⁸ Wang L, Peng Y, Zeng X, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50. *Adv Ther.* 2021;38(8):4354-65.

⁹ Zhu G, Cai H, Zheng Z. Cemiplimab combined with chemotherapy versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: an updated EMPower-Lung 3 trial-based cost-effectiveness analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231213619.

¹⁰ Wu C, Li W, Tao H, et al. Cost-effectiveness of first-line immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels: A comprehensive overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024 Jan;193:104195.

Tabla 25. Estimación población diana

Nº anual de pacientes	Área hospitalaria	Andalucía	España
Población de referencia	480.000	8.501.450	47.394.223
Nuevos diagnósticos carcinoma pulmón	299	5.300	29.549
Población diana	37 metastásico 14 localmente avanzado	649 metastásico 255 localmente avanzado	3.619 metastásico 1.422 localmente avanzado

Tabla 26. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
37 pacientes est IV	-3.398,74 €	No significativa, son ATE	-125.753,38€
14 pacientes est III	53.306,33 €	No se alcanza mediana de SG	746.288,62 €

Teniendo en cuenta los datos obtenidos, el incremento notable del gasto en el tratamiento de los pacientes en estadio III hace que el balance final de la introducción del fármaco para ambas indicaciones se estime en un incremento anual de 620.535,24 euros. Sin embargo, hay que considerar que la indicación en estadio III tiene una resolución expresa de no financiación por parte del Ministerio, por lo que si se considera solo la inclusión para el tratamiento de pacientes en estadio metastásico, se conseguiría un ahorro anual para el hospital de 125.753,38 euros.

Análisis de sensibilidad

Estos resultados se mantienen en el caso de un descuento estimado sobre el PVL de un 60%.

Tabla 27. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
37 pacientes est IV	-1.174 €	No significativa, son ATE	-43.438€
14 pacientes est III	22.218,33 €	No se alcanza mediana de SG	311.056,62 €

En este caso, la incorporación de cemiplimab supondría un incremento de 267.618,62 euros anuales si se tratasen todos los pacientes con cemiplimab en lugar de las alternativas empleadas anteriormente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, si finalmente se comercializase al mismo precio o menor que sus alternativas terapéuticas equivalentes, el impacto podría ser nulo, o incluso negativo, al introducir competencia en el sistema.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede, dado que es un fármaco de uso hospitalario.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal Precio notificado

El impacto económico detectado a nivel local se repite tanto a nivel autonómico como a nivel estatal, sin obtenerse compensación del incremento del coste en el tratamiento de los pacientes con estadio III irsecable con el ahorro estimado de la sustitución de pembrolizumab por cemiplimab en el tratamiento de los pacientes naïve metastásicos. En las tablas 28 y 29 puede verse un desglose de dichas estimaciones, obteniéndose un ahorro anual autonómico de

2.205.782,26 € y nacional de 12.300.040,06 € en el caso de introducir cemiplimab para el tratamiento de los pacientes estadio IV.

Tabla 28. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
3619 pacientes est IV	-3.398,74 €	No significativa, son ATE	-12.300.040,06 €
1422 pacientes est III	53.306,33 €	No se alcanza SG	75.801.601,26€

Tabla 29. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
649 pacientes est IV	-3.398,74 €	No significativa, son ATE	-2.205.782,26€
255 pacientes est III	53.306,33 €	No se alcanza SG	13.593.114,15€

Análisis de sensibilidad

Si se realiza un análisis de sensibilidad estimando un hipotético descuento del 60% sobre el precio notificado, el impacto presupuestario sería el siguiente:

Tabla 30. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
3619 pacientes est IV	-1.174 €	No significativa, son ATE	-4.248.706 €
1422 pacientes est III	22.218,33 €	No se alcanza SG	31.594.465,26€

Tabla 31. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Población diana	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual
649 pacientes est IV	-1.174 €	No significativa, son ATE	-761.926 €
255 pacientes est III	22.218,33 €	No se alcanza SG	5.665.674,15 €

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Cemiplimab se administra mediante infusión intravenosa de 30 minutos cada 21 días, por lo que se asegura la adherencia con respecto al uso de quimioterapia oral. Si se compara con el resto de las alternativas disponibles en la indicación que se evalúa, esta forma de administración no supone una ventaja, dado que las alternativas también se administran de forma intravenosa con la misma periodicidad.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Al comparar la conveniencia de introducir cemiplimab en el arsenal terapéutico en sustitución de sus ATEs, no se observan beneficios significativos ni desde el punto de vista del paciente ni de los profesionales sanitarios. Todas las alternativas comparadas son fármacos intravenosos que deben ser administrados en hospital de día, en presencia de personal cualificado, y que además tienen la misma frecuencia de administración (cada 21 días), por lo que no hay ninguna característica a destacar con respecto a sus comparadores.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Eficacia

Cemiplimab presenta, para obtener su aprobación como fármaco en primera línea en el tratamiento de pacientes con CPNM estadio III localmente avanzado e irreseccable y IV, que presenten una alta expresión de PD-L1, los datos obtenidos del análisis intermedio (que se considera el análisis principal) de su ensayo pivotal EMPOWER-Lung 1(18), que es un estudio abierto, aleatorizado, fase III, en el que se compara la eficacia del fármaco con la de diferentes esquemas de quimioterapia basada en platino. En el ensayo se incluyeron 710 pacientes, y aquellos pacientes que presentaban una expresión de PD-L1 \geq 50% fueron 563 (N=283 en el grupo experimental, y N=280 en el grupo control). La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con cemiplimab fue de 13,1 meses (RIC 8,6-20,2), así como la de los pacientes tratados con quimioterapia (RIC 8,7-20,1). En la población total se obtuvo una SG de 22,1 meses (IC95% 17,7- no evaluable) en el grupo de cemiplimab y de 14,3 (IC95% 11,7-19,2) en el grupo control, con un HR de 0,68 (IC95% 0,53-0,87; p=0,0022). En aquellos pacientes que presentaban una expresión de PD-L1 \geq 50%, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de cemiplimab y fue de 14,2 meses en el grupo control [HR de 0,57 (IC95% 0,44-0,77)]. Con respecto a la mediana de SLP en pacientes con PD-L1 \geq 50%, en el grupo de cemiplimab fue de 8,2 meses (IC95% 6,1-8,8) vs 5,7 meses (IC95% 4,5-6,2) en el grupo de quimioterapia (HR 0,54; 0,43-0,68, p<0,0001). Cabe destacar que se excluyeron del ECA los pacientes no fumadores, dado que suelen tener una peor respuesta documentada a los inhibidores del punto de control inmunológico.

En cuanto a la existencia de otras alternativas terapéuticas para la misma indicación, hay estudios publicados con atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab y durvalumab. Sin embargo, a la hora de realizar una comparación indirecta ajustada según Bucher entre dichos fármacos para determinar si pueden ser considerados ATE, los fármacos seleccionados para realizar dicha comparación indirecta fueron pembrolizumab y atezolizumab, rechazándose los ensayos de nivolumab y durvalumab. Esto fue debido al hecho de que no se disponen los datos de eficacia para la población con un porcentaje de expresión de PD-L1 \geq 50% en los ensayos de estos dos últimos medicamentos, por lo que no se pueden comparar las poblaciones. Dentro de los ensayos incluidos en la comparación indirecta, se seleccionaron los datos de eficacia obtenidos en la población que tuvo exposición previa al tabaco para que pudieran ser comparables a la población del ensayo de cemiplimab. De acuerdo con los resultados obtenidos, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para SLP, ni SG entre pembrolizumab y cemiplimab ni entre atezolizumab y cemiplimab, por lo que pueden ser considerados ATE.

- Seguridad:

En el ensayo pivotal EMPOWER-Lung 1 se puede observar que cemiplimab presenta un perfil de seguridad diferente al de la QT, con una tolerabilidad mejor al de la QT tradicional empleada como comparador en el mismo, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos de cualquier grado (88,2% en el brazo de cemiplimab vs. 94,2% en el de QT) y de grado 3-5 (37,2% vs. 48,5%). En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia se reporta un mayor número de casos de anemia, trombopenia, leucopenia, neutropenia, neuropatía periférica, trastornos gastrointestinales, alopecia, astenia, disminución de peso, aumento de creatinina, hipoalbuminemia e hipomagnesemia. La incidencia de EA inmunomediados en pacientes del grupo de cemiplimab (17,5%) es comparable a la de estudios previos de cemiplimab y a la observada con otros agentes anti-PD-1/anti-PD-L1 utilizados en la práctica clínica. Los más frecuentes son hipotiroidismo (5,6%), hipertiroidismo (4,2%), neumonitis (2,3%), hepatitis (1,7%), erupción cutánea (1,7%) y colitis (1,1%). Alrededor del 80% de todos los eventos adversos inmunomediados son eventos de grado 1 o 2 y son clínicamente manejables.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Se estima el coste del tratamiento completo con cemiplimab en 66.659,10€, lo que supone un incremento de 53.306,33 euros con respecto al coste del tratamiento estándar para CPNM estadio III irresecable, y un ahorro de 3.398,74 euros con respecto al coste del tratamiento con pembrolizumab en monoterapia para pacientes estadio IV. Si se realiza un análisis de sensibilidad considerando un descuento del 60% sobre el precio notificado del resto de sus competidores, la incorporación de cemiplimab continúa causando un incremento notable principalmente para el estadio localmente avanzado, siendo de 22.218,33 € para estadio III y un descenso de 1.174 € para estadio IV.

La introducción de cemiplimab como ATE en el arsenal terapéutico en una indicación en la que las alternativas terapéuticas son limitadas puede originar un descenso en los precios de adquisición con el objetivo de hacer la elección del fármaco más atractiva con respecto a sus competidores, dado que los tres fármacos considerados han recibido la resolución de financiación para la población con CPNM con PD-L1 \geq 50% en estadio IV.

9.2 Decisión

C-2. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a pembrolizumab y atezolizumab como primera línea en monoterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico con expresión de PD-L1 \geq 50%, ECOG 0-1, y con exposición previa al tabaco. El fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Con respecto a aquellos pacientes que presenten un estadio IIIC, se opta finalmente por no incluirlos como subsidiarios de ser tratados con cemiplimab, dado el alto impuesto presupuestario asociado a su introducción.

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.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
2. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(3):889–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
3. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=2>
4. Cancer Today [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
5. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Resultados/ Provisionales [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&secc=1254736195738&idp=1254735573175
6. Lung Cancer Fact Sheet | American Lung Association [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/resource-library/lung-cancer-fact-sheet>
7. Herbst RS, Heymach J V., Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;2030(November):133–41.
8. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;155(1):356–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.138>
9. 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* [Internet]. 2019;21(1):3–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with

- Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–50.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
 12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537–46.
 13. 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 [Internet].* 2018;29(October 2018):iv192–237. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
 14. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328–39.
 15. Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?sectionName=Checkpoint inhibitor monotherapy&search=cemiplimab&topicRef=8360&anchor=H3238660350&source=see_link#H3238660350](https://www.uptodate.com/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?sectionName=Checkpoint%20inhibitor%20monotherapy&search=cemiplimab&topicRef=8360&anchor=H3238660350&source=see_link#H3238660350)
 16. Ficha técnica Keytruda. Eur Agency Eval Med Prod [Internet]. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
 17. A EM. Ficha técnica Tecentriq. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
 18. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet [Internet].* 2021;397(10274):592–604. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
 19. Wu Y, Ju Q, Jia K, Yu J, Shi H, Wu H, et al. Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors). *Int J Cancer.* 2018;143(1):45–51.
 20. Mo J, Hu X, Gu L, Chen B, Khadaroo PA, Shen Z, et al. Smokers or non-smokers: Who benefits more from immune checkpoint inhibitors in treatment of malignancies? An up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):1–12.
 21. Li B, Huang X, Fu L. Impact of smoking on efficacy of PD-1/PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3691–6.
 22. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with a... | OncologyPRO [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/three-years-survival-outcome-and-continued-cemiplimab-cemi-beyond-progression-with-the-addition-of-chemotherapy-chemo-for-patients-pts-with-a>
 23. A tool to assist in the prioritisation of medicines in cancer care.
 24. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Agencia Española Medicam y Prod Sanit [Internet]. 2018;1–7. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf>
 25. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico. 2022.
 26. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico. 2022;
 27. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based

- chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(12).
28. Jiang M, Liu C, Ding D, Tian H, Yu C. Comparative Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Studies. *Front Oncol.* 2022;12(May):1–10.
 29. Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1365.
 30. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* [Internet]. 2022;7(3):100465. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100465>
 31. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report EMA/548820/2018. *Comm Med Prod Hum Use.* 2018;44(July):1–89.
 32. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415–26.
 33. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Durvalumab with or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):661–74.
 34. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819–30.
 35. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
 36. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2021) [Internet]. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 37. Singh N, Temin S, Baker S, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3323–43.
 38. Médica SE de O. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Cemiplimab en primera línea del cáncer no microcítico de pulmón (CNMP).
 39. Drug Result Page - Respuestas detalladas - Dosing/Administration - Place In Therapy [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
 40. García Campelo MR, Arriola E, Balea BC, López-Brea M, Fuentes-Pradera J, de Castro Carpeno J, et al. PD-L1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer in PD-L1 positive patients: A safety data network meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(19):1–14.
 41. EudraVigilance. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
 42. FDA. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
 43. Chen C, Wu B, Zhang CY, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;95(November 2020):107498. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107498>
 44. The European Medicines Agency - EMA. Ficha técnica Libtayo (cemiplimab). Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
 45. Delgado-Sánchez O, Gutiérrez A, Do Pazo F, Ginés J, Martorell C, Boyeras B, et al. Comparative cost analysis of intravenous and subcutaneous administration of rituximab in lymphoma patients. *Clin Outcomes Res.* 2019;11:695–701.

46. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2895–902.
47. Yu A, Huang E, Abe M, An K, Park SK, Park C. Cost-effectiveness analyses of targeted therapy and immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the United States: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2021;21(3):381–93. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1886928>
48. Liu Q, Zhou Z, Luo X, Yi L, Peng L, Wan X, et al. First-Line ICI Monotherapies for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients With PD-L1 of at Least 50%: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12(December):1–10.
49. Kuznik A, Smare C, Chen CI, Venkatachalam M, Keeping S, Atsou K, et al. Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression ≥50%. *Value Heal* [Internet]. 2022;25(2):203–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.08.009>
50. Li Y, Liang X, Yang T, Guo S, Chen X. Pembrolizumab vs cemiplimab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression levels of at least 50%: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Front Oncol*. 2022;12(September):1–11.
51. Zhang M, Liu X, Wen F, Wu Q, Zhou K, Bai L, et al. First-line Cemiplimab versus Standard Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with at Least 50% Programmed Cell Death Receptor Ligand-1 Positivity: Analysis of Cost-effectiveness. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Oct 25];34(3):e123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736841/>
52. Qiao N, Insinga R, de Lima Lopes Junior G, Cook J, Sénécal M. A Review of Cost-Effectiveness Studies of Pembrolizumab Regimens for the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics - Open* [Internet]. 2021;5(3):365–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00255-2>
53. Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–15.
54. Barbier MC, Pardo E, Panje CM, Gautschi O, Lupatsch JE. A cost-effectiveness analysis of pembrolizumab with or without chemotherapy for the treatment of patients with metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression in Switzerland. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2021;22(5):669–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01282-4>
55. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 30];134:174–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

-Nombre y apellidos: Cristina Castillo Martín, Jaime Cordero Ramos

-Institución en la que trabaja: H. U. Virgen Macarena

-Institución que le vincula al informe: GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

Autora y tutor

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Ninguno

FECHA 21/3/2022

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Jaime Cordero Ramos

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Paula Barroso. Responsable Acceso al mercado Oncología. Sanofi-Aventis, SA.	En la página 52, en el apartado de evaluación económica: B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario Hoy en día no se puede realizar un análisis económico exhaustivo sobre la incorporación de cemiplimab, dado que aún no se encuentra comercializado en España. Deciros que cemiplimab no sólo se encuentra comercializado en España, sino que además tiene financiación desde antes del verano en cáncer de pulmón no microcítico metastásico, con expresión de PD-L1>50%.	Se acepta alegación y se corrige borrador.
Paula Barroso. Responsable Acceso al mercado Oncología. Sanofi-Aventis, SA.	<u>Motivo de la alegación: Destacar las poblaciones que forman parte del estudio EMPOWER, y sus resultados y actualizar datos de eficacia presentados en ESMO 2022 (Apartado 5.2)</u> <u>El estudio Empower Lung-1 se caracteriza por permitir la inclusión de pacientes que no han sido incluidos en estudios similares, como pacientes con infecciones virales (hepatitis B/C/VIH), así como una elevada proporción de pacientes con PS1 (72,8%), y con histología escamosa (43,1%) características que confieren a estos pacientes de un peor pronóstico. Otros datos interesantes son que se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable no candidato a QT/RT (15,9%), y pacientes con metástasis cerebrales controladas (12,0%). Asimismo, en el IPT publicado para Libtayo se menciona que "las potenciales diferencias entre los tres fármacos, cemiplimab, pembrolizumab y atezolizumab radican en los pacientes incluidos en sus estudios pivotaes."</u> A pesar del alto crossover del estudio (73,9%), y de las poblaciones de mal pronóstico incluidas en el mismo, lo resultados de este estudio fueron estadísticamente significativas para los co-endPoints primarios: SG, y SLP. Es especialmente destacable el beneficio que aporta cemiplimab en poblaciones anteriormente descritas de mal pronóstico, como pacientes con Histología escamosa en los que el HR OS fue de 0,53 ((0.36–0.77), pacientes con PS 1: HR SG0.66 (0.49–0.88), pacientes con metástasis cerebrales SG HR, 0.17 (95% CI, 0.04–0.78), y pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable no tributaria a QT/RT SG Hazard ratio: 0.48 (95% CI: 0.20–1.14) <u>En esta última edición de ESMO se ha compartido el seguimiento a 3 años de los resultados del estudio observándose que el HR de OS para la población de altos expresores no ha variado siendo de 0,57, y el HR en relación a la SLP ha mejorado siendo de 0,51.</u> Por otra parte, también se comunicaron los resultados del brazo de mantenimiento de Cemiplimab+QT, observándose que los pacientes que recibieron este esquema de tratamiento (n 64) lograron una mediana de supervivencia de 15,1 meses (téngase en cuenta que se trata de pacientes que ya han progresado al tto de cemiplimab en monoterapia, y que los controles históricos lograron una mediana de SG de 8,4 meses para esta misma población).	Con respecto a estas dos alegaciones: <ul style="list-style-type: none"> Poblaciones: Se corrige el borrador incluyendo la especificación sobre los pacientes con enfermedad viral activa, dado que es cierto que son pacientes que en los estudios pivotaes de atezolizumab y pembrolizumab. Sin embargo, se carece de los datos de eficacia en esa subpoblación, por lo que no se puede destacar ese subgrupo de pacientes a la hora de hablar de los resultados del estudio. Con respecto al resto de subgrupos considerados de mal pronóstico, como ECOG superior a 1, histología escamosa, o metástasis cerebrales controladas, los pacientes no fueron excluidos de los estudios pivotaes de atezolizumab y pembrolizumab, y las proporciones con respecto al total de pacientes incluidos fueron similares. La población localmente avanzada no resecable no tributaria a QT/RT fue estudiada también en los ensayos pivotaes de pembrolizumab. En los resultados en SG no se alcanza una diferencia estadísticamente significativa con respecto al HR. Datos actualizados en ESMO: pasan a incluirse los datos a 3 años en el borrador, de acuerdo con los datos presentados en ESMO 2022. Los resultados del brazo de mantenimiento de cemiplimab+QT una vez se ha progresado a monoterapia con cemiplimab no tienen relevancia en el presente informe, dado que la indicación que se está evaluando es la cemiplimab en 1ª línea en monoterapia.
Gonzalo Nocea Pulfer. Value, Outcomes Research & RWE Director. MSD	Motivo de la alegación: En el párrafo de "Comparación indirecta de fármacos y evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)" se analiza comparativamente la eficacia de pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab. Sin embargo, este análisis indirecto no contempla en sus conclusiones las limitaciones de su metodología.	Las comparaciones indirectas son útiles en aquellos casos en los que no hay ensayos clínicos controlados que permitan evaluar los fármacos en igualdad de condiciones, como es éste. También hay que considerar que dicha heterogeneidad ha sido tenida en cuenta a la hora de plantear la comparación indirecta, dado que se ha realizado solo para la población que ha estado

	<p>Las comparaciones indirectas, y más en concreto las comparaciones indirectas ajustadas, cumplen el propósito de analizar comparativamente varios medicamentos para los que no existen comparaciones directas. Sin embargo, la validez de estas comparaciones indirectas depende críticamente del grado de comparabilidad de los estudios sobre los que se fundamentan (poblaciones analizadas, endpoints, tiempo de seguimiento, etc). Por tanto, y por definición, aunque los estudios puedan ser razonablemente comparables, las conclusiones de las comparaciones indirectas siempre deberán ser interpretadas con cautela debido a las importantes limitaciones que mantienen los datos sobre los que se fundamenta el análisis.</p> <p>Propuesta alternativa: Se propone incluir las limitaciones que puede tener este tipo de comparaciones indirectas a la hora de poder extraer conclusiones válidas. Las diferencias en las poblaciones incluidas en los tres estudios son relevantes, por lo que existe un elevado grado de incertidumbre en las conclusiones que se derivan de la comparación. Se están comparando ensayos con una alta heterogeneidad en aspectos importantes como son: criterios diferentes a la hora de determinar qué porcentaje de PD-L1 es considerado alta expresión, poblaciones con características basales muy distintas, así como comparando variables de resultado que no son finales en todos los ensayos</p>	<p>expuesta al tabaco. Se pasa a recoger las limitaciones de este tipo de estudio, pero sin menospreciar la información que nos aporta en este tipo de situaciones.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.2.b: estadios I y II & estadio III: Incluir la indicación de atezolizumab en adyuvancia (EMA abril 2022).1 	<p>No se ha incluido, dado que dicha indicación aún se encuentra pendiente de resolución de financiación.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.2.b: estadios IV: según los IPTs de atezolizumab y cemiplimab, los 3 tratamientos son alternativas terapéuticas. Por favor modificar "el tratamiento de elección será pembrolizumab" por "los tratamientos disponibles son pembrolizumab y atezolizumab".2-3 <p>Incluir las dosis aprobadas para atezolizumab 1.200 mg/3 semanas, 840 mg/2 semanas y 1680 mg/4 semanas.1</p>	<p>Se acepta alegación y se corrige borrador.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.3 Tabla: incluir las indicaciones de atezolizumab en pacientes PD-L1≥50% para 1L CPNM, (IMpower110) y en adyuvancia (IMpower010), así como todas las posologías aprobadas 1. Corregir nota "(...) y financiado es en pacientes con PD-L1<50%".4-5 	<p>Se acepta alegación y se corrige borrador.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.2.b: otras posibles fuentes de sesgo; actualizar la información relativa a las guías clínicas para pacientes con alta expresión de PD-L1, incluyendo a atezolizumab.6-7 	<p>Se acepta alegación y se corrige borrador.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.2.b. C3 Tanto el IPT de cemiplimab como el atezolizumab concluyen que los 3 tratamientos son alternativas terapéuticas. 2-3 	<p>Se acepta alegación y se corrige borrador.</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.3.b.1 (pág. 25) "Resultados: El metaanálisis en red realizado por Mayem" Corregir Majem. (pág. 29) "Asimismo, refiere que el único ensayo que incluye pacientes en estadio localmente avanzado no metastásico es el KEYNOTE-042, a pesar de que también el EMPOWER-Lung 1 incluye a este tipo de pacientes." Eliminar esta información, ya que es incorrecta. En el NMA en la sección 3.2 se indica que el EMPOWER-Lung1 también tiene este perfil de pacientes.8 	<p>Se corrige el apellido de la autora. Cito textualmente el párrafo de la sección 3.2. del NMA donde se comenta lo que se discute en el informe: "Additionally, allstudiesincludedmetastatic patients, except for KEYNOTE-042 [33], which also included locally advanced NSCLC patients."</p>
Marina de Salas. Market Access Partner. Roche Farma	<p>Se solicita modificar en el texto, las siguientes imprecisiones relativas a atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6.2 Ensayos clínicos comparativos. Incluir en la comparativa los datos de atezolizumab, ya que los 3 fármacos son alternativas terapéuticas. Incluir el NMA de seguridad donde se comparan los EEAA de las inmunoterapias. 9 	<p>Se acepta alegación y se corrige borrador.</p>