

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

CEMPIPLIMAB EN PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN (CNMP)

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco su principal causa responsable (1,2).

Existen dos subtipos de cáncer de pulmón: el carcinoma microcítico de pulmón (15-20%) y el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), que supone el 80-85% del total. En el contexto del CNMP, existen dos subtipos histológicamente bien definidos: adenocarcinoma (60%) y carcinoma escamoso (40%). La diferenciación entre ellos resulta esencial, ya que tiene implicaciones en pronóstico y diferentes opciones de tratamiento (3,4).

Aproximadamente el 80% de los pacientes con CNMP son diagnosticados en estadio localmente avanzado y/o metastásico. En este escenario, la quimioterapia basada en doblete de platino ha sido durante décadas el tratamiento de elección, con una mediana de supervivencia de 10-12 meses y 15 meses en el CNMP de estirpe escamosa y adenocarcinoma, respectivamente, no alcanzando una cifra superior al 10% de pacientes vivos a los 5 años en cualquiera de los casos (5-8).

Dos grandes avances han revolucionado el tratamiento del CNMP en los últimos años: por un lado, la identificación de alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento dirigido, que acontece en el 30% de los pacientes con CNMP (esencialmente adenocarcinoma), donde el tratamiento dirigido ha demostrado un claro beneficio en supervivencia frente a la quimioterapia, con menor tasa de toxicidad y mejoría en calidad de vida (9).

El último consenso entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) recomendó el análisis obligatorio de los siguientes biomarcadores en CNMP no escamoso: *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF V600E* y *PD-L1* (Tabla 1) y sus técnicas de detección recomendadas, tanto en biopsia como en citología. Asimismo mencionó que, aunque el estudio de *MET*, *RET*, *HER2*, *NTRK* y *KRAS* no estaría indicado en la actualidad, sería igualmente recomendable su implementación en el diagnóstico inicial de los pacientes mediante técnicas de NGS (lo que permitiría

incluir también el estudio de carga mutacional o TMB como biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia) o en pacientes *EGFR/ALK/ROS1/BRAF* negativos (10).

Gene/protein	Predictive alteration	Methodology (in tissue)
<i>EGFR</i>	Mutation	PCR: sanger, real-time PCR and NGS
<i>ALK</i>	Rearrangement	IHC, FISH and NGS
<i>ROS1</i>	Rearrangement	IHC (screening), FISH and NGS
<i>BRAF V600</i>	Mutation	PCR: sanger, real-time PCR and NGS
PD-L1	Overexpression	IHC

Tabla 1: Biomarcadores diagnósticos obligatorios en CNMP no escamoso.

Por otro lado, la inmunoterapia, con la incorporación de los inhibidores del punto de control inmune (agentes anti-*PD1*: Nivolumab, Pembrolizumab y anti-*PD-L1*: Atezolizumab), ha demostrado también un beneficio en supervivencia con mejor perfil de tolerancia en pacientes con CNMP metastásico previamente tratados con quimioterapia (11-14), independiente de la expresión por inmunohistoquímica de *PD-L1* (Tabla 2).

CheckMate-017 <i>Nivolumab vs Docetaxel</i>	CheckMate-057 <i>Nivolumab vs Docetaxel</i>	KeyNote-010 <i>Pembrolizumab vs Docetaxel</i>	OAK <i>Atezolizumab vs Docetaxel</i>
Escamoso	No escamoso	Ambas	Ambas
+/-	+/-	≥1%	+/-
9.2 vs 6 m (0.59)	12.2 vs 9.4 m (0.73)	10.4 vs 8.6 m (0.71)	13.8 vs 9.6 m (0.73)
20 vs 9%	19 vs 12%	18 vs 9%	14 vs 13%
7 vs 55%	10 vs 54%	13-16 vs 35%	15 vs 43%

Tabla 2: Inmunoterapia en 2L de tratamiento del CNMP.

La expresión positiva de *PD-L1* está presente en el 60% de los pacientes con CNMP y es un biomarcador con valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento de inmunoterapia. La alta sobre-expresión de *PD-L1* (definida como ≥ 50 % en células tumorales) acontece en el 20-30% de los casos y se asocia a una peor supervivencia de los pacientes con CNMP y una mejor tasa de respuesta y supervivencia en relación con el tratamiento de inmunoterapia (15). De hecho, en el contexto del tratamiento de primera línea del CNMP localmente avanzado y/o metastásico con expresión de *PD-L1* ≥ 50 % , independientemente del subtipo histológico y sin presencia de mutación de *EGFR* y translocaciones de *ALK/ROS-1*, Pembrolizumab (16) y Atezolizumab (17) han demostrado una mayor supervivencia global en comparación con quimioterapia basada en platino, con mejor perfil de tolerancia y calidad de vida de los pacientes, estando aprobados en la actualidad por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en este escenario.

En base a estos hallazgos, se puso en marcha el estudio EMPOWER-Lung 1 (18), donde Cemiplimab, anticuerpo monoclonal frente a *PD-L1*, se comparó frente a quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento de pacientes con CNMP (ambas histologías) con *PD-L1* ≥ 50 %, demostrando también un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Estos resultados han llevado a la indicación de Cemiplimab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP localmente avanzado y/o metastásico con expresión de *PD-L1* ≥ 50 % y ausencia de expresión de *EGFR*, *ALK* y/o *ROS-1*.

Hoy en día, en el escenario descrito del CNMP localmente avanzado no candidato a tratamiento radical y/o metastásico con alta expresión de *PD-L1*, también existe la opción del uso de la combinación de quimioterapia e inmunoterapia (KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 132, CheckMate 9LA, POSEIDON, EMPOWER-Lung 3), demostrando un beneficio en tasa de respuesta, supervivencia global y un perfil de toxicidad manejable sin detrimento en la calidad de vida frente a la quimioterapia, independientemente de la expresión de *PD-L1* (19-22). La estrategia del uso combinado de quimio e inmunoterapia está aprobada por FDA y EMA, sin opciones en España para su uso salvo en pacientes con expresión de *PD-L1* negativa o inferior al 50%.

No existen estudios que comparen directamente la mono-inmunoterapia frente a la combinación de quimio-inmunoterapia en este contexto, por lo que el uso de una estrategia u otra depende en la actualidad de la accesibilidad al tratamiento, del perfil clínico del paciente, de las características de la enfermedad y del perfil molecular de la misma.

2. TÍTULO

Cemiplimab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP (ambas histologías) localmente avanzado no candidatos a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresan *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1* (18).

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Octubre de 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO (23)

4.1. CEMIPLIMAB.

4.1.1. Nombre del medicamento comercial.

LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión.

4.1.2. Composición cualitativa y cuantitativa.

Un ml de concentrado contiene 50 mg de Cemiplimab. Cada vial contiene 350 mg de Cemiplimab en 7 ml de solución.

Cemiplimab se produce en cultivo de células en suspensión de ovario de hámster chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido: L-histidina, Monohidrocloreto de L-histidina monohidrato, Sacarosa, L-prolina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4.1.3. Forma farmacéutica.

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Solución de clara a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido con un pH de 6,0 y osmolalidad entre 300 y 360 mmol/kg. La solución puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas, en un vial para un solo uso.

4.2. Indicaciones terapéuticas de Cemiplimab aprobadas por EMA.

- Carcinoma cutáneo de células escamosas: Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado (CCCEm o CCCEla) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.
- Carcinoma basocelular: Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico (CBla o CBm) que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (IVH).

- **Cáncer de pulmón no microcítico (CNMP):** Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP que expresan *PD-L1* ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*, que tienen: CNMP localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradioterapia definitiva y/o CNMP metastásico.

Cemiplimab no cuenta, en ninguna de las indicaciones mencionadas, con precio de reembolso aprobado por la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad.

4.3. Posología y forma de administración en CNMP.

La dosis recomendada de Cemiplimab es de 350 mg cada 3 semanas, administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. Escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico.

La nueva indicación de Cemiplimab en monoterapia se refiere al tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP (ambas histologías) localmente avanzado no candidatos a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresan *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*.

El 05 de Julio de 2019, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta nueva estrategia de tratamiento.

En la escala de beneficio clínico de ESMO, los resultados del estudio EMPOWER-Lung 1 obtienen una puntuación de 4 (24).

5.2. Valoración del estudio EMPOWER-Lung 1.

El estudio EMPOWER-Lung 1 (18) es un ensayo clínico de fase 3 randomizado, abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Cemiplimab en monoterapia en comparación con quimioterapia basada en

platino, a criterio del investigador según el subtipo histológico, en la primera línea de tratamiento de pacientes con CNMP localmente avanzado y/o metastásico con expresión de *PD-L1* $\geq 50\%$ y ausencia de aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS-1* (Figura 1).

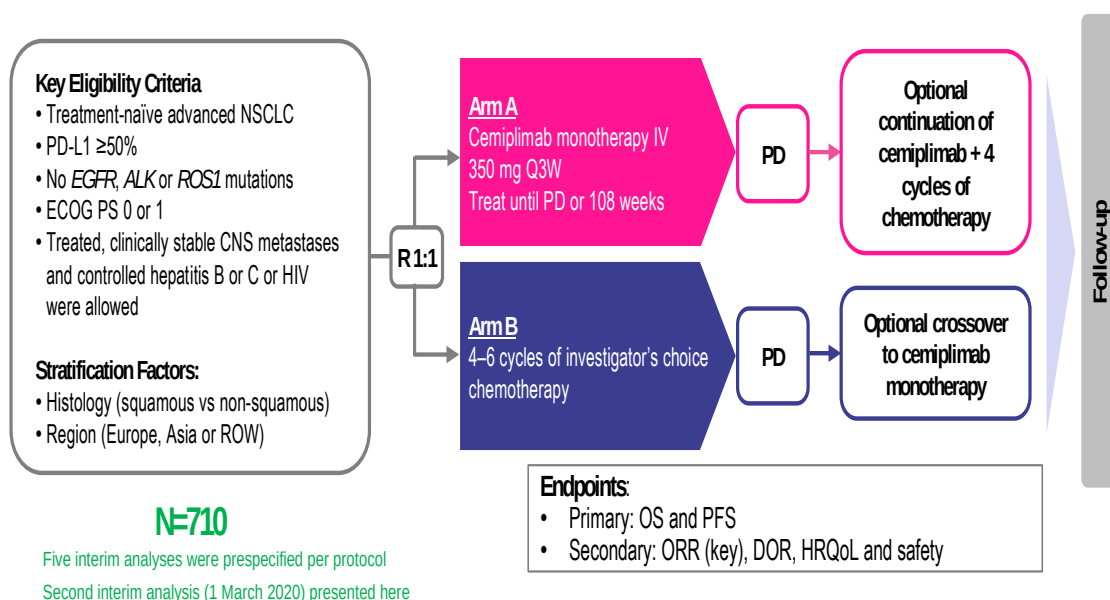


Figura 1: Diseño del estudio EMPOWER-Lung 1.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento según:

- Brazo control: Quimioterapia basada en Cisplatino (75 mg/m²) ó Carboplatino (AUC 5 ó 6) en combinación con Pemetrexed (500 mg/m²), Paclitaxel (200 mg/m²) ó Gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8) en infusión intravenosa cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos, a elección del investigador según el subtipo histológico.
- Brazo experimental: Cemiplimab 350 mg en infusión intravenosa cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o completar 108 semanas ó 36 ciclos de tratamiento.

Los 710 pacientes aleatorizados fueron estratificados en base al subtipo histológico de CNMP (escamoso versus no escamoso) y región geográfica (Europa versus Asia versus Resto del mundo). En el diseño del estudio se contempló la posibilidad de cross-over de los pacientes tratados con quimioterapia a recibir Cemiplimab a la progresión. Asimismo, a los pacientes en brazo de tratamiento con Cemiplimab, se le ofreció la opción de continuación con la inmunoterapia añadiendo la quimioterapia basada en platino en caso de progresión. Ambos acontecimientos ocurrieron en el 73.9% y 31.6% de los casos, respectivamente.

Todos los pacientes incluidos tenían confirmación histológica de CNMP en estadio IIIB/IIIC no candidatos a quimiorradioterapia radical (15%) ó estadio IV, expresión positiva de *PD-L1* ≥ 50 % (mediante IHQ 22C3), ausencia de aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS-1*, ECOG 0-1 y no habían recibido tratamiento previo (quimioterapia y/o inmunoterapia), permitiendo quimioterapia neo o adyuvante previas al menos 6 meses antes de la inclusión (Tabla 3). A los criterios de exclusión propios de los estudios de inmunoterapia, se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o previamente tratadas (12%), así como pacientes con VHB, VHC ó VIH bien controlados.

	Intention-to-treat population		PD-L1 $\geq 50\%$ population	
	Cemiplimab group (n=356)	Chemotherapy group (n=354)	Cemiplimab group (n=283)	Chemotherapy group (n=280)
Age				
Median (IQR)	63 (58–69)	64 (57–69)	63 (58–69)	64 (58–70)
≥ 65	156 (44%)	164 (46%)	126 (45%)	133 (48%)
Sex				
Female	44 (12%)	60 (17%)	35 (12%)	49 (18%)
Male	312 (88%)	294 (83%)	248 (88%)	231 (83%)
Region of enrolment				
Europe	275 (77%)	278 (79%)	215 (76%)	216 (77%)
Asia	39 (11%)	38 (11%)	31 (11%)	29 (10%)
Rest of the world	42 (12%)	38 (11%)	37 (13%)	35 (13%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status score				
0	96 (27%)	96 (27%)	77 (27%)	75 (27%)
1	260 (73%)	258 (73%)	206 (73%)	205 (73%)
Smoking status				
Current smoker	133 (37%)	120 (34%)	105 (37%)	92 (33%)
Past smoker	223 (63%)	234 (66%)	178 (63%)	188 (67%)
Histology				
Squamous	159 (45%)	152 (43%)	122 (43%)	121 (43%)
Non-squamous	197 (55%)	202 (57%)	161 (57%)	159 (57%)
Brain metastases	44 (12%)	39 (11%)	34 (12%)	34 (12%)
Cancer stage at screening				
Locally advanced	63 (18%)	52 (15%)	45 (16%)	42 (15%)
Metastatic	293 (82%)	302 (85%)	238 (84%)	238 (85%)
Previous systemic neoadjuvant therapy	4 (1%)	7 (2%)	3 (1%)	4 (1%)
Previous systemic adjuvant therapy	9 (3%)	15 (4%)	5 (2%)	12 (4%)

Tabla 3: Características de los pacientes incluidos en el estudio EMPOWER-Lung 1.

Los objetivos primarios del estudio EMPOWER-Lung 1 fueron la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Para ello se planeó incluir en el estudio aproximadamente 700 pacientes y analizar los resultados en base a 476 eventos muerte con la intención de confirmar una superioridad del brazo experimental con una HR=0.5 y un poder estadístico del 90%.

Como objetivos secundarios se incluyeron la tasa de respuesta, duración de la respuesta, seguridad y tolerabilidad de Cemiplimab y un análisis de calidad de vida. Finalmente, se incluyeron como objetivos exploratorios el perfil farmacocinético y de inmunogenicidad de Cemiplimab, así como el análisis de eficacia de Cemiplimab según la expresión de *PD-L1* (50-60%, 60-90% y $\geq 90\%$).

A continuación, se presentan los resultados de dos poblaciones para el análisis de eficacia: la población por intención de tratar (ITT), que incluye a todos los pacientes aleatorizados (N=710) y la población de *PD-L1* $\geq 50\%$, que incluye a aquellos pacientes con expresión de *PD-L1* tumoral $\geq 50\%$ confirmada por un laboratorio central mediante un ensayo completamente validado (N=563) (Tabla 5).

Con una mediana de seguimiento de 10.8 meses, Cemiplimab demostró una reducción estadísticamente significativa del 43% en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia (HR: 0.57; $p=0.002$) en la población con expresión de *PD-L1* tumoral $\geq 50\%$ confirmada. La mediana de SG no fue alcanzada para Cemiplimab frente a 14.2 meses para la quimioterapia basada en platino (Figura 2). Las curvas de Kaplan-Meier de SG mostraron una diferencia en SG a los 2 años del 50% frente al 27%. En la población global (ITT), la mediana de SG fue de 22.1 meses para Cemiplimab frente a 14.3 meses para la quimioterapia (HR=0.68; $p=0.0022$), con una diferencia a los 2 años del 49% frente al 30%.

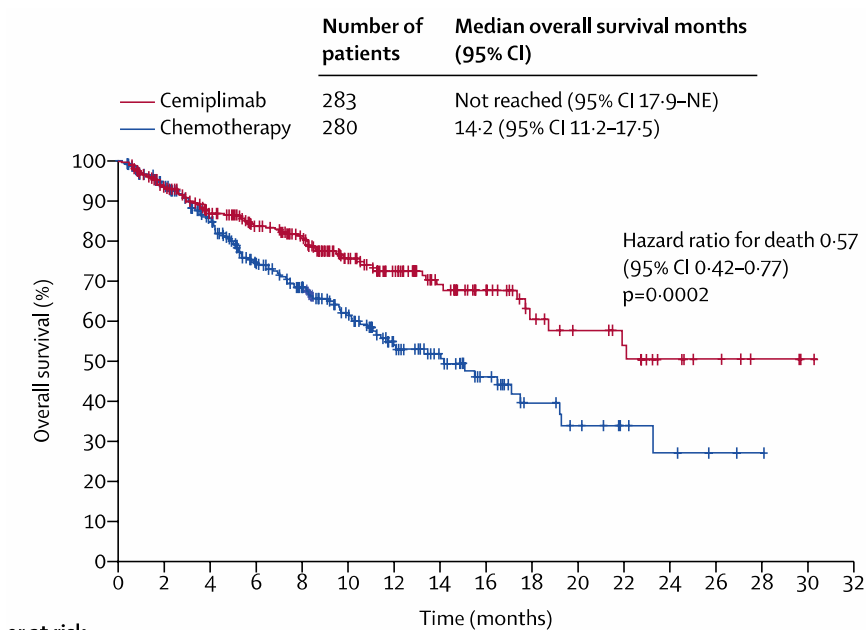


Figura 2: Beneficio en SG de Cemiplimab frente a quimioterapia.

Cemiplimab también demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SLP, con una mediana de 8.2 meses para la inmunoterapia versus 5.7 meses

para la quimioterapia (HR=0.54; $p<0.0001$), en los pacientes con *PD-L1* tumoral $\geq 50\%$ confirmado. La probabilidad estimada de ausencia de progresión de la enfermedad a los 12 meses fue del 41% para Cemiplimab frente al 7% para la quimioterapia (Figura 3). En la población ITT, el beneficio en SLP fue de 6.2 meses para Cemiplimab frente a 5.6 meses para la quimioterapia (HR=0.59; $p<0.0001$), con una diferencia a los 12 meses del 38% versus 7% a favor de la inmunoterapia.

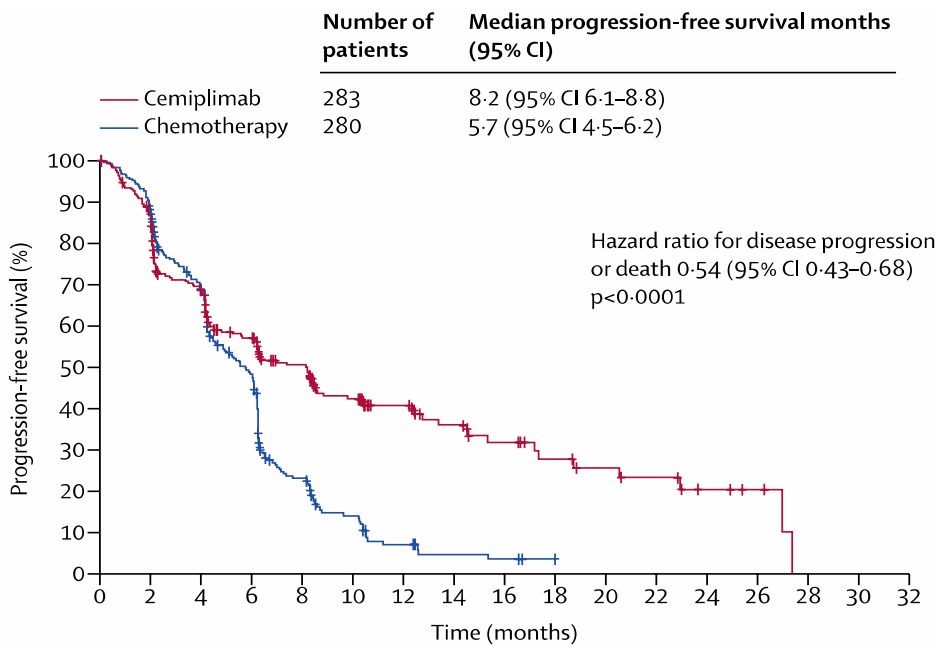


Figura 3: Beneficio en SLP de Cemiplimab frente a quimioterapia.

Se observó beneficio de Cemiplimab en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del subtipo histológico y región geográfica (factores de estratificación), edad, sexo, ECOG, estadio al diagnóstico y presencia de afectación cerebral, tanto en SLP como en SG, con la única excepción del sexo femenino y pacientes asiáticos en el análisis de SG, donde el número reducido de pacientes incluidos (25/84 y 18/77 pacientes, respectivamente) no permite extraer conclusiones acerca de la falta de beneficio de la inmunoterapia en este escenario (Figura 4).

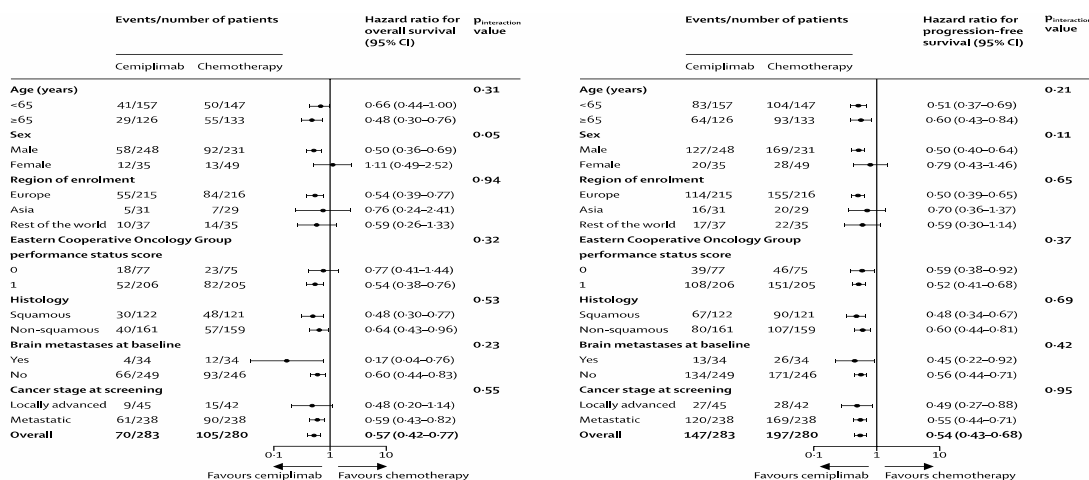


Figura 4: Análisis de SLP y SG de Cemiplimab frente a quimioterapia por subgrupos.

Un 12% de los pacientes incluidos en el estudio EMPOWER-Lung 1 tenían afectación del sistema nervioso central (SNC) asintomática o previamente tratada y estable. En un análisis exploratorio post-hoc, no preplanificado, se analizó la eficacia de Cemiplimab frente a la quimioterapia en esta población. La mayoría de pacientes incluidos (n=68) fueron varones, exfumadores y con CNMP escamoso. Cemiplimab demostró un beneficio frente a quimioterapia en términos de tasa de respuesta (41.2 versus 8.8%), SLP (10.4 versus 5.5 meses, HR=0.45) y SG (18.7 versus 11.7 meses, HR=0.17) (Figura 5). Además, la progresión intracraneal de enfermedad fue inferior en los pacientes con inmunoterapia (5.9 vs 11.8%), tanto por crecimiento de lesiones pre-existentes como por la aparición de enfermedad de novo (25).

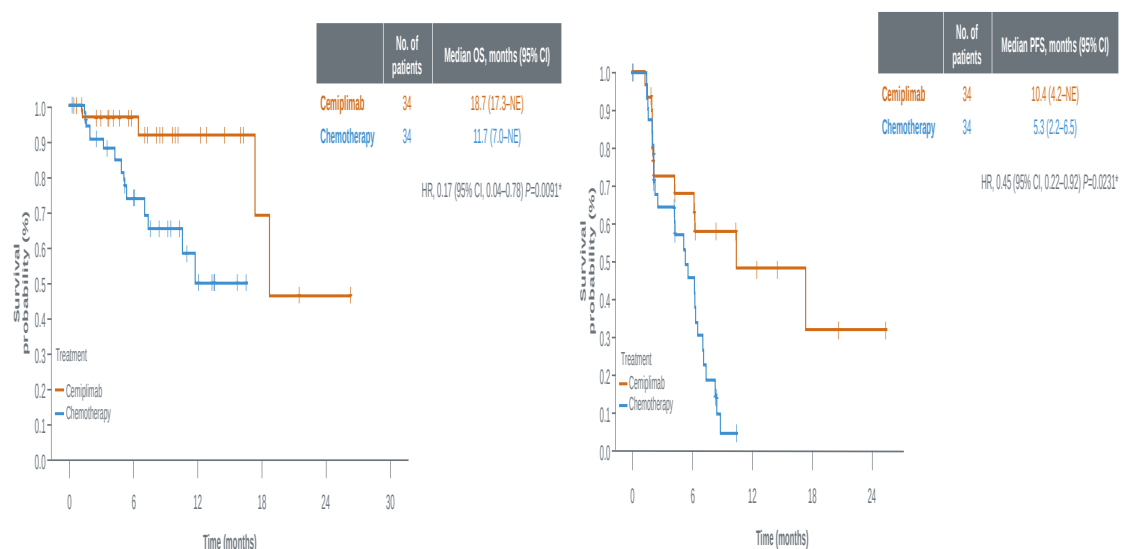


Figura 5: Beneficio en SG y SLP de Cemiplimab frente a quimioterapia en pacientes con enfermedad del SNC.

La tasa de respuesta de los pacientes tratados con Cemiplimab fue del 39% frente al 20% de los pacientes tratados con quimioterapia en la población con *PD-L1* tumoral $\geq 50\%$ confirmado. No se observaron diferencias en el tiempo de respuesta de los pacientes a ambas estrategias de tratamiento (2.1 meses en ambos brazos). Sin embargo, la duración de respuesta resultó considerablemente mayor con Cemiplimab (duración mediana de 16.7 meses) frente a quimioterapia (6 meses) (Tabla 4). Los resultados fueron prácticamente idénticos en la población ITT, con una tasa de respuesta del 37% versus 21% y una duración de respuesta de 21 versus 6 meses, respectivamente.

	Cemiplimab group (n=283)	Chemotherapy group (n=280)
Objective response		
Number of patients	111	57
% (95% CI)	39% (34–45)	20% (16–26)
Odds ratio (95% CI)*	2.53 (1.74–3.69); p<0.0001	..
Best overall response		
Complete response	6 (2%)	3 (1%)
Partial response	105 (37%)	54 (19%)
Stable disease	76 (27%)	135 (48%)
Non-complete response or non-progressive disease	2 (1%)	1 (<1%)
Progressive disease	52 (18%)	41 (15%)
Not evaluable	42 (15%)	46 (16%)
Kaplan-Meier estimated median duration of response, months (95% CI)†	16.7 (12.5–22.8)	6.0 (4.3–6.5)
Median observed time to response, months‡	2.1 (2.1–2.3)	2.1 (2.1–3.1)

Tabla 4: Diferencias en la tasa de respuesta entre Cemiplimab y quimioterapia.

Tabla 5: Eficacia de Cemiplimab frente a quimioterapia en población ITT (N=710) y población con *PD-L1* tumoral $\geq 50\%$ confirmado (N=563)

En el análisis exploratorio de eficacia según el nivel de expresión de *PD-L1* (50-60%, 60-90% y $\geq 90\%$), se observó una clara correlación de mayor tasa de respuesta, SLP y SG cuanto mayor expresión de *PD-L1* (Tabla 6).

	Población ITT (N=710)	Población ITT (N=710)	Población <i>PD-L1</i> $\geq 50\%$ (N=563)	Población <i>PD-L1</i> $\geq 50\%$ (N=563)
	Cemiplimab (N=356)	Quimioterapia (N=354)	Cemiplimab (N=238)	Quimioterapia (N=280)
SG (mediana)	22.1m	14.3m	NR	14.2m
SG 12m (%)	70	56	72	54
SG 24m (%)	49	30	50	27
SLP (mediana)	6.2m	5.6m	8.2m	5.7m
SLP 12m (%)	38	7	41	7
SLP 24m (%)	28	4	28	NR
ORR (%)	37	21	39	20
DoR (mediana)	21m	6m	16.7m	6m

	PD-L1 ≥90%	PD-L1 >60 to <90%	PD-L1 ≥50 to ≤60%	PD-L1 <50% or unknown
Number of patients	98 vs 94	89 vs 90	96 vs 96	73 vs 74
Overall survival				
Median, months (95% CI)	NR (17.3-NE) vs 15.1 (11.1-NE)	22.1 (17.9-NE) vs 12.0 (9.6-19.2)	21.9 (13.2-NE) vs 14.0 (9.4-19.3)	16.5 (11.6-NE) vs 15.2 (10.2-NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.46 (0.25-0.85)	0.47 (0.27-0.80)	0.77 (0.49-1.23)	1.082 (0.68-1.72)
Progression-free survival				
Median, months (95% CI)	15.3 (10.4-18.7) vs 5.9 (4.3-6.2)	6.2 (4.2-8.4) vs 4.2 (4.1-5.7)	4.3 (2.8-6.3) vs 6.2 (5.0-6.2)	4.1 (2.6-6.1) vs 5.0 (4.2-6.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.17-0.46)	0.55 (0.38-0.80)	0.79 (0.56-1.12)	0.82 (0.56-1.18)
Tumour response				
Objective response rate, % (95% CI)	46 (36-56) vs 18 (11-27)	39 (29-50) vs 20 (12-30)	32 (23-43) vs 23 (15-33)	26 (17-38) vs 22 (13-33)

Tabla 6: Eficacia de Cemiplimab según la expresión de *PD-L1*.

La tasa de toxicidad severa (> grado 3) fue del 28% en los pacientes tratados con Cemiplimab frente al 39% en los tratados con quimioterapia, con una proporción similar en la discontinuación permanente del tratamiento (6% vs 4%). Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con la inmunoterapia fueron la hipertransaminasemia (12%), anorexia y anemia (6%), toxicidad gastrointestinal (diarrea, náusea y vómitos-12%) y rash (5%), resultando los de mayor severidad la elevación de aspartato aminotransferasa y neumonitis (1%, ambas) (Tabla 7).

	Cemiplimab group (n=355)				Chemotherapy group (n=342)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	154 (43%)	36 (10%)	5 (1%)	9 (3%)	169 (49%)	92 (27%)	35 (10%)	7 (2%)
Increased alanine aminotransferase	18 (5%)	3 (1%)	0	0	12 (4%)	0	0	0
Decreased appetite	17 (5%)	1 (<1%)	0	0	48 (14%)	1 (<1%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	17 (5%)	5 (1%)	0	0	11 (3%)	1 (<1%)	0	0
Anaemia	16 (5%)	2 (1%)	0	0	101 (30%)	49 (14%)	2 (1%)	0
Rash	15 (4%)	3 (1%)	0	0	8 (2%)	0	0	0
Diarrhoea	14 (4%)	1 (<1%)	0	0	17 (5%)	6 (2%)	0	0
Nausea	14 (4%)	0	0	0	87 (25%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Arthralgia	13 (4%)	0	0	0	20 (6%)	1 (<1%)	0	0
Fatigue	12 (3%)	3 (1%)	0	0	38 (11%)	4 (1%)	0	0
Vomiting	11 (3%)	0	0	0	41 (12%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Increased amylase	10 (3%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Pneumonitis	10 (3%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0

Tabla 7: Toxicidad más relevante del estudio EMPOWER-Lung 1.

De acuerdo al análisis de calidad de vida, estimado en base a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13, medidos de forma basal, en el día 1 de los 6 primeros ciclos de tratamiento y luego el día 1 de cada 3 ciclos, Cemiplimab demostró igualmente una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes ($HR < 1$) y su valoración global de calidad de vida ($p < 0.0001$) (Figura 6) (26).

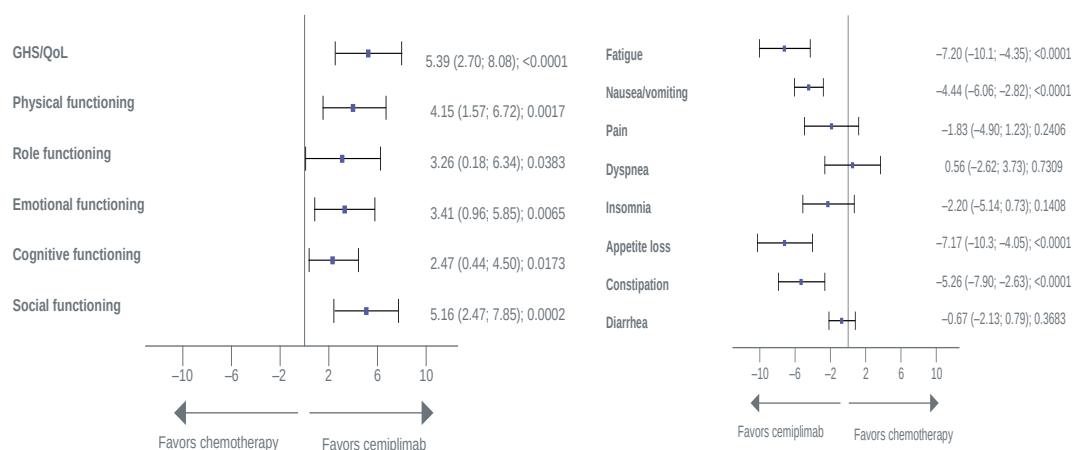


Figura 6: Beneficio de Cemiplimab frente a quimioterapia en calidad de vida.

Existen múltiples metanálisis y revisiones sistemáticas que han comparado en el contexto de la primera línea de tratamiento del CNMP localmente avanzado y/o metastásico con alta expresión de *PD-L1* la mono-inmunoterapia frente a la quimioterapia basada en platino (27,28). Todos ellos demuestran que la inmunoterapia, incluyendo los datos de Pembrolizumab (KEYNOTE 024 y 042), Atezolizumab (IMpower 110) y Cemiplimab (EMPOWER-Lung 1) es superior a la quimioterapia en términos de tasa de respuesta, SLP y SG, con una mediana de SG en torno a 20-30 meses frente a 12-14 meses con quimioterapia, con un mejor perfil de tolerancia y calidad de vida (Figura 7).

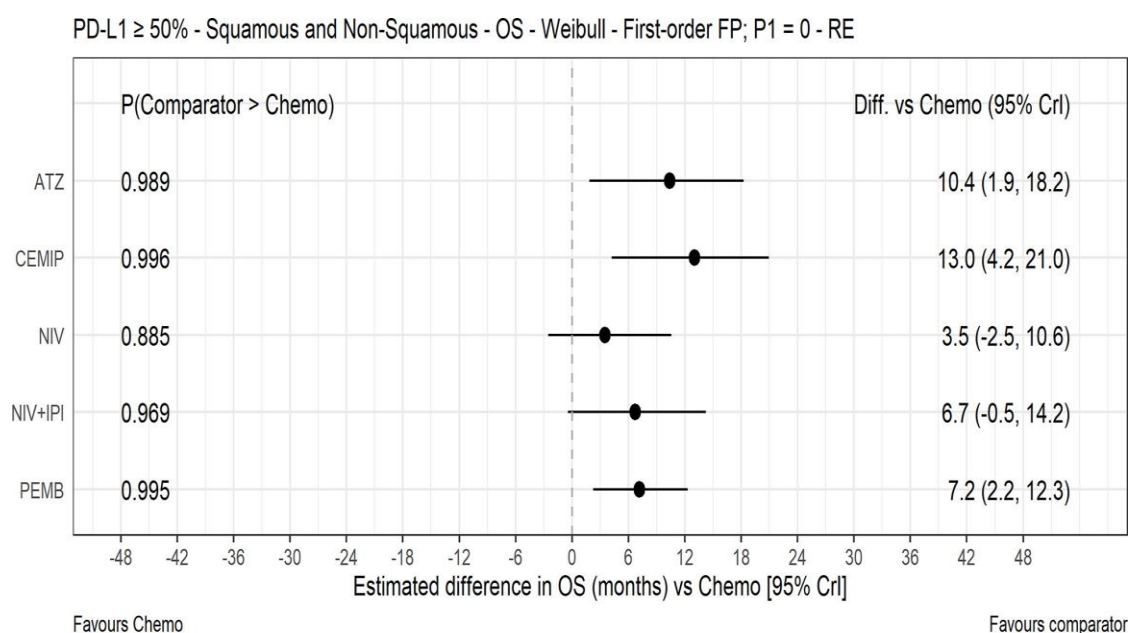


Figura 7: Metanálisis de mono-inmunoterapia en 1L del CNMP *PD-L1* ≥50 %.

Existen dos subgrupos de pacientes donde no se observa el beneficio de la mono-inmunoterapia frente a la quimioterapia: sexo femenino y nunca fumadores, en probable relación con el perfil genómico potencialmente drogable de estos pacientes. Asimismo, hoy conocemos de la presencia de genes que confieren resistencia a la inmunoterapia (*STK-11/LKB1*, *KEAP-1*), por lo que se plantea si en estos subgrupos sería más recomendable el uso de la combinación de quimio-inmunoterapia (Figura 8), dada la ausencia de comparación directa de la estrategia combinada frente a la mono-inmunoterapia y su beneficio en supervivencia frente a la quimioterapia (29,30).

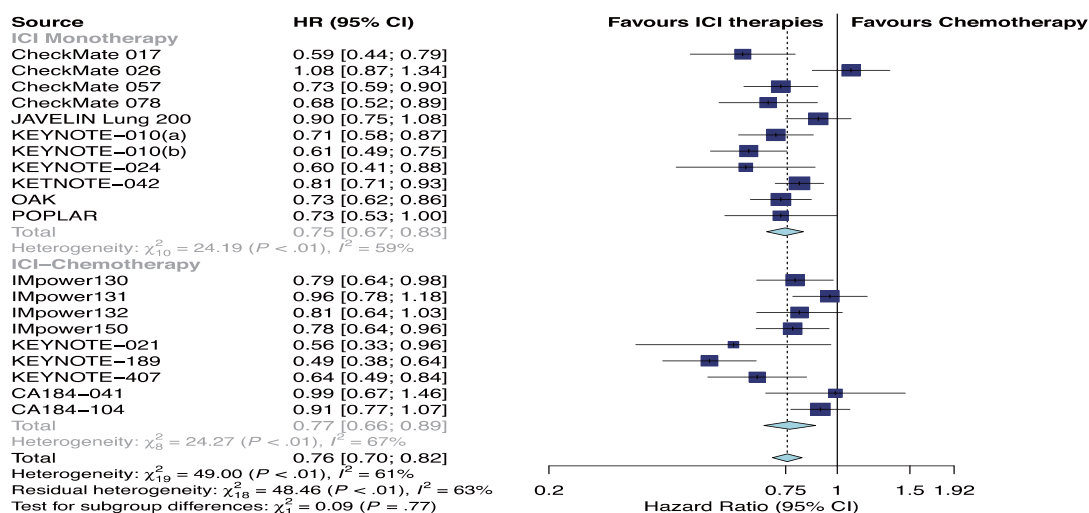


Figura 8: Metanálisis de quimio-inmunoterapia versus quimioterapia en 1L del CNMP.

5.3. Biomarcadores.

En general, el beneficio en SG asociado con Cemiplimab fue consistente entre todos los subgrupos examinados, tanto en la población ITT como en la población *PD-L1* $\geq 50\%$, excepto en pacientes mujeres (en la población *PD-L1* $\geq 50\%$; $n=84$) y en pacientes asiáticos (en la población ITT; $n=77$).

En cuanto a la SLP, en la mayoría de los subgrupos de la población ITT y *PD-L1* $\geq 50\%$, la mediana de la SLP fue mayor en el grupo de Cemiplimab que en el grupo de quimioterapia.

En la población *PD-L1* $\geq 50\%$, un total de 68 de 563 (12,1%) pacientes habían sido tratados por metástasis cerebrales estables en el momento de la aleatorización. Los pacientes se distribuyeron uniformemente entre Cemiplimab ($n=34$) y quimioterapia ($n=34$). La mediana de SG (18,7 versus 11,7 meses), SLP (10,4 versus 5,3 meses) y la tasa de respuesta (41,2% versus 8,8%) fueron superiores con Cemiplimab frente a quimioterapia. La progresión de la enfermedad del SNC se produjo en 2 (5,9%) pacientes con Cemiplimab frente a 4 (11,8%) pacientes con quimioterapia. La progresión de la enfermedad fuera del SNC se produjo en 9 (26,5%) pacientes con Cemiplimab frente a 15 (44,1%) pacientes con quimioterapia.

En relación con el análisis de SG, SLP y tasa de respuesta en función del nivel de expresión de *PD-L1* (50-60%, 60-90% y $\geq 90\%$), se demostró una correlación directamente proporcional entre el aumento de los niveles de expresión de *PD-L1* y los parámetros de eficacia.

5.4. Posicionamiento según agencias regulatorias y guías internacionales.

En base a los resultados del estudio EMPOWER-Lung 1, Cemiplimab está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP (ambas histologías) localmente avanzado no candidatos a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresan *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*.

El 22 de febrero de 2021 la FDA aprobó Cemiplimab como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con CNMP localmente avanzado no candidatos a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresan *PD-L1* en ≥ 50 % (determinado por un test aprobado por FDA), sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*.

El 05 de julio de 2019, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta nueva estrategia de tratamiento bajo la misma indicación.

En la actualidad, Cemiplimab sólo está incluido en la guía de tratamiento de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) (31), no así en la última actualización de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), donde sólo se incluyen como opciones de monoterapia disponibles en este escenario Pembrolizumab y Atezolizumab (32,33).

5.5. Valoración de coste-oportunidad.

La indicación de Cemiplimab se sustenta en los resultados del ensayo clínico EMPOWER-Lung 1, ofreciendo una nueva opción de tratamiento de mono-inmunoterapia como estrategia de primera línea a todos los pacientes con CNMP (ambas histologías) localmente avanzado no candidatos a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresan *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*. Esta indicación ofrece un aumento de SG frente a la quimioterapia basada en platino y supondría la posibilidad de recibir la quimioterapia basada en este esquema como segunda línea de tratamiento.

Cemiplimab ha demostrado beneficio en SG en todos los subgrupos de pacientes seleccionados en función de la alta expresión de *PD-L1*, incluyendo el subtipo histológico y pacientes que no se han incluido en estudios previos que han explorado la misma hipótesis, como pacientes con VHB, VHC ó VIH bien controlados, pacientes con enfermedad localmente avanzada no candidatos a tratamiento de quimiorradioterapia radical y una mayor proporción de pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratada.

No existen datos disponibles de coste-eficacia, comparando este esquema de tratamiento con el resto de mono-inmunoterapias aprobadas en este escenario

(Atezolizumab, Pembrolizumab), ni en comparación con la combinación de quimioterapia basada en platino más inmunoterapia. En un metanálisis recientemente publicado, Cemiplimab se asoció con una mayor SLP y tasa de respuesta respecto a Pembrolizumab, resultando comparables en SG y perfil de toxicidad, aunque numéricamente más pacientes que recibieron Cemiplimab frente a Pembrolizumab sobrevivían sin progresión (37% versus 18%) y a los 2 años (59% versus 49%) (34).

El estudio EMPOWER-Lung 1 ha demostrado una tasa de toxicidad significativamente inferior de Cemiplimab frente a la quimioterapia, con una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes y su valoración global de calidad de vida.

5.6. Valoración desde una perspectiva social.

Cemiplimab representa una nueva indicación de mono-inmunoterapia en el panorama actual del tratamiento del CNMP localmente avanzado no candidato a recibir quimiorradioterapia radical y/o metastásico, que expresa *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales, sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*.

Aunque su impacto en SG y perfil de toxicidad no difiere frente al resto de opciones de tratamiento disponibles (Atezolizumab, Pembrolizumab), sí permite la inclusión de pacientes previamente excluidos de los estudios KEYNOTE 024 e IMpower 110, como son los pacientes con CNMP en estadio III no candidatos a terapia concurrente radical, pacientes con infección de VHB, VHC, VIH bien controlados, y ofrece una mayor evidencia del beneficio de la mono-inmunoterapia en una proporción mayor de pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratada.

Además, la duración del tratamiento está limitada a completar 108 semanas ó 36 ciclos de tratamiento en caso de buena tolerancia y/o respuesta al tratamiento, con la opción de recibir la quimioterapia basada en platino a la progresión, como mejor estrategia de segunda línea disponible.

Se estima, de acuerdo a los datos publicados por REDECAN en 2020 (35), que se diagnosticaron en España 21.847 casos de cáncer de pulmón en varones y 7791 en mujeres. De la totalidad, un 85% corresponde a CNMP (28638 casos). Si aproximadamente el 65% se diagnostica en estadio III no candidato a tratamiento de quimiorradioterapia radical y/o estadio IV, y de éstos, un 30% tendrá expresión de *PD-L1* ≥ 50 % (5584 casos), en ausencia de contraindicación para inmunoterapia (ECOG > 0-1, presencia de *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* y/o enfermedad cerebral sintomática), la cifra aproximada de pacientes candidatos a recibir esta estrategia de tratamiento en un año podría ser de unos 4746 pacientes.

5.7. Información necesaria.

El estudio EMPOWER-Lung 1 representa una nueva opción de tratamiento de mono-inmunoterapia en el contexto del CNMP (ambas histologías) estadio III no candidato a tratamiento radical y/o estadio IV con expresión de *PD-L1* $\geq 50\%$ sin alteraciones genómicas en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS-1*, completando el escenario a las opciones ya disponibles, Pembrolizumab y Atezolizumab, estando sólo la primera de ellas disponible para su uso en España.

Si bien este estudio demuestra, de nuevo, el beneficio de Cemiplimab para un 30% aproximado de pacientes con expresión de *PD-L1* mayor ó igual al 50%, con la oportunidad de recibir la quimioterapia a la progresión en el brazo de inmunoterapia, hoy día el gran debate es conocer, en ausencia de biomarcadores, qué estrategia sería de elección en este escenario entre la mono-inmunoterapia y la combinación de quimio-inmunoterapia.

El estudio EMPOWER-Lung 1 permitirá, con un seguimiento más prolongado, conocer el impacto que ofrece en términos de seguridad y eficacia la posibilidad de continuar Cemiplimab a pesar de la progresión de la enfermedad añadiendo la quimioterapia basada en platino.

Si bien estudios retrospectivos y/o observacionales de RWD han permitido conocer el uso seguro y eficaz de la inmunoterapia en pacientes no seleccionados o representados en ensayos clínicos (presencia de enfermedad autoinmune, infección con estatus de inmunosupresión, enfermedad cerebral, tratamiento esteroideo +/- antibióticos, etc), el estudio EMPOWER-Lung 1 representa el primer estudio prospectivo que incluye pacientes con estas características, confirmando estos resultados.

En un futuro próximo resulta esencial la generación de datos que nos permita seleccionar el perfil de pacientes con CNMP *PD-L1* $\geq 50\%$ donde usar la mono-inmunoterapia frente a la combinación de quimio-inmunoterapia (nivel de expresión de *PD-L1*, carga tumoral, presencia de metástasis hepáticas y/o cerebrales, detección de *STK-11/KEAP1*, etc) en la práctica clínica diaria.

6. CONCLUSIONES

En el estudio EMPOWER-Lung 1, Cemiplimab en monoterapia hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o completar 108 semanas ó 36 ciclos de tratamiento, ha demostrado una reducción estadísticamente significativa del 43% en el riesgo de muerte frente al estándar de 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino (NR versus 14.2 meses, HR: 0,57; $p=0.002$). La tasa de SG a los 2 años fue del 50% frente al 27%, respectivamente.

Se observó beneficio de la inmunoterapia en todos los subgrupos de pacientes, independientemente subtipo histológico y región geográfica (factores de estratificación), edad, sexo, ECOG, estadio y presencia de enfermedad cerebral. Resulta de especial interés la mayor diferencia en mediana de SG en

el subgrupo de pacientes con mayor expresión de *PD-L1* (por ejemplo, *PD-L1* ≥ 90 % NR versus 15.1 meses, HR=0.46).

Cemiplimab también demostró una diferencia favorable frente a la quimioterapia basada en platino en la SLP (8.2 versus 5.7 meses, HR=0.54), tasa de respuesta (39% versus 20%) y duración de respuesta (16.7 versus 6 meses). La tasa de toxicidad severa ($>$ grado 3) fue inferior en el brazo de tratamiento con inmunoterapia (28% vs 39%), con una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes y su valoración global de calidad de vida a favor de la misma.

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 mencionados de beneficio en supervivencia y tolerancia en pacientes no seleccionados, justifican sobremanera la nueva indicación del tratamiento de Cemiplimab como primera línea de los pacientes con CNMP (ambas histologías) con estadio III irresecable no candidatos a tratamiento de quimiorradioterapia radical y/o estadio IV no portador de alteraciones genómicas en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS-1*, así como su incorporación urgente en las guías nacionales y/o internacionales de tratamiento más consultadas (ESMO y/o SEOM).

7. RECOMENDACIONES FINALES

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 quimiorradioterapia radical, y/o metastásico, que expresa *PD-L1* en ≥ 50 % de las células tumorales sin aberraciones en *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1):11-30.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic proceedings 2019; 94(8):1623-40.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol 2015; 10(9):1240-2.
4. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. BMC cancer 2016; 16(1):760.

5. Schiller J, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
6. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543-51.
7. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, 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.
8. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 14; 355(24):2542-50.
9. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019; 322(8):764-74.
10. Garrido P, Conde E, de Castro J, et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 989-1003.
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.
12. Borghaei H, Paz Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639.
13. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027):1540-50.
14. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066):255-65.
15. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017; 112:200-215.
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833.
17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1328-1339.
18. Sezer A, Kilickap S, Gumus 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* 2021; 397:592-604.
19. Tun AM, Thein KZ, Thein WL, et al. Checkpoint inhibitors plus

- chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Sci.OA* 2019; 5(9):FSO421.
20. Paz Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021
 21. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for mNSCLC: Results from the Phase 3 POSEIDON Study. *IASLC* 2021 (PL02.01).
 22. Gogishvili M, Melkedze T, Makharadze T, et al. EMPOWER-Lung 3: Cemiplimab in combination with platinum doublet chemotherapy for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO* 2021 (LBA51).
 23. <http://www.ema.europa.eu>
 24. <http://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-254-1>
 25. Ozguroglu M, Sezer A, Kilickap S, et al. Cemiplimab monotherapy as first-line (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced NSCLC with PD-L1 ≥50 %: EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. *ASCO* 2021 (Abstract 9085).
 26. Gumus M, Chen CI, Ivanescu C, et al. Patient-Reported Symptoms, Functioning, and Quality of Life (QoL) in Patients Treated with Cemiplimab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced NSCLC with PD-L1 ≥50%: Results from EMPOWER-Lung 1 Study. *ASCO* 2021 (Abstract 9078).
 27. Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A, et al. First line Immunotherapy for NSCLC. *Pharmaceuticals* 2020; 13: 373.
 28. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Frontiers in Oncol* 2021; 13:373.
 29. Skoudilis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(9):495-509.
 30. Wang C, Quiao W, Jiang Y, et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020; 235:4913-4927.
 31. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Netw* 2021; 19(3):254-266.
 32. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237 (updated 2020)
 33. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 3-17.
 34. Freemantle N, Xu Y, Wilson F, et al. Network meta-analysis (NMA) of

immuno-oncology (IO) monotherapy as first-line (1L) treatments (txs) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 expression ≥ 50 %. J Clin Oncol 2021; 39(15_suppl):e21091-e21091.

35. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2020.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BristolMyers Squibb, MSD Oncology, Takeda y Eli Lilly.