



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Programa de Doctorado en Farmacia

**Estudio de la calidad y los
resultados de los ensayos
clínicos en cáncer de pulmón no
microcítico avanzado publicados
entre 2010 y 2020: evaluación del
beneficio clínico y análisis
farmacoeconómico**

Tesis doctoral para aspirar al grado de doctor presentada por
Ricardo García Fumero

Bajo la dirección de:

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Cristina Fernández López

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ricardo García Fumero
ISBN: 978-84-1117-672-9
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79676>

*A mis padres,
por enseñarme el valor de las cosas
más allá de lo que los ojos permiten ver*

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han colaborado, directa o indirectamente, en que este trabajo pudiera llegar a ver la luz. No tengo palabras suficientes para mostraros mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores el Dr. Miguel Ángel Calleja y la Dra. Cristina Fernández, por su apoyo, dedicación y trabajo en el desarrollo de esta tesis. Espero haber estado a la altura.

Agradecer también a todos los grandes profesionales que me han regalado su tiempo para ayudarme en el proceso. Pepe Expósito, sin tu propuesta inicial y tu apoyo durante todo el recorrido esta tesis no habría sido posible. Jaime Espín y Manuela Expósito, gracias por el tiempo y esfuerzo dedicado. Gracias también a Ana Moreno por su apoyo fundamental durante todos los trámites formales.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, por todo lo que ha supuesto iniciar este camino rodeado de ustedes. Por los ánimos y el apoyo moral que tan necesario ha sido.

Gracias también a los profesionales con los que me he encontrado a lo largo de estos años más allá del HUVN. A los de Tenerife y a los de Gran Canaria, por aguantar mis momentos malos y celebrar los buenos que han sucedido.

Y por supuesto, gracias a mi familia, a mi hermana y a mis padres especialmente. Sin su comprensión e inestimable apoyo no hubiese encontrado las fuerzas para seguir con este proyecto. También a mis amigos, que han sabido entender mis ausencias y me han animado en todo momento.

ABREVIATURAS

ACE: Análisis coste-efectividad

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ALK: Quinasa del linfoma anaplásico

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

AVG: Año de vida ganado

AVGLP: Año de vida ganado libre de progresión

CP: Cáncer de pulmón

CPM: Cáncer de pulmón microcítico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EECC: Ensayos clínicos

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EMA: *European Medicines Agency*

ESMO: *European Society of Medical Oncology*

FDA: *Food and Drug Administration*

FE: Frontera eficiente

FI: Factor de impacto

HR: *Hazard ratio*

IASLC: *International Association for the Study of Lung Cancer*

ITK: Inhibidor directo de la tirosín-quinasa

ITT: Intención de tratar

MCBS: *Magnitude of Clinical Benefit Scale*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PD: Receptor de muerte programada

PD-L: Ligando del receptor de muerte programada

PS: *Performance Status*

QoL: Calidad de vida

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

TNM: Tumor, ganglio, metástasis

1 TABLA DE CONTENIDO

Índice de tablas.....	
Índice de figuras	
2 Resumen.....	1
3 Introducción	3
3.1 Epidemiología del cáncer de pulmón	3
3.2 Clasificación del cáncer de pulmón	4
3.3 Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.....	6
3.4 Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.....	7
3.4.1 Tratamiento de primera línea en presencia de mutación en EGFR	10
3.4.2 Tratamiento de primera línea en presencia de translocación de ALK	10
3.4.3 Tratamiento de primera línea en presencia de otras mutaciones conductoras.....	11
3.4.4 Tratamiento de primera línea en ausencia de mutaciones conductoras	11
3.5 El papel de los ensayos clínicos	12
4 Justificación	15
5 Objetivos	16
5.1 Objetivo general.....	16
5.2 Objetivos específicos	16
6 Material y métodos.....	18
6.1 Diseño del estudio	18
6.2 Descripción de la búsqueda bibliográfica	18
6.2.1 Estrategia en Ovid Medline®	19
6.2.2 Estrategia en Embase® (<i>search query</i>)	19
6.3 Criterios de inclusión	20

6.4	Criterios de exclusión.....	20
6.5	Descripción de las variables recogidas	21
6.5.1	Variables descriptivas del estudio	21
6.5.2	Variables de calidad metodológica y reporte de resultados.....	22
6.5.3	Variables para evaluar el beneficio clínico de los resultados.....	23
6.6	Proceso de recogida de datos.....	25
6.7	Aplicación de la escala ESMO-MCB v1.1.....	26
6.8	Análisis estadístico	27
6.9	Análisis farmacoeconómico	29
7	Resultados	33
7.1	Características descriptivas de los ensayos clínicos incluidos	35
7.1.1	Análisis descriptivo de las terapias antineoplásicas evaluadas.....	38
7.2	Características metodológicas de los ensayos clínicos incluidos	40
7.2.1	Aspectos analizados de la medida de la calidad de vida.....	42
7.3	Análisis de la supervivencia global.....	43
7.4	Análisis de la supervivencia libre de progresión.....	47
7.5	Análisis de los resultados de calidad de vida.....	50
7.6	Análisis del beneficio clínico de las terapias experimentales.....	51
7.7	Análisis de los ensayos clínicos que permitían <i>crossover</i>	61
7.8	Análisis de las conclusiones emitidas por los autores	65
7.9	Evaluación Económica	65
7.9.1	Análisis coste-efectividad de las terapias contra mutaciones de EGFR ...	66
7.9.2	Análisis coste-efectividad de las terapias contra translocaciones de ALK	68
7.9.3	Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra PD-L1	70
7.9.4	Análisis coste-efectividad de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras.....	73

8	Discusión	77
8.1	Características de los ensayos clínicos incluidos	78
8.1.1	Esquemas de tratamiento analizados	79
8.1.2	Análisis de los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos	81
8.2	Análisis de las variables de supervivencia	84
8.2.1	El caso de la inmunoterapia	86
8.3	Análisis de los resultados de calidad de vida.....	91
8.4	Análisis del beneficio clínico	92
8.5	Efecto del <i>crossover</i>	95
8.6	Conclusiones emitidas por los autores	96
8.7	Evaluación económica	98
8.7.1	Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra EGFR	99
8.7.2	Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra ALK.....	100
8.7.3	Análisis coste-efectividad de la inmunoterapia	101
8.8	Limitaciones	104
9	Conclusiones.....	107
10	Bibliografía.....	111
11	Anexos	137

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genes alterados en el adenocarcinoma de pulmón y sus frecuencias estimadas en población de Asia Oriental y de E.E.U.U./Europa.

Tabla 2. Agrupación por estadios propuesta en la 8ª edición de la Clasificación TNM de la IASLC.

Tabla 3. Clasificación de los formularios ESMO-MCBS v1.1 según la variable principal del estudio y/o su diseño.

Tabla 4. Proceso de selección año a año de los 66 EECC finalmente incluidos según los criterios de exclusión aplicados.

Tabla 5. Características descriptivas generales de nuestra cohorte de 66 EECC.

Tabla 6. Coeficientes rho de Spearman para las correlaciones analizadas entre variables numéricas.

Tabla 7. P-valores para los coeficientes de correlación rho de Spearman de la Tabla 6.

Tabla 8. Distribución de los esquemas terapéuticos entre los brazos control evaluados con frecuencia superior a 1.

Tabla 9. Distribución por frecuencias de los esquemas terapéuticos experimentales.

Tabla 10. Distribución de frecuencias para las terapias experimentales incluidas según el biomarcador contra el que se dirigían.

Tabla 11. Variables relacionadas con la metodología de los EECC incluidos y su frecuencia.

Tabla 12. Frecuencia de empleo de los diferentes cuestionarios de calidad de vida.

Tabla 13. Coeficientes del modelo de regresión lineal basado en la SG.

Tabla 14. Coeficientes del modelo de regresión lineal basado en la SLP.

Tabla 15. Relación de los EECC que mostraron resultado positivo en el análisis de calidad de vida y sus brazos de tratamiento.

Tabla 16. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en histología escamosa.

Tabla 17. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en histología no escamosa.

Tabla 18. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en ambos subtipos histológicos.

Tabla 19. Características destacables de los EECC que permitían crossover y efecto del mismo sobre la SG y sobre el score ESMO-MCBS v1.1.

Tabla 20. Coeficientes de correlación de Spearman (ρ) para las variables SG y SLP en presencia y ausencia de crossover (tabulados en ese orden).

Tabla 21. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR.

Tabla 22. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR.

Tabla 23. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra translocaciones de ALK.

Tabla 24. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra PD-L1.

Tabla 25. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas contra PD-L1.

Tabla 26. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas empleadas en CPNM avanzado sin mutaciones conductoras.

Tabla 27. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas empleadas en CPNM avanzado sin mutaciones conductoras.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estimación del número de muertes por los principales tipos de cáncer en 2020 en población mundial, de ambos sexos y todas las edades.

Figura 2. Diagrama temporal representando los avances en el tratamiento del cáncer de pulmón desde 1970.

Figura 3. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de publicaciones.

Figura 4. Gráfico de barras que representa la mediana de SG (meses) reportada por cada uno de los 54 EECC que investigaron terapias contra el CPNM avanzado y el valor global de la mediana, en orden ascendente según año de publicación (2010-2020).

Figura 5. Diagramas de cajas y bigotes representando la distribución de la mediana de SG según histología y según expresión tumoral de biomarcador.

Figura 6. Gráfico de barras que representa la mediana de SLP (meses) reportada por cada uno de los 61 EECC que investigaron terapias contra el CPNM avanzado y el valor global de la mediana, en orden ascendente según año de publicación (2010-2020).

Figura 7. Diagramas de cajas y bigotes representando la distribución de la mediana de SLP según histología y según expresión de biomarcador tumoral.

Figura 8. Diagrama representando la distribución de los score finales para ESMO-MCBS v1.1 de los 45 EECC donde fue aplicable.

Figura 9. Distribución de los score ESMO-MCBS v1.1 según su presumible beneficio clínico en base a su aprobación para el tratamiento del CPNM avanzado. El gráfico A muestra la distribución para las terapias aprobadas por las agencias reguladoras (EMA y/o FDA) y para las que se presupone un beneficio clínico significativo; el gráfico B representa la distribución para las terapias no aprobadas.

Figura 10. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra mutaciones de EGFR, representando los costes frente a la mediana de SLP.

Figura 11. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra mutaciones de EGFR, representando los costes frente a la mediana de SG.

Figura 12. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra translocaciones de ALK, representando los costes frente a la mediana de SLP.

Figura 13. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra PD-L1, representando los costes frente a la mediana de SLP.

Figura 14. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra PD-L1, representando los costes frente a la mediana de SG.

Figura 15. Frontera eficiente de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras, representando los costes frente a la mediana de SLP.

Figura 16. Frontera eficiente de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras, representando los costes frente a la mediana de SG.

2 RESUMEN

En este estudio hemos analizado la evolución de los resultados clínicos y los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos publicados entre los años 2010 y 2020, que investigaban tratamientos de primera línea contra el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico. Más concretamente, hemos evaluado el beneficio clínico de las terapias investigadas en ese periodo, así como su eficiencia, aplicando la escala de magnitud del beneficio clínico enunciada por la ESMO (ESMO-MCBS v1.1) y desarrollando un análisis fármaco-económico, respectivamente.

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura para seleccionar los ensayos clínicos fase III, y los fase II pivotaes, publicados entre 2010 y 2020. Una búsqueda manual permitió obtener los resultados de calidad de vida de las publicaciones que hacían referencia a su análisis en la publicación original, pero no incluían su resultado. Como consecuencia, 89 publicaciones correspondientes a 66 ensayos clínicos, fueron incluidas. Las terapias dirigidas, fundamentalmente inhibidores directos de tirosín-quinasa e inhibidores de PD-1/PD-L1, fueron las más frecuentemente investigadas.

Los resultados mostraron que casi 2 de cada 3 EECC con resultado estadístico positivo ($n = 28/45$) fueron incapaces de demostrar un beneficio clínico significativo e incluso, que casi la mitad de las terapias investigadas y comercializadas para el tratamiento del CPNM avanzado, no alcanzaba tampoco el umbral de beneficio clínico de la ESMO (45%; $n = 14/31$). La calidad de vida se evaluó en 36 ensayos clínicos (54,5%), pero se encontraron mejoras significativas solamente en un tercio de ellos. Las medianas de supervivencia, global y libre de progresión, estaban fuertemente correlacionadas y fueron más prolongadas para los estudios publicados entre 2015-2020 y para los pacientes con CPNM avanzado de histología no escamosa con expresión de mutaciones conductoras o biomarcador tumoral. La mediana de supervivencia global fue de 16,2 meses para el conjunto de ensayos clínicos que la reportaron.

Por su parte, el análisis fármaco-económico reveló que tanto erlotinib como osimertinib eran terapias eficientes frente a gefitinib para el tratamiento del CPNM EGFR mutado,

pero no así dacomitinib. Alectinib podría considerarse eficiente para el CPNM ALK+ en primera línea frente a crizotinib, en base a datos de supervivencia libre de progresión. Y pembrolizumab en monoterapia contra el CPNM con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ también. Actualmente, la inmuno-quimioterapia no resultaría eficiente. De todas esas terapias eficientes, alectinib (estudio ALEX), pembrolizumab en monoterapia (estudio KEYNOTE-042) y erlotinib (únicamente en el estudio OPTIMAL) fueron las únicas que alcanzaron el umbral de beneficio clínico de la ESMO.

En definitiva, los resultados clínicos reportados por los ensayos clínicos en CPNM avanzado o metastásico están cambiando sustancialmente el abordaje de la enfermedad. Durante el periodo de estudio, el descubrimiento de nuevos biomarcadores y la investigación de combinaciones terapéuticas innovadoras, como fue el caso de la inmuno-quimioterapia, han resultado en medianas de supervivencia más prolongadas y en una discreta pero constante mejora de la calidad de vida con respecto a periodos anteriores.

Sin embargo, hay otros aspectos que parecen estar afectando negativamente a los resultados en salud de los pacientes: la falta de análisis de calidad de vida en ensayos clínicos que analizaron la supervivencia libre de progresión como variable primaria, la inconsistente correlación entre las variables de supervivencia cuando se investigó para la inmunoterapia o, incluso, la aceptación de las conclusiones positivas emitidas por los autores sin un mínimo cuestionamiento crítico de las mismas.

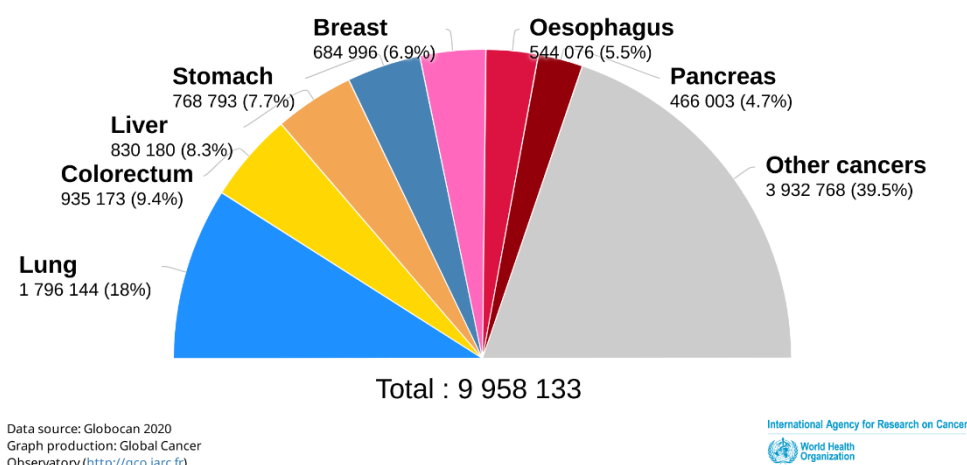
Nuevas metodologías resultan necesarias tanto para el diseño de los próximos ensayos clínicos, que deberían orientarse a alcanzar el umbral de beneficio clínico significativo, como para analizar la eficiencia e ineficiencia de las terapias actuales y futuras.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón (CP) se sitúa a la cabeza de los tumores responsables de mayor número de fallecimientos a nivel mundial sin diferenciar por sexo según datos del año 2020¹, siendo responsable del 18,0% del total de muertes por cáncer. Datos del año 2008 ya achacaban casi el mismo porcentaje de muertes al CP, con un 18,2% del total². La *Figura 1* muestra el número de muertes estimadas en 2020 a nivel mundial para ambos sexos y todas las edades.

Figura 1. Estimación del número de muertes por los principales tipos de cáncer en 2020 en población mundial, de ambos sexos y todas las edades.



El informe de la *Sociedad Española de Oncología Médica* publicado en 2020³ tampoco deja lugar a dudas al analizar la situación mundial y de España. En 2012 el CP se situaba ya como el tipo de cáncer con mayores cifras de mortalidad mundial y en 2018 continuaba a la cabeza entre la población general en España, con 22.133 muertes, lo que representaba el 19,7% del total de muertes por cáncer. Además, en 2017, se mantenía como la principal causa de muerte por tumores a nivel europeo y constituía el tercer tipo de cáncer en incidencia en España; el segundo más incidente en hombres y el cuarto tipo más incidente en mujeres. No obstante, las cifras más recientes de mortalidad

muestran una tendencia positiva para las mujeres (elevación del 5,1% desde 2012) y negativa para los hombres (descenso de -10,7% desde 2012).

3.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Según su histología, se han diferenciado dos tipos principales de cáncer de pulmón: carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85%^{4,5} y los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas, que representa aproximadamente un 15-20% de los CP⁶. En el CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, predominando el adenocarcinoma (37-47%), seguido del carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y del carcinoma de células grandes (10-18%)^{4,7}.

El desarrollo de estudios genómicos a gran escala y de nuevas técnicas diagnósticas ha permitido identificar alteraciones genéticas presentes en ciertos subtipos de CPNM, lo que ha amplificado su variedad. Esta heterogeneidad ha llevado a actualizar la forma de clasificar los tumores torácicos. Ya en 2015 la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) hacía hincapié en la importancia de la inmunohistoquímica para mejorar esta clasificación⁴. Así mismo, en la última clasificación de la OMS⁷, correspondiente al año 2021, los avances en las técnicas moleculares también centraron la atención de los expertos como herramientas fundamentales para desarrollar una clasificación más precisa, haciendo énfasis en la aplicación de test genéticos para lograr una mejor caracterización del tumor.

De hecho, gracias al empleo de técnicas moleculares de caracterización se han identificado mutaciones conductoras que son casi exclusivas del adenocarcinoma de pulmón. Además, muchas de estas mutaciones llevan asociadas terapias dirigidas aprobadas, lo que ha permitido desarrollar un enfoque terapéutico más personalizado. Buena parte de los genes que se ven en menor o mayor medida alterados en el adenocarcinoma de pulmón se recoge en la *Tabla 1*. De entre ellas, las alteraciones contra las que existen fármacos dirigidos aprobados incluyen a las que afectan a genes como el del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)⁸⁻¹¹ o al gen de la

quinasa del linfoma anaplásico (ALK)^{12,13}. El carcinoma escamoso, por el contrario, no presenta generalmente mutaciones en EGFR ni reordenamientos de ALK¹⁴.

Tabla 1. Genes alterados en el adenocarcinoma de pulmón y sus frecuencias estimadas en población de Asia Oriental y de E.E.U.U./Europa.

Gen alterado	Asia Oriental (%)	E.E.U.U./Europa (%)
EGFR	40–59	5–19.4
ALK	3–7	3–6
ROS1	1–3	1–2
ERBB2	2–3	2–3
RET	1–2.2	1–2
BRAF V600E	0.5–1	2–3
Met ex14	2	3
NTRK1/2/3	<1	0.23
KRAS	7.4–11	20–30
NRAS	0.4	1.2
MAP2K1	<2	0.7
TP53	36	42
STK11	4.4	11
KEAP1	5	15
PIK3CA	4	2
CTNNB1	4.4	2.5
PTEN	4.8	2
NF1	3	1.9
TSC 1/2	<2	0.7

ex14: exón 14; NA: no aplicable; E.E.U.U.: Estados Unidos de América.

Fuente: *The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015*⁷.

Otros genes alterados en el adenocarcinoma con avances terapéuticos incluyen a: ROS-1^{15,16}, BRAF^{17,18}, MET^{19,20}, RET^{15,21} y NTRK1-3²², para los que han aparecido y se siguen investigando, terapias dirigidas.

Ciertas alteraciones genéticas de las recogidas en la *Tabla 1* parecen ser más frecuentes en subgrupos de poblaciones definidos. Las mutaciones de EGFR y reordenamientos de ALK, así como las alteraciones en ROS-1 y RET, se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes no fumadores, mientras que las mutaciones en KRAS se han observado más frecuentemente en fumadores²³. Así mismo, estas mutaciones en KRAS resultan, en comparación, mucho más frecuentes en población de E.E.U.U. y Europa, mientras que mutaciones en EGFR lo son en Asia Oriental²⁴. La frecuencia estimada de otras alteraciones genéticas, sin embargo, parece no variar según la zona geográfica²⁵⁻²⁷.

Más recientemente, el desarrollo de la inmunoterapia y su empleo para tratar el CPNM avanzado también ha llevado a analizar nuevos biomarcadores. Principalmente, el ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) es una molécula clave que se encuentra sobre-expresada en células tumorales de ciertos tumores entre los que se encuentra el CPNM. La interacción con su receptor (PD-1) impide que los linfocitos CD8 citotóxicos respondan contra el tumor, permitiendo su proliferación^{28,29}. Este descubrimiento ha llevado, no solo a requerir de una subclasificación tumoral precisa, sino también al empleo de técnicas específicas que permitan cuantificar el nivel de PD-L1 en las células tumorales^{30,31}. Los análisis de biomarcadores tumorales también son importantes por el hecho de que la presencia de mutaciones en EGFR o reordenamientos de ALK imposibilita el empleo de inhibidores de PD-L1 en primera línea de tratamiento³². En este sentido, se han identificado otras alteraciones genéticas que parecen reducir la respuesta a los inhibidores de PD-L1, aunque actualmente no afectan a la elección de los mismos como tratamiento de primera línea³³.

3.3 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO

La clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM, de las siglas en inglés) es la que habitualmente se emplea para la estadificación del CP. Se basa en el análisis de pacientes

provenientes de todo el mundo y está desarrollada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (del inglés, IASLC). La 8ª es la última edición de este sistema de clasificación TNM e incluye información pronóstica relevante, además de proporcionar la base de la orientación terapéutica. Teniendo en cuenta los descriptores T, N y M propuestos por la IASLC en su 8ª edición³⁴, el CP avanzado (excluyendo el localmente avanzado) o metastásico se puede agrupar en los estadios recogidos en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Agrupación por estadios propuesta en la 8ª edición de la Clasificación TNM de la IASLC.

Estadio	T	N	M
Estadio IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Adaptado de: Goldstraw P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016 Jan;11(1):39-51.

Esta estadificación fue publicada a finales de 2016 e incluyó nuevos estadios que la 7ª edición, publicada en 2007, no contemplaba. En esa edición los estadios avanzados irresecables o metastásicos se limitaban al IIIB y IV³⁵, mientras que esta nueva edición incluye al estadio IIIC y reformula el estadio IV como IVA y IVB. No obstante, las implicaciones terapéuticas de estos cambios no están claras todavía³⁶.

3.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO

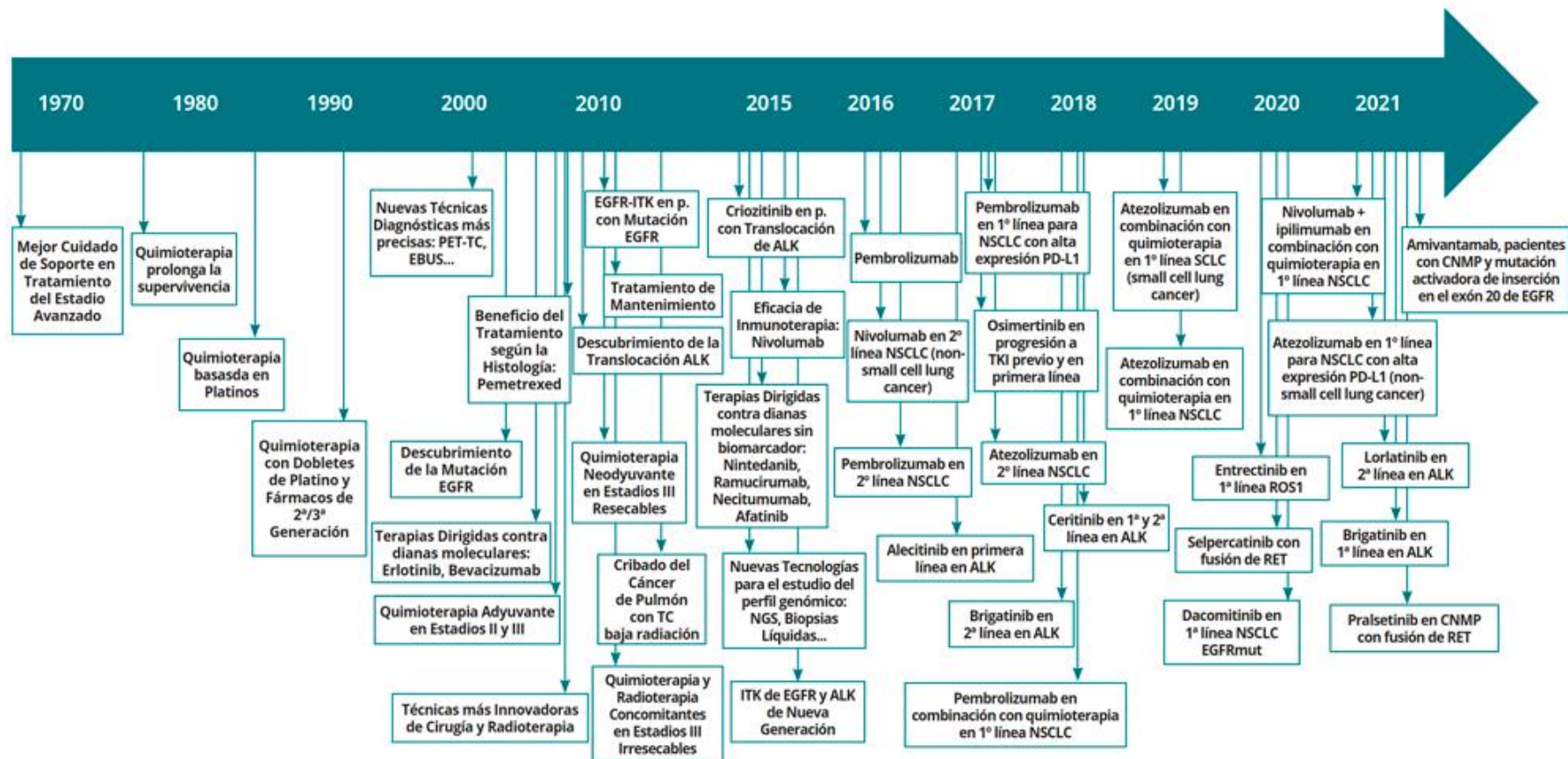
Aproximadamente el 75% de los CPNM se encuentran en estadio avanzado en el momento del diagnóstico³⁷. En la actualidad, los estadios más avanzados se benefician de una variedad de opciones terapéuticas que van desde la radioterapia o quimioterapia

convencionales hasta las opciones más innovadoras como la terapia molecular dirigida o la inmunoterapia. El tratamiento escogido dependerá del subtipo histológico, estadio del tumor, características moleculares y una evaluación de la condición médica general del paciente. La integración de estos nuevos medicamentos en los algoritmos convencionales se ha asociado a resultados satisfactorios, aunque no curativos³⁸.

A pesar de los grandes esfuerzos en investigación, sólo se han logrado beneficios clínicos modestos. Se ha descrito una leve, aunque continua mejora en la supervivencia de los pacientes con CPNM avanzado a partir de los resultados de los diferentes ensayos clínicos (EECC) llevados a cabo entre los años 2000 y 2012, con un aumento de la supervivencia global de 0,384 meses por año del período de estudio³⁹. Desde la aparición de las terapias dirigidas los resultados clínicos de varios subgrupos de pacientes con CPNM avanzado han venido mejorando, como el descenso de la mortalidad observado entre 2013 y 2016 en la población estadounidense⁴⁰. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años se encontraba y se encuentra aún por debajo del 20%^{5,41,42}.

La *Figura 2* muestra la evolución temporal del tratamiento del CP, pudiéndose observar la magnitud de los avances en este contexto clínico. La terapia sistémica en primera línea se considera actualmente para el tratamiento de aquellos tumores irreseccables y/o metastásicos, pudiendo ser: quimioterapia, inmunoterapia, inmuno-quimioterapia o terapia dirigida a mutaciones conductoras⁴³. Las principales características que van a definir el tratamiento serán: la edad, la comorbilidad del paciente, si ha padecido enfermedad autoinmune previa, así como la histología y los biomarcadores presentes en el tumor⁴⁴. Actualmente, el empleo de la radioterapia se contempla en ciertos casos de metástasis cerebrales u óseas, aunque también en el control sintomático⁴³.

Figura 2. Diagrama temporal representando los avances en el tratamiento del cáncer de pulmón desde 1970.



Tomado de: Los Avances en Cáncer de Pulmón (publicado el 16 de noviembre de 2021) por SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

3.4.1 Tratamiento de primera línea en presencia de mutación en EGFR

Los inhibidores directos de la tirosín-quinasa (ITK) del EGFR (gefitinib, erlotinib y afatinib) han demostrado mejores resultados en salud, incluyendo calidad de vida (QoL), en comparación con los dobles de platino^{45,46}. La comparación entre ITK de distintas generaciones (primera, segunda y tercera), en primera línea de tratamiento, ha mostrado beneficios en SLP y SG para los de tercera generación, tanto para dacomitinib^{47,48} como para osimertinib^{49,50}, aunque los eventos adversos grados 3-4 fueron superiores en el caso de dacomitinib^{47,48}, no pudiendo demostrar una clara mejoría de la QoL cuando se comparó de forma directa con gefitinib, aunque con un control de los síntomas posiblemente más duradero⁵¹. Por su parte, osimertinib podría presentar una mayor actividad intracraneal, lo que sugiere que el tratamiento con este fármaco reduciría la probabilidad de progresión de la enfermedad al sistema nervioso central⁵².

3.4.2 Tratamiento de primera línea en presencia de translocación de ALK

Nuevamente, los ITK de ALK son el tratamiento de elección de primera línea³⁶. Cuando se compararon con distintos regímenes de quimioterapia, tanto crizotinib como ceritinib demostraron mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta y en SLP^{53,54}. Por su parte, alectinib⁵⁵ y brigatinib⁵⁶ se han comparado con crizotinib, mostrando mejores resultados de SLP, constituyendo así las terapias de primera línea preferentes³⁶. Además, la tasa de eventos adversos grados 3-5 fue superior en los pacientes tratados con crizotinib^{55,56}. Esto no sucedió cuando crizotinib se comparó con lorlatinib¹³, ya que las tasas registradas de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron muy superiores entre los pacientes que recibieron lorlatinib. Además, la SLP observada con lorlatinib dista mucho de la observada con alectinib o brigatinib.

Por otra parte, alectinib, brigatinib y lorlatinib han demostrado una importante actividad intracraneal. En el caso de alectinib, solo el 12% de los pacientes mostró progresión de

la enfermedad al sistema nervioso central, frente al 45% de los pacientes en el brazo de crizotinib⁵⁵. En el caso de brigatinib la tasa de respuesta intracraneal fue del 78%, frente al 29% para crizotinib⁵⁶. Finalmente, lorlatinib mostró una tasa de respuesta intracraneal del 82%, frente al 23% del brazo de crizotinib¹³.

3.4.3 Tratamiento de primera línea en presencia de otras mutaciones conductoras

El tratamiento de elección en presencia de alteraciones genéticas en ROS-1 es crizotinib³⁶, en base a un estudio de un solo brazo que reclutó a 50 pacientes^{16,57}.

En caso de detectar la mutación V600E en el gen BRAF, el único tratamiento dirigido disponible en la actualidad es la combinación de dabrafenib + trametinib, autorizado en base a otro estudio de un solo brazo que reclutó a 36 pacientes⁵⁸.

3.4.4 Tratamiento de primera línea en ausencia de mutaciones conductoras

En pacientes sin mutaciones en EGFR ni translocación de ALK con expresión de PD-L1 <50% o indeterminada, los dobletes de platino se consideran la mejor opción de tratamiento siempre que muestren un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-1 y no existan mutaciones conductoras. La evidencia disponible muestra que aumentan la supervivencia global (SG) y mejoran la calidad de vida (QoL) en comparación con la mejor terapia de soporte, cisplatino en monoterapia u otro agente en monoterapia⁵⁹⁻⁶². Los dobletes de platino incluirían el uso de cisplatino antes que carboplatino, al haber demostrado mayores tasas de respuesta y una SG ligeramente más larga⁶³.

En caso de que la expresión de PD-L1 sea del 50% o superior, se recomienda pembrolizumab, siempre que sea posible emplear inmunoterapia⁶⁴.

Si la histología es escamosa y la expresión de PD-L1 <50%, al doblete de platino se añadiría un agente citotóxico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina o taxanos), que resultan equivalentes en eficacia⁶⁵. De nuevo, la adición de un agente inmunoterápico (atezolizumab o pembrolizumab) al doblete de platino (carboplatino + paclitaxel o nab-paclitaxel) sería una opción válida, independientemente de la expresión de PD-L1, por presentar una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y, en el caso de pembrolizumab, también una mayor SG^{66,67}.

Si la histología es no escamosa y la expresión de PD-L1 <50% o desconocida, de nuevo cualquier doblete basado en platino con un agente citotóxico de tercera generación puede emplearse⁶⁵. En comparación con las combinaciones basadas en gemcitabina o docetaxel, los regímenes de quimioterapia combinada con pemetrexed mejoran, ligera pero significativamente, la supervivencia^{68,69}. Si no existe contraindicación a agentes angiogénicos, la combinación bevacizumab + paclitaxel + carboplatino seguida de bevacizumab en mantenimiento ha mostrado mejora en la SG⁷⁰. Otras terapias de mantenimiento podrían ser:

- Pemetrexed tras cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino⁷¹
- Pemetrexed tras cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino y pemetrexed⁷²

De nuevo, la adición de un agente inmunoterápico (atezolizumab o pembrolizumab) a la quimioterapia (basada en platino y pemetrexed o basada en bevacizumab) mostró mejores resultados de supervivencia que la quimioterapia sola, independientemente de la expresión de PD-L1^{32,73}.

3.5 EL PAPEL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

No hay duda de que en todos los avances terapéuticos comentados los EECC han constituido la principal herramienta para su desarrollo clínico. Mientras los costes de adquisición de estas terapias, entre otros gastos, varían de un país a otro, la magnitud del beneficio clínico derivada de los EECC bien diseñados, es relativamente constante. En este sentido, distintas escalas han surgido para valorar dicho beneficio clínico, como

la expuesta por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)⁷⁴ en 2015, en un intento de resaltar aquellos tratamientos que generasen mejoras sustanciales en la supervivencia y/o la calidad de vida de los pacientes en base a los resultados de los EECC. La escala de magnitud del beneficio clínico (MCBS, de sus siglas en inglés) es el nombre con el que se conoce al conjunto de formularios definidos por la ESMO para evaluar el beneficio clínico de las terapias oncológicas. La última versión de la escala (ESMO-MCBS v1.1) es la publicada en 2017⁷⁵.

En definitiva, la escala ESMO-MCB asigna *scores* a los EECC con resultado positivo, es decir, aquellos EECC cuya variable principal, o secundaria para el caso de la SG, muestre superioridad estadísticamente significativa, así como a los EECC de no inferioridad que alcanzan la conclusión de no inferioridad postulada. El resultado de la aplicación de la ESMO-MCBS v1.1 podría emplearse para varios propósitos^{74,75}: evaluación de tecnologías sanitarias, política sanitaria, toma de decisiones clínicas, etc. Esta es una de las principales diferencias encontradas al compararla con otra escala similar desarrollada por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)^{76,77}, cuyo objetivo fundamental es guiar al clínico y al paciente en la toma de decisiones compartidas⁷⁸.

Tal es la importancia de desarrollar adecuadamente los EECC que cambios tanto en el diseño como en la interpretación de estos han empezado a emerger en lo referente al poder estadístico, al tamaño muestral y a las variables primarias empleadas⁷⁹⁻⁸¹. Estas últimas han suscitado y suscitan cierta polémica⁸²⁻⁸⁵. Un ejemplo es el caso de algunas variables subrogadas como la SLP. Aunque ya está aceptada por las autoridades reguladoras como una de las posibles variables principales empleadas para la aprobación de fármacos en el CPNM avanzado^{86,87}, siguen existiendo reservas con respecto a su exactitud, reproducibilidad y relevancia clínica^{83,88}. No obstante, cuando se escogen y validan de forma apropiada, las variables subrogadas permiten desarrollar EECC de manera más eficiente y acelerar el acceso a nuevos tratamientos beneficiando a los pacientes y a los sistemas sanitarios⁸⁹.

Por su parte, la manera en que los EECC son interpretados podría estar cambiando también. El umbral para determinar el beneficio clínico de los nuevos medicamentos para el CP parece estar cayendo⁷⁹. La aparición de la autorización condicional de

comercialización por la *European Medicines Agency* (EMA), podría constituir una contribución a ello⁹⁰. Y es que, parece que el deseo de interpretar los resultados como positivos a pesar del cuestionable beneficio del nuevo tratamiento, podría estar también influenciado por otros factores como las fuentes de financiación y el conocimiento estadístico⁷⁹. Estos hechos, unidos a la escasa información nueva que se genera en la etapa post-comercialización y que se necesitaría para guiar a los pacientes, a sus médicos o las decisiones sobre si pagar o no por esos tratamientos⁹⁰, hacen que no siempre se haga el mejor uso de los recursos de los que se dispone.

Con la incidencia del cáncer en aumento y el crecimiento sustancial del gasto en terapia oncológica^{91,92}, los estudios de evaluación económica desarrollados a partir de los resultados de los EECC son una de las herramientas más comunes y útiles a la hora de determinar qué intervenciones resulta prioritario adquirir o implementar. Uno de esos estudios es el análisis coste-efectividad (ACE). Este tipo de análisis es la base de la evaluación económica por parte de la mayoría de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias^{91,92}, repercutiendo directamente sobre el posicionamiento terapéutico final dentro de la práctica clínica habitual.

4 JUSTIFICACIÓN

Los nuevos avances en el tratamiento multidisciplinar del CPNM avanzado han mejorado discretamente los resultados en salud de los pacientes pero también han complicado el escenario en lo relativo a la selección de la opción más coste-efectiva para cada caso.

Aunque el diseño de los EECC en oncología ha mejorado con el tiempo, sigue sufriendo deficiencias que pueden tener un impacto importante en las conclusiones extraídas de sus resultados, lo que podría derivar en terribles consecuencias clínicas y económicas.

En algunos casos, además, la autorización de comercialización de los nuevos agentes terapéuticos no exige la demostración de un beneficio clínico claro e innegable, y termina basándose en resultados inmaduros de EECC tempranos que posteriormente tampoco demuestran mejoría en cantidad o calidad de vida⁹⁰. No obstante, la aparición de nuevas herramientas destinadas a evaluar el beneficio clínico de un nuevo medicamento oncológico, como es la escala MCBS propuesta por la ESMO⁷⁴, podría estar teniendo un papel clave en todo ese proceso de selección del tratamiento más coste-efectivo.

Por estas razones es importante entender cómo los patrones de tratamiento de los cánceres altamente prevalentes, como es el caso del CPNM en estadio avanzado, están cambiando con el tiempo y cómo estos cambios se ven influenciados por el diseño y la interpretación de los EECC que permiten su aprobación y sobre los que se basan los posteriores análisis de resultados en salud y evaluaciones económicas correspondientes.

5 OBJETIVOS

La hipótesis del estudio plantea que las características de los EECC en CPNM avanzado han cambiado a lo largo del período estudiado y que influyen en los mejores resultados en supervivencia y calidad de vida esperados. Así mismo, también plantea una tendencia incremental del coste de adquisición de los principales esquemas terapéuticos actualmente empleados.

Los objetivos encaminados a demostrar esta hipótesis fueron los siguientes:

5.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar los cambios en el diseño de los ensayos clínicos que incluyen terapias antineoplásicas en primera línea, en pacientes con CPNM en fase avanzada o metastásica no candidatos a tratamiento con intención curativa, publicados entre los años 2010 y 2020, así como cambios en la eficacia de los tratamientos investigados en ese periodo.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Analizar las características (esquemas terapéuticos investigados, variables de eficacia empleadas, calidad metodológica, entre otras) de los ensayos clínicos en CPNM en fase avanzada o metastásica no candidatos a tratamiento con intención curativa y su evolución a lo largo del tiempo (2010-2020).
- b. Analizar los resultados de los ensayos clínicos en CPNM en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida y su evolución a lo largo del tiempo (2010-2020).

- c. Aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 para medir la magnitud del beneficio clínico de las terapias analizadas y conocer la distribución de los *score* finales para los EECC publicados entre 2010 y 2020.

- d. Analizar los factores que influyen en los resultados alcanzados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los ensayos clínicos en CPNM en fase avanzada o metastásica publicados entre 2010 y 2020.

- e. Realizar un análisis farmacoeconómico de los esquemas de tratamiento investigados en los EECC publicados entre 2010-2020 y que estén presentes en el abordaje actual del CPNM en fase avanzada o metastásica.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo de ensayos clínicos publicados entre los años 2010 y 2020 que investigaron tratamientos farmacológicos en pacientes diagnosticados de CPNM en estadios IIIB y IV.

6.2 DESCRIPCIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Definimos en primer lugar la pregunta de investigación siguiendo la metodología PICO, del inglés: Pacientes, Intervención, Comparación y *Outcomes* (resultados). Para nuestra investigación consistió en:

- Pacientes: participantes de ensayos clínicos publicados entre 2010 y 2020 que investigaron terapias antineoplásicas contra el CPNM avanzado o metastásico.
- Intervención: la administración de nuevos agentes antineoplásicos con resultados de eficacia publicados entre 2010 y 2020.
- Comparación: los diferentes brazos control de los EECC incluidos o, lo que es lo mismo, las terapias previamente empleadas para tratar el CPNM avanzado o metastásico, así como placebo en los casos en que correspondiese.
- *Outcomes*: evolución de la calidad y de los resultados clínicos entre 2010 y 2020.

Seguidamente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos Ovid Medline®, a través de la plataforma OvidSP (colección electrónica de revistas de ©Wolters Kluwer) y en la base de datos Embase® (©Elsevier). Ambas estrategias de búsqueda se basaron en el correspondiente tesoro de cada base de datos (términos MeSH en Ovid Medline® y términos Emtree en Embase®). Una vez seleccionados los términos del tesoro, se acotaron los resultados de la búsqueda aplicando límites propios de las plataformas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos para nuestra investigación. Además, la base de datos Embase® nos

permitió incluir resultados de PubMed® excluyendo Medline® (“[pubmed-not-medline]/lim”), con lo que los resultados obtenidos de la fusión de ambas estrategias de búsqueda provienen de Medline®, PubMed® y Embase®. La eliminación de duplicados se hizo comparando los años de publicación y títulos de las publicaciones que compartían el mismo primer firmante.

Así mismo, tras el proceso de lectura crítica de los estudios (apartado 6.6) se llevó a cabo la búsqueda manual en PubMed® de las publicaciones que reportaban datos de calidad de vida de aquellos ensayos clínicos que hacían referencia al análisis en la publicación original, pero no incluían su resultado. Estos datos se fusionaron con los reportados inicialmente para el mismo ensayo clínico, tomando los más completos y actualizados. En los casos en que fue necesario, se consultó la base de datos estadounidense de EECC (*ClinicalTrials.gov*) y/o el protocolo del estudio en busca de información no disponible en el propio artículo publicado.

6.2.1 Estrategia en Ovid Medline®

Aplicamos el siguiente conjunto de búsquedas avanzadas:

1 (carcinoma, non-small-cell lung OR lung neoplasms OR carcinoma, squamous cell).af.

2 limit 1 to (English language AND humans AND yr="2010-2020" AND (clinical trial, phase ii OR clinical trial, phase iii) AND (“therapy (maximizes sensitivity)” OR “therapy (maximizes specificity)” OR “therapy (best balance of sensitivity and specificity)”))

3 (advanced OR metastatic).af.

4 (2 AND 3)

6.2.2 Estrategia en Embase® (*search query*)

('non small cell lung cancer'/exp

AND 'drug therapy'/exp AND 'advanced'

AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

AND [humans]/lim AND [english]/lim

AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)

AND [2010-2020]/py

AND ('phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3
clinical trial'/de))

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Sobre el total de resultados obtenido de la búsqueda estructurada comentada se aplicaron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. El criterio de inclusión fundamental fue que existiera comparación entre al menos dos brazos de terapia antineoplásica (quimioterapia convencional, inhibidores directos de la tirosín-quinasa, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia o inmuno-quimioterapia) en pacientes con CPNM avanzado (estadios IIIB y/o IV). No obstante, cuando la aprobación de comercialización del fármaco experimental se hubiera basado en ensayos clínicos de un solo brazo, éstos fueron igualmente incluidos.

También fueron incluidos los estudios que describieran resultados preliminares de ensayos clínicos y los que compararan diferentes regímenes de dosificación del mismo agente o combinación de agentes. En ensayos clínicos con dos o más brazos experimentales, el brazo seleccionado para la evaluación fue aquel que mostrase el mayor beneficio en cuanto a SG o SLP.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se desarrolló una clasificación jerárquica de los criterios de exclusión que aplicamos debido a que muchos de los estudios resultantes se podían excluir por cumplir más de uno de ellos. De esta forma, para cada uno de los estudios seguimos siempre el siguiente orden:

- I. Estudios en otra patología distinta al CPNM
- II. Otras modalidades de tratamiento/intervención distintas de la terapia antineoplásica
- III. EECC fase 1 o 2 no pivotaes
- IV. EECC no aleatorizados y no pivotaes
- V. Estadio no avanzado de CPNM (estadios distintos a IIIB o IV)
- VI. Estudios no originales (meta-análisis o revisiones que reportasen datos de múltiples EECC)
- VII. Análisis de subgrupos no predeterminados
- VIII. Protocolos de EECC
- IX. EECC con cierre prematuro por futilidad, toxicidad intolerable o reclutamiento insuficiente
- X. Estudios con diseño exploratorio
- XI. EECC investigando segundas líneas de tratamiento o posteriores

Así mismo, desestimamos la inclusión de los resultados de aquellas variables definidas como exploratorias en el protocolo o la publicación del ensayo clínico.

6.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS

6.5.1 Variables descriptivas del estudio

De cada estudio se obtuvieron los siguientes datos referidos al tipo de ensayo clínico y sus características:

- Año de publicación.
- Fase de desarrollo (ensayos clínicos fase I, II o III).
- Factor de impacto de la revista científica donde se publicó. En caso de agrupaciones de artículos al incluir actualizaciones de SG o análisis de calidad de vida, se tomó el factor de impacto más elevado.
- Primer autor.
- Financiación por parte de la industria (SI/NO), basado en declaraciones explícitas en el estudio.
- Tamaño muestral, entendido como el número de pacientes aleatorizados.

- Histologías (escamosas, no escamosas o ambas).
- Estadio de la enfermedad de los pacientes que fueron incluidos.
- Escala de actividad del *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)*, utilizada para medir la calidad de vida en el paciente oncológico. Se recogió el valor máximo permitido por protocolo en la selección de los participantes.
- Tipo de esquema de tratamiento: de mantenimiento (SI/NO) basado en los tratamientos administrados tras la aleatorización de los participantes, número de fármacos totales y por brazo, principios activos, dosis, esquema terapéutico con/sin platino, contra/sin biomarcador específico (diana terapéutica) y si fue necesaria la expresión de dicho biomarcador (SI/NO). Si los esquemas terapéuticos incluían inmunoterapia contra PD-L1 o PD-1, se recogió el porcentaje de expresión tumoral de dicho biomarcador en la población incluida en el estudio.
- Clasificación farmacológica del brazo experimental (quimioterapia convencional, inhibidores directos de la tirosín-quinasa, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia o inmuno-quimioterapia).
- Número de ciclos promedio administrados en cada brazo del ensayo clínico.

6.5.2 Variables de calidad metodológica y reporte de resultados

En cuanto a las variables relacionadas con la calidad metodológica de los ensayos clínicos y el reporte de sus resultados, recogimos las siguientes:

- Diseño e hipótesis del ensayo clínico (superioridad, no inferioridad o de un solo brazo).
- Enmascaramiento (abierto o doble ciego).
- Evaluación por parte de un comité independiente (SI/NO) de la variable primaria (o co-variable primaria) siempre que se reportase el resultado de la misma en la publicación.
- Disponibilidad de datos de eventos adversos y/o calidad de vida en la publicación. Los datos de calidad de vida reportados en un artículo posterior al del ensayo clínico original se han considerado igualmente disponibles. Su

inclusión en el protocolo del ensayo clínico y posterior publicación primaba sobre su disponibilidad en el artículo original.

- Evaluación de la calidad de vida. Medida explícitamente (SI/NO) y método(s) empleado(s), es decir, los cuestionarios validados que se aplicaron en su análisis.
- Crossover permitido (SI/NO). En caso afirmativo, se comprobó si se había llevado a cabo algún ajuste estadístico o adaptación del protocolo del ensayo clínico para minimizar el efecto del crossover sobre los resultados de las variables dependientes del tiempo (*time-to-event outcomes*), en base a las consideraciones emitidas por la EMA⁹³.
- Mediana de seguimiento del estudio (media de medianas si variaba entre brazos).
- Variable(s) (co-)primaria(s) del estudio. Al menos una de ellas debía mostrar un resultado estadísticamente significativo para dar por significativo al conjunto en los análisis posteriores.
- Variables secundarias del estudio.
- Variable(s) subrogada(s) empleada(s), si procedía.
- Análisis de los resultados (SI/NO) por intención de tratar (ITT), según su definición más purista: si el análisis de los participantes del ensayo clínico se basaba en el grupo al que se asignaron inicialmente y no al tratamiento recibido finalmente. El análisis por ITT modificado (mITT), en el que se permite la exclusión de algunos participantes, por ejemplo, aquellos que nunca recibieron el tratamiento del grupo al que fueron aleatorizados, no se consideró como análisis por ITT.

6.5.3 Variables para evaluar el beneficio clínico de los resultados

Las variables que se emplearon para evaluar los resultados clínicos de los ensayos clínicos fueron:

- Tasa de respuesta objetiva (TRO) reportada. Esta variable incluyó el sumatorio de la tasa de respuesta completa y de la tasa de respuesta parcial.
- Tasas estimadas de supervivencia al año y a los dos años de los brazos control y experimental.

- Supervivencia global (SG) de los brazos control y experimental (en meses), definida como el tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) de los brazos control y experimental, definida como el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún más (en meses).
- Resultado del análisis de la calidad de vida de cada estudio, comparando los correspondientes brazos control y experimental, y basado en cuestionarios validados en el cáncer de pulmón.
- Valor obtenido en la escala de beneficio clínico enunciada por la ESMO: *ESMO-MCBS v1.1* (apartado 5.7). Debido a que la terapia del CPNM avanzado o metastásico no tiene intención curativa, valores finales en la escala de 4 o 5 puntos atribuían, tal y como enuncian sus autores, beneficio clínico de la terapia investigada. Por el contrario, valores inferiores a 4 se relacionaron con la no demostración de beneficio clínico para la terapia experimental.
- Toxicidad farmacológica descrita en los estudios para cada brazo de tratamiento. Debido a la falta de homogeneidad en la forma de recoger los eventos adversos en los EECC y dado que no se trata de un objetivo principal de la investigación, limitamos la recogida de datos de toxicidad a los necesarios para aplicar la escala *ESMO-MCBS v1.1*, en la que la toxicidad influye en la puntuación final. Así, recogimos eventos adversos grados 3-4 que pudieran influir sobre las actividades de la vida diaria (náuseas, vómitos, *rash* cutáneo, diarrea y fatiga) así como aquellas recogidas en los formularios de la escala ESMO: porcentaje de muertes tóxicas, de toxicidad cardiovascular, de hospitalizados, de neurotoxicidad grado 3 y de reacciones adversas irreversibles o prolongadas. La significación estadística de la diferencia entre grupos de tratamiento también se recogió cuando estaba disponible.
- Conclusión. Variable extraída de la propia conclusión de los autores del estudio, siendo positiva o negativa para el brazo experimental. Consiste en una variable basada en lo indicado explícitamente por los autores y no en la demostración de significación estadística entre los resultados de ambos brazos comparados. Se

consideró positiva si la terapia experimental aportaba para los autores un beneficio clínico y negativa si no lo aportaba. Cuando la conclusión era positiva, se recogió la variable que consideraron que justificaba dicho beneficio clínico.

6.6 PROCESO DE RECOGIDA DE DATOS

Tanto la selección de los estudios incluidos como la recogida de datos se realizaron de manera independiente por dos farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria, disminuyendo la posibilidad de errores en el proceso de recogida de datos (errores de omisión, de transcripción, de interpretación y de selección, entre otros).

El proceso de selección de los estudios a incluir se llevó a cabo en dos pasos:

1. Lectura de título y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda bibliográfica estructurada. Este primer paso permitió descartar la mayor parte de los estudios finalmente excluidos. Para ello se aplicaron los criterios de exclusión en el orden preestablecido (apartado 5.4).
2. Lectura crítica de los estudios resultantes del paso anterior. En este caso la inclusión o exclusión de los estudios requirió de una lectura detenida y completa del artículo. Este paso nos permitió también agrupar las publicaciones originales con sus respectivas actualizaciones (actualizaciones del análisis de SG) para poder fusionar posteriormente los resultados y tomar aquellos más recientes.

Las discrepancias resultado del proceso comentado se resolvieron en reunión conjunta de los dos revisores independientes para consensuar el motivo de exclusión o la decisión final de inclusión.

Una vez seleccionados los estudios incluidos se procedió a recoger las variables de interés (apartado 6.5). Se empleó un documento compartido de *Google Sheets*[®] como base de datos para nuestra investigación. El primer paso consistió en asignar un identificador único a cada artículo, basado en el año de su publicación y el orden en que aparecía en el listado de resultados de la búsqueda. Las agrupaciones de artículos de un mismo ensayo clínico, incluyendo actualizaciones de datos de SG o análisis de calidad de vida reportados separadamente, se identificaron como "Fusión + nombre del estudio

correspondiente” y se revisaron en su conjunto y para cada caso. Todos los valores añadidos a nuestra base de datos fueron previamente consensuados entre los dos investigadores encargados de la revisión de los estudios. No solo las variables recogidas conformaban la base de datos, también se registraron los motivos de exclusión para cada uno de los estudios revisados.

6.7 APLICACIÓN DE LA ESCALA ESMO-MCB v1.1

Se siguieron las directrices publicadas por la ESMO⁷⁵ que detallan las consideraciones a tener en cuenta para aplicar la escala de magnitud del beneficio clínico versión 1.1. Procedimos de la siguiente forma:

1. Seleccionamos los estudios para los que se podía aplicar la escala. Para los estudios de superioridad, únicamente los que mostrasen una diferencia estadísticamente significativa, favorable al brazo experimental, en la variable principal del estudio. Se incluyeron además los estudios de no inferioridad que alcanzaron la conclusión de no inferioridad postulada, así como los de un solo brazo.
2. Para cada uno de los estudios seleccionados aplicamos el correspondiente formulario enunciado por la ESMO para terapias sin intención curativa en base a la variable principal y el diseño de cada estudio (*Tabla 3*):

Tabla 3. Clasificación de los formularios ESMO-MCBS v1.1 según la variable principal del estudio y/o su diseño

Formulario ESMO-MCBS v1.1	Variable principal/Diseño del estudio
<i>Form 2a</i>	SG
<i>Form 2b</i>	SLP*
<i>Form 2c</i>	Toxicidad, QoL, TRO/No inferioridad
<i>Form 3</i>	Un solo brazo

*Si la variable principal fue SLP pero la variable SG fue secundaria y mostró beneficio, era de aplicación el *Form 2a*.

3. Como resultado de aplicar el formulario correspondiente obtuvimos un *score* final con un valor comprendido entre 1 y 5, donde únicamente los valores 4 y 5 se corresponden con estudios en los que el brazo experimental muestra un beneficio clínico significativo según ESMO.

Para los estudios en los que la escala ESMO-MCBS v1.1 no era de aplicación, se recogió la razón que fundamentaba este hecho.

6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos que se emplearon para llevar a cabo el análisis estadístico se traspasaron a una hoja de cálculo *Excel*[®] (©Microsoft) para ser posteriormente importados al *software* estadístico *R* versión 4.0.5 (©The R Foundation). El nivel de significación que se consideró para todos los contrastes fue de $p < 0.05$.

Para facilitar los análisis posteriores, algunas variables fueron recodificadas. Los años de publicación se dividieron en dos periodos: aquel previo a la publicación del primer ensayo clínico incluido que investigó la inmunoterapia para el CPNM avanzado (2010 – 2014) y el periodo posterior a ello (2015 – 2020), con el fin de analizar la influencia de su descubrimiento. Así mismo, la variable que recogía el valor máximo de *ECOG PS* se agrupó en valor reducido (*ECOG PS* ≥ 2) y excelente (*ECOG PS* < 2). Por último, los *score* o grados de la escala ESMO-MCBS v1.1 se categorizaron en aquellos que alcanzaron el umbral de beneficio clínico significativo (grados 4 y 5) y aquellos que no lo alcanzaron (grados 1 a 3).

El primero de los pasos fue realizar un análisis descriptivo de los datos. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas nominales. Para las variables cuantitativas continuas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

A continuación, se llevó a cabo un análisis bivalente para analizar la correlación y asociación entre las distintas variables de interés y, por una parte, la mediana de SG; por otra parte la mediana de SLP. Tras analizar la normalidad mediante el *test de Shapiro-Wilk*, se midieron:

- *Coefficiente de correlación de Pearson (r)*: test de correlación paramétrica empleado en el caso de que los datos siguieran una distribución normal.
- *Coefficiente de correlación de Spearman (rho)*: basado en un test de correlación no paramétrica (distribución no normal de los datos).

Una correlación positiva indicaba una relación directa entre las dos variables analizadas; una correlación negativa, una relación inversa. El valor absoluto de la correlación indicaba la fortaleza de la asociación:

0-0.25: no había correlación o dicha correlación era muy baja

0.25-0.50: la asociación era débil

0.50-0.75: la asociación era moderada-fuerte

0.75-1: la asociación era muy fuerte

Así mismo, para variables cuantitativas se aplicaron los siguientes test:

- *t de Student* para muestras independientes y varianzas iguales, si las varianzas poblacionales eran iguales y las poblaciones seguían una distribución normal. En caso de que la comparación estuviese conformada por más de dos grupos, se empleó el análisis de la varianza (ANOVA).
- *t de Welch* para muestras independientes y varianzas distintas, si las varianzas poblacionales eran distintas y las poblaciones seguían igualmente una distribución normal.
- *Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon*, para muestras que no seguían una distribución normal. Si la comparación involucraba a más de dos grupos, se empleó el *test de Kruskal-Wallis*.

Para variables cualitativas nominales se aplicó el *test de independencia chi-cuadrado de Pearson* o bien el *test exacto de Fisher*, cuando alguna de las frecuencias esperadas tenía un valor de 5 o menos y no era aplicable el *test chi-cuadrado*.

Con las variables que resultaron dependientes en el análisis bivalente se construyó un modelo de regresión lineal multivariante. De esta forma, se analizó si una variable

dependiente podía ser explicada por otras variables independientes o co-variables mediante una relación lineal.

6.9 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

Se llevó a cabo un análisis coste-efectividad (ACE) para determinar qué tratamientos de primera línea constituían las opciones terapéuticas más eficientes de las analizadas en nuestra investigación. Los criterios de selección de los EECC a incluir en la evaluación económica fueron: 1) que al menos una de las variables de eficacia basadas en supervivencia (SG o SLP) mostrase una diferencia estadísticamente significativa para el brazo experimental, por tanto, los estudios de un solo brazo no se incluyeron; 2) que la hipótesis fuese de superioridad (la no inferioridad podría determinar la equivalencia terapéutica y ésta encaminaría a un análisis de minimización de costes); 3) que las terapias estuviesen comercializadas, aprobadas y financiadas de acuerdo a cómo se habían analizado en los EECC, es decir, el escenario del estudio debía coincidir con el de la práctica clínica real.

Las terapias de los EECC seleccionados se agruparon según la histología en la que se investigaron (escamosa, no escamosa o ambos tipos) o, en caso de que fuera posible, según el biomarcador contra el que se dirigieron (EGFR, ALK, PD-L1 o ninguno). Los estudios que investigaron terapias de mantenimiento se analizaron como otro grupo independiente.

El resultado de estas clasificaciones permitió calcular el promedio de eficacia (en base a las medianas de SLP o SG) y el promedio de costes de aquellos brazos que se componían de los mismos fármacos y que se investigaron para un mismo subtipo histológico de CPNM (escamoso, no escamoso o ambos subtipos), siendo ése el valor empleado para el análisis económico. Así, para cada grupo de EECC se desarrolló un análisis basado en datos de SLP y un análisis que consideraba la SG, siempre que la disponibilidad de datos lo permitiese.

Se designó un comparador común para cada uno de los grupos de EECC conformado según lo comentado y frente al que se analizaba el resto de terapias del grupo. La elección de este comparador se basó en la frecuencia de uso, es decir, se seleccionó la terapia que más veces se repitiera dentro del conjunto de brazos de los EECC del grupo en cuestión. A igualdad de frecuencia de uso, se empleó como comparador el que dispusiera de más datos para la variable de eficacia evaluada. En algunos casos este criterio no fue de aplicación al imperar la disponibilidad de datos, principalmente para los análisis desarrollados en base a la variable SG. En esos casos, el comparador empleado fue el menos novedoso.

Por su parte, los costes se calcularon a partir de los precios de venta al público (PVP) más los correspondientes impuestos indirectos (PVP+IVA). Estos datos se extrajeron, para cada año del periodo de estudio, de los correspondientes *MEDIMECUM*[®] (*@Springer Healthcare Ibérica*) que se publicaron anualmente. El listado de precios está disponible en los *ANEXOS II y III*. Adicionalmente, se consultó la edición publicada en 2022 para extraer los precios más actualizados de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) o medicamentos biosimilares ya disponibles en nuestra década de estudio. Así, mientras que para las EFG y biosimilares tomamos el precio mínimo más actualizado en base de datos (no de concursos públicos), para los medicamentos con patente de administración vía parenteral calculamos el promedio de los precios desde el primer año en que fue publicado en *MEDIMECUM*[®] hasta el 2022, al asumir aprovechamiento de viales independientemente de la presentación escogida. Para los medicamentos con patente de administración por vía oral se tomó el precio de la presentación que se ajustase a la dosis empleada en el ensayo clínico correspondiente, siempre que se encontrase comercializada a la fecha del análisis. No se tuvieron en cuenta otros costes directos sanitarios; tampoco costes indirectos.

Los costes considerados para el ACE se calcularon para el valor promedio de ciclos de tratamiento más bajo de entre el conjunto de brazos control y el de brazos experimentales. Por norma general, cada ciclo de terapia administrada por vía parenteral se correspondía con 21 días; cada ciclo de terapia por vía oral con 28 días. Para que la comparación entre terapias fuese posible se tomó el valor más bajo (21 días). Así, los costes se calcularon para 4 ciclos (valor promedio más bajo) de 21 días,

independientemente de la terapia analizada y con el único fin de hacerlos comparables. En algunos casos, los 4 primeros ciclos constituían únicamente la terapia de inducción, con lo que el cálculo de los costes de todas las terapias incluidas en esa comparativa se amplió para 8 ciclos, de forma que la terapia de mantenimiento posterior a la de inducción quedase contemplada en el análisis económico como otros 4 ciclos.

Se tomó un peso corporal estándar de 70 Kg para aquellos fármacos dosificados por peso corporal, o según una superficie corporal estándar de 1,73 m², para los fármacos que así se dosificaron. Cuando el fármaco se dosificaba según el área bajo la curva (AUC), hecho que solamente surgió para el carboplatino, empleamos la fórmula de Calvert que contempla sexo, edad, tasa de filtración glomerular (TFG) y peso corporal. Para el sexo tomamos el que se encontraba más representado en el correspondiente estudio; para la edad usamos la media del brazo del estudio que incluía al fármaco; para la TFG tomamos un valor de 60 ml/min, ya que por debajo de ese valor habría que ajustar dosis y estaríamos infraestimando el coste habitual; para el peso corporal se tomó el estándar.

Considerando todo lo anterior, procedimos a ordenar las terapias de cada uno de los grupos de EECC conformados en orden ascendente de costes, aunque el primer lugar siempre lo ocupaba el fármaco comparador independientemente de su coste. De esta forma, fue posible calcular las *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI) con ayuda de la siguiente fórmula matemática:

$$RCEI = \frac{(costes\ B - costes\ A)}{(efectos\ B - efectos\ A)}$$

En ella, la terapia B sería aquella inmediatamente superior en coste a la terapia A. En la lista de terapias ordenadas en orden ascendente de coste, la terapia B sería, para la primera comparación, la segunda de la lista; la terapia A constituiría la primera de dicha lista y, por ello, el comparador designado para el grupo de EECC comparados. En una segunda comparación, la terapia B sería la tercera de la lista ordenada; la terapia A sería la segunda de esa lista. Con esta sucesión de comparaciones conseguimos calcular las RCEI para cada una de las terapias.

Este procedimiento se aplicó a los distintos grupos de EECC, como ACE independientes, y que incluían:

1. Pacientes con mutaciones en EGFR
2. Pacientes con translocaciones en ALK
3. Pacientes con tumores que expresaban PD-L1
4. Pacientes con tumores sin mutaciones conductoras
5. Pacientes aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento

Para cada una de las terapias incluidas en cada ACE, además de la RCEI, se calcularon: el coste medio por paciente (en euros), la efectividad media (en meses y en base a la mediana de SG o SLP), el incremento de costes y el incremento de efectividad.

A través de la representación gráfica de los costes (en euros) frente a la eficacia (mediana de SG o SLP, en meses) y empleando los datos de coste y eficacia del comparador como coordenada de origen, se obtuvo lo que se conoce como frontera eficiente. En ella, las pendientes de las rectas que unen los distintos puntos representados constituyen las RCEI correspondientes. Así, a mayor pendiente mayor RCEI y menos deseable su adquisición por ser una opción menos coste-efectiva. La frontera eficiente resultó de conectar, mediante segmentos, los puntos que representaban a las terapias de mayor eficacia y menor coste, esto es, las situadas más abajo y más a la derecha en la gráfica. Aquellos puntos que quedaron fuera (a la izquierda, necesariamente) de la línea trazada se denominan “opciones dominadas”, pues existían otras que mostraban menor coste y mayor eficacia. Estas opciones fueron excluidas del ACE final. A su vez, los puntos que formaban parte de la línea trazada eran las “opciones no dominadas”, las que nos interesaría analizar posteriormente y las que, por tanto, conformaron el ACE definitivo.

Seleccionadas las “opciones no dominadas” de entre todas las contempladas, establecimos un criterio de decisión para seleccionar las mejores opciones. En España, el umbral o valor de referencia de 30.000 € por año de vida ganado (AVG) se ha basado en la publicación de una revisión de la literatura⁹⁴ en la que la mayoría de tecnologías evaluadas en los ACE de los artículos incluidos obtenían una recomendación positiva por parte de los autores cuando su coste por AVG era inferior a ese valor. Existen publicaciones más recientes que proporcionan información sobre el umbral coste-efectividad en España^{95,96}. No obstante, en ellas solamente se hace alusión al umbral

coste-efectividad por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC), estableciéndolo entre los 25.000€ y 60.000€. Por ello, se tomó un umbral coste-efectividad de 30.000€/AVG. Por extrapolación y ante la falta de otro criterio estandarizado, se tomó también ese umbral para cada año de vida ganado libre de progresión (AVGLP) que resultó de emplear como variable de eficacia la SLP, en lugar de la SG.

7 RESULTADOS

La búsqueda estructurada dio como resultado 1.595 publicaciones que se sometieron a los criterios de inclusión y exclusión de nuestra investigación. El proceso de exclusión y los motivos que la propiciaron se recogen en la *Figura 3*. Las 74 publicaciones que finalmente se incluyeron corresponden a 66 ensayos clínicos y 11 publicaciones extraídas de la búsqueda manual en PubMed®, correspondientes a datos de QoL posteriores a la publicación original de los resultados de los EECC.

Figura 3. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de publicaciones.

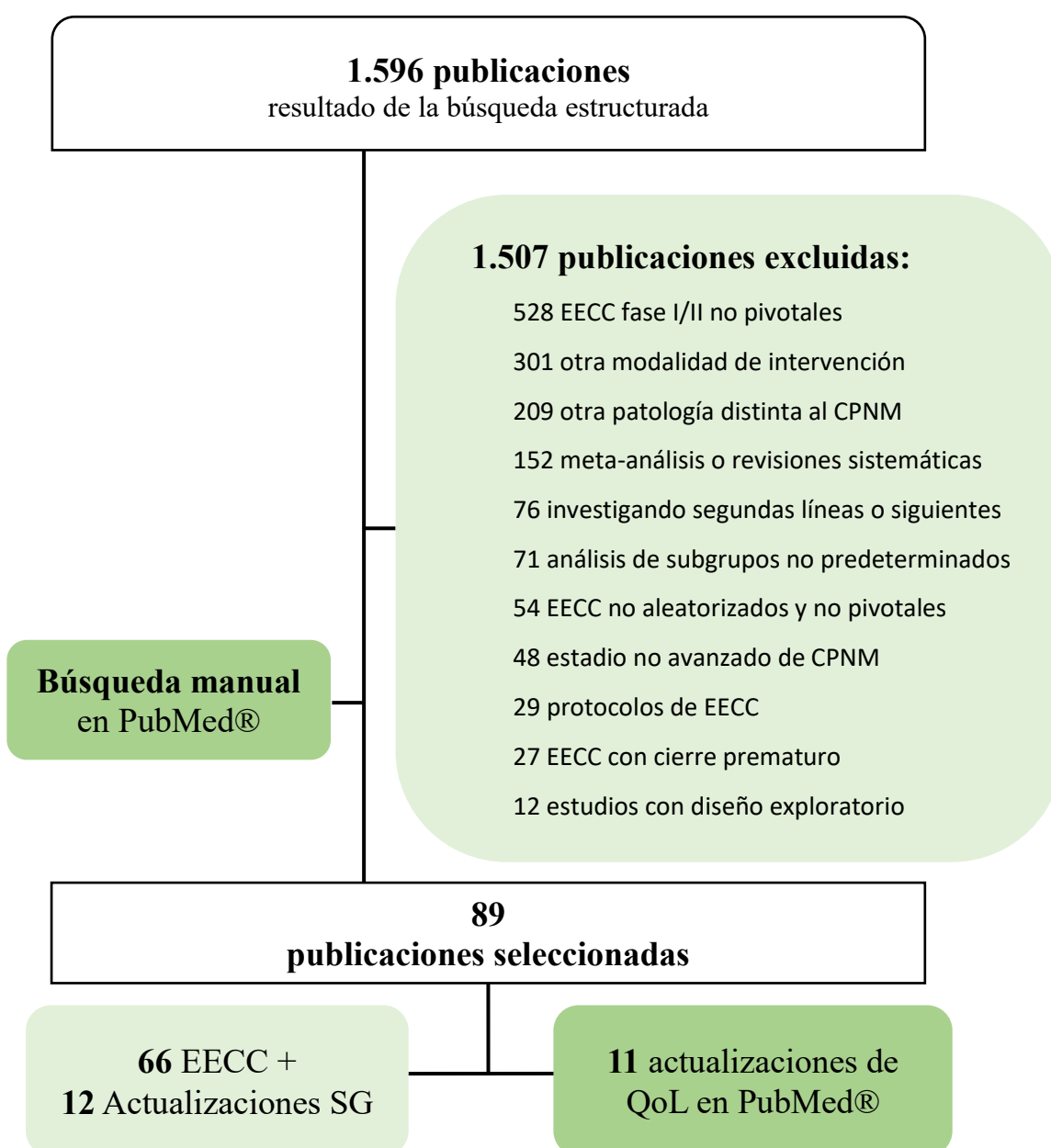


Tabla 4. Proceso de selección año a año de los 66 EECC finalmente incluidos según los criterios de exclusión aplicados.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Resultado de la búsqueda estructurada	170	167	164	124	102	132	133	154	135	174	141	1.596
EECC incluidos tras lectura de título/resumen	21	11	18	22	26	27	11	18	33	21	25	233
EECC finalmente incluidos tras consenso	6	1	7	7	4	9	2	5	6	7	12	66
Criterios de exclusión												
EECC fase I/II no pivotaes	64	57	63	49	45	40	32	47	34	53	44	528
Otras modalidades de tratamiento/intervención	21	30	25	20	25	35	34	40	21	31	19	301
Otras patologías distintas al CPNM	21	18	23	17	19	14	17	24	22	16	18	209
Meta-análisis o revisiones sistemáticas	17	17	13	21	4	9	17	23	9	15	7	152
EECC investigando segundas líneas o siguientes	7	5	8	7	7	8	7	6	8	7	6	76
Análisis de subgrupos no predeterminados	2	3	4	10	5	7	8	4	13	8	7	71
Estudios no aleatorizados y no pivotaes	1	2	1	4	3	8	7	8	6	9	5	54
Estadio no avanzado de CPNM	4	4	1	3	4	7	5	5	4	5	6	48
Protocolos de EECC	2	5	2	1	1	1	5	3	2	2	5	29
Cierre prematuro (futilidad u otras causas)	1	5	3	0	3	7	1	2	1	2	2	27
EECC con diseño exploratorio	0	0	0	0	0	0	1	2	1	4	4	12
Total publicaciones excluidas	140	146	143	132	116	136	134	164	121	152	123	1.507

Más exhaustivamente, en la *Tabla 4* se recogen año a año las publicaciones evaluadas resultado de la búsqueda estructurada, aquellas incluidas tras la lectura del título y/o resumen de las mismas, así como las que finalmente, por consenso, se incluyeron. Se detallan, además, los criterios de exclusión que llevaron a descartar cada una de las publicaciones excluidas y se muestra el total correspondiente a cada año además del correspondiente a cada criterio de exclusión.

7.1 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS

Algunas de las características descriptivas generales más relevantes de nuestra cohorte de EECC se recogen en la *Tabla 5*.

Tabla 5. Características descriptivas generales de nuestra cohorte de 66 EECC.

Variable	n (%)
Año de la publicación original	
2010	6 (9,1)
2011	1 (1,5)
2012	7 (10,6)
2013	7 (10,6)
2014	4 (6,0)
2015	9 (13,6)
2016	2 (3,0)
2017	5 (7,6)
2018	6 (9,1)
2019	7 (10,6)
2020	12 (18,2)
Histología	
Escamosa	7 (10,6)
No escamosa	28 (42,4)
Ambos tipos histológicos	31 (47,0)

Variable	n (%)
Tipo de terapia del brazo experimental	
Quimioterapia convencional	20 (30,3)
Inhibidores directos de la tirosín-quinasa	25 (37,9)
Anticuerpos monoclonales	8 (12,1)
Inmunoterapia (incl. inmuno-quimioterapia)	11 (16,7)
Otros	2 (3,0)
Terapia de mantenimiento	18 (27,3)
Presencia de esquema basado en platino	35 (53,0)
Expresión tumoral de biomarcador*	24 (36,4)
Estadio del CPNM	
Estadios IIIB/IV	52 (78,8)
Estadio IV, exclusivamente	14 (21,2)
Fase de desarrollo	
Fase III	64 (97,0)
Fase II	2 (3,0)
Patrocinio de la industria	57 (86,4)
Tamaño muestral, mediana (rango)	444 (36 – 1.739)
ECOG PS máximo permitido	
≥ 2	24 (36,4)
< 2	42 (63,6)
Factor de impacto, mediana (rango)	24,521 (1,872 – 90,595)

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*.
 *Como criterio de inclusión de los participantes al ensayo clínico.

El análisis de correlación lineal entre distintas variables numéricas (*Tablas 6 y 7*) mostró la existencia de una correlación significativa, basada en los coeficientes *rho de Spearman*, del año de la publicación original y del factor de impacto de la revista científica en la que se publicó ($\rho = 0.41$, $P < 0.01$), con lo que conforme avanzaban los años dentro de la década de estudio, aumentaba el factor de impacto de las revistas en que se publicaban los resultados de los EECC. Por el contrario, no se observó correlación lineal entre esas variables (año de publicación y factor de impacto) y el tamaño muestral ($P = 0.58$ y 0.60 , respectivamente). El resultado del análisis de correlación entre otras variables numéricas se muestra en las *Tablas 6 y 7*, que se tratarán más adelante.

Tabla 6. Coeficientes rho de Spearman para las correlaciones analizadas entre variables numéricas.

Variable	Año de publicación	Factor de impacto	Tamaño muestral	Mediana SG	Mediana SLP
Año de publicación	1.00	0.41	-0.07	0.36	0.36
Factor de impacto	0.41	1.00	0.07	0.51	0.43
Tamaño muestral	-0.07	0.07	1.00	-0.49	-0.44
Mediana SG	0.36	0.51	-0.49	1.00	0.78
Mediana SLP	0.36	0.43	-0.44	0.78	1.00

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla 7. P-valores para los coeficientes de correlación rho de Spearman de la Tabla 6.

Variable	Año de publicación	Factor de impacto	Tamaño muestral	Mediana SG	Mediana SLP
Año de publicación	0.00	0.0	0.58	0.01	0.01
Factor de impacto	0.00	0.0	0.60	0.00	0.00
Tamaño muestral	0.58	0.6	0.00	0.00	0.00
Mediana SG	0.01	0.0	0.00	0.00	0.00
Mediana SLP	0.01	0.0	0.00	0.00	0.00

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión. Son significativos todos los coeficientes con p-valor < 0.05 . En negrita se muestran los no significativos.

7.1.1 Análisis descriptivo de las terapias antineoplásicas evaluadas

La distribución de la mayoría las terapias antineoplásicas entre los brazos control evaluados se recoge en la *Tabla 8*. Las frecuencias se calcularon según los fármacos que componían cada uno de los brazos control. Las terapias de mantenimiento se incluyeron atendiendo al criterio anterior, con lo que regímenes compuestos por más de un esquema terapéutico se consideraron como brazos independientes para el cálculo de frecuencias.

Tabla 8. Distribución de los esquemas terapéuticos entre los brazos control evaluados con frecuencia superior a 1.

Esquema terapéutico	n
Platino + gemcitabina	10
Platino + pemetrexed	9
Platino + paclitaxel	8
Platino + docetaxel	6
Gefitinib	6
Erlotinib	4
Placebo	4
Platino + vinorelbina	3
Crizotinib	3
Platino + paclitaxel + bevacizumab	3
Bevacizumab	2

Platino hace referencia a carboplatino y/o cisplatino.

La mayoría de esquemas empleados como brazo control constituían regímenes basados en platinos. La frecuencia de uso de placebo, como comparador, se observó únicamente en 4 EECC.

Cuando se analizaron los brazos experimentales, se encontró mayor variedad de terapias. Por ello, la *Tabla 9* recoge, en este caso, cada una de las terapias empleadas como brazo experimental en los distintos EECC.

Tabla 9. Distribución por frecuencias de los esquemas terapéuticos experimentales incluidos.

Esquema terapéutico	n	Esquema terapéutico	N
Erlotinib	7	Carboplatino + (nab-)paclitaxel + pembrolizumab	1
Platino + gemcitabina	4	Nivolumab + ipilimumab	1
Gefitinib	4	Gemcitabina + vinorelbina	1
Platino + pemetrexed	2	Crizotinib	1
Platino + paclitaxel + bevacizumab	2	Platino + vinorelbina + <i>Ps. aeruginosa</i>	1
Afatinib	2	Dacomitinib	1
Erlotinib + bevacizumab	3	Ceritinib	1
Pembrolizumab	2	Dabrafenib + trametinib	1
Platino + S-1	2	Platino + vinorelbina + dulanermin	1
Platino + nab-paclitaxel + atezolizumab	2	Platino + paclitaxel +/- bevacizumab + cetuximab	1
Platino + pemetrexed + bevacizumab	2	Platino + pemetrexed + pembrolizumab	1
Platino + pemetrexed + gefitinib	2	Platino + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab	1
Docetaxel + nedaplatino	2	Osimertinib	1
Platino + taxano + cetuximab	1	Alectinib	1
Paclitaxel + vinorelbina	1	Bevacizumab + pemetrexed	1
Platino + gemcitabina + sorafenib	1	Durvalumab	1
Platino + gemcitabina + necitumumab	1	Lorlatinib	1
Platino + nab-paclitaxel	1	Ramucirumab + erlotinib	1
Platino + paclitaxel + motesanib	1	Brigatinib	1
Gemcitabina + ifosfamida + cisplatino	1	Platino + pemetrexed + sintilimab	1
S-1 + paclitaxel	1	Atezolizumab	1

Platino hace referencia a cisplatino y/o carboplatino. *Taxano* hace referencia a docetaxel o paclitaxel.

Otra forma de clasificar las terapias experimentales analizadas se basó en el código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sin embargo, no siempre estaba disponible para el fármaco en cuestión. Por ejemplo, para los fármacos experimentales que no llegaron a obtener la autorización de comercialización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el código ATC no estaba disponible en el listado publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por ello, el código

ATC de un fármaco se consultó únicamente para confirmar su clasificación en: quimioterapia convencional, inhibidores directos de la tirosín-quinasa, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia o inmuno-quimioterapia (ver *Tabla 5*).

Así mismo, para los esquemas terapéuticos que incluían un fármaco dirigido contra algún biomarcador o diana terapéutica (n = 46/66; 69,7%), se analizó la distribución de frecuencias en nuestra cohorte según dicho biomarcador. El resultado de esta clasificación se muestra en la *Tabla 10*. En ella, no se tuvo en cuenta si la expresión tumoral de dicho biomarcador constituía un criterio de inclusión para los participantes de los correspondientes EECC. Es decir, la clasificación mostrada se basa en el mecanismo de acción de los fármacos dirigidos contra un biomarcador específico.

Tabla 10. Distribución de frecuencias para las terapias experimentales incluidas según el biomarcador contra el que se dirigían.

Biomarcador	n (%)
EGFR	22 (47,8)
PD-1/PD-L1	11 (23,9)
ALK	5 (10,9)
<i>Multitarget*</i>	3 (6,5)
VEGF	2 (4,3)
Otro†	2 (4,3)
BRAF	1 (2,2)

*Incluía fármacos dirigidos contra varios biomarcadores.

†Incluía a un fármaco que se dirigía contra la apolipoproteína L2 y a otro, con diana inespecífica pero posible ligando del receptor tipo *Toll 4* (TLR4).

7.2 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS

La siguiente tabla (*Tabla 11*) recoge las variables, relacionadas con la calidad metodológica y con el reporte de resultados, analizadas en nuestra investigación.

Tabla 11. Variables relacionadas con la metodología de los EECC incluidos y su frecuencia.

Variable	n (%)
Diseño	
Superioridad	61 (92,4)
No inferioridad	4 (6,1)
Un solo brazo	1 (1,5)
Enmascaramiento	
Doble ciego	16 (24,2)
Abierto	50 (75,8)
Análisis por intención de tratar (ITT)	
Sí	51 (77,3)
No	15 (22,7)
Comité independiente evalúa la variable primaria	
Sí	24 (36,4)
No	42 (63,6)
Calidad de vida (QoL)	
Variable del estudio (incluida en protocolo)	50 (75,7)
Medida explícita (original o posteriormente)	36 (54,5)
No analizada	30 (45,4)
Crossover permitido	18 (27,3)
Análisis ITT	14/18 (77,8%)
Variable primaria	
SG	19 (28,8)
SLP	34 (51,5)

Variable	n (%)
SG/SLP (co-primarias)	8 (12,1)
QoL	1 (1,5)
TRO	3 (4,5)
SWT†	1 (1,5)
Variable secundaria	
SG	37 (56,1)
SLP	21 (31,8)

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.
†Del inglés, supervivencia sin toxicidad grados 3 a 4 emergente.

7.2.1 Aspectos analizados de la medida de la calidad de vida

La calidad de vida se analizó empleando cuestionarios validados para el cáncer de pulmón. La *Tabla 12* recoge la frecuencia observada para cada uno de esos cuestionarios. Se identificaron 9 cuestionarios diferentes entre los 66 EECC incluidos en nuestra investigación:

- ❖ Cuestionario general de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*EORTC QLQ-C30*).
- ❖ Cuestionario específico del cáncer de pulmón de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*EORTC QLQ-LC13*), con su variante más desconocida *QLQ-LC14*.
- ❖ Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Pulmón (*FACT-L*).
- ❖ Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón (*LCSS*).
- ❖ Índice de resultados del ensayo (*TOI*).
- ❖ Cuestionarios generales de salud del grupo EuroQoL (*EQ-5D*), incluyendo dos subtipos: *EQ-5D-5L* y el *EQ-5D-3L*.
- ❖ Cuestionario de la Asociación China contra el Cáncer (*CACA 1990*).

En la mayoría de EECC se empleó solamente uno de ellos, pero en un caso se emplearon hasta cuatro, concretamente: un solo cuestionario se empleó en el 44,7% (n = 17) de los casos; dos cuestionarios en el 42,1% (n = 16); tres cuestionarios diferentes en el 10,5% (n = 4) y cuatro cuestionarios en el 2,6% (n = 1) restante.

Tabla 12. Frecuencia de empleo de los diferentes cuestionarios de calidad de vida.

Cuestionario de calidad de vida	n (%)
<i>QLQ-C30</i>	17 (27,0)
<i>QLQ-LC13</i>	14 (22,2)
<i>LCSS</i>	9 (14,3)
<i>FACT-L</i>	9 (14,3)
<i>EQ-5D-3L</i>	8 (12,7)
<i>EQ-5D-5L</i>	3 (4,7)
<i>QLQ-LC14</i>	1 (1,6)
<i>TOI</i>	1 (1,6)
<i>CACA 1990</i>	1 (1,6)

Otro aspecto analizado fue el retraso en la publicación de los resultados del análisis de calidad de vida cuando no se reportaban en la publicación original del EECC. Se observó para 11 EECC de los cuales para uno solo se publicaron a la vez los resultados del EECC (publicación original) y los resultados del análisis de calidad de vida. El retraso para los otros 10 EECC fue muy variable, con un tiempo mínimo entre publicaciones de 11 meses y un tiempo máximo de 28 meses.

7.3 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

La SG resultó ser la variable primaria en 19 (28,8%) EECC y fue variable co-primaria en 8 (12,1%). La mediana de SG se reportó en 54 (81,8%), pero únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 21 (38,9%). De estos EECC, la SG era variable primaria o co-primaria en trece. La *Figura 4* muestra la mediana de SG de cada uno de los 54 EECC que la reportaron, así como la mediana global de 16,2 meses (rango: 3,7 – 59,8). En ella, las terapias siguen un orden ascendente según el año de publicación.

Cuando se analizó la influencia de otras variables sobre la SG (ver *ANEXO I*) se observó que la histología no escamosa mostraba la mayor mediana de SG (19,4 meses), seguida de la mediana para ambos tipos histológicos (14,5 meses) y de la mediana para histología escamosa (13,9 meses). Así mismo, la mediana de SG de los EECC que requerían de la expresión tumoral de un biomarcador específico fue mayor que la de los EECC que no lo requerían como criterio de inclusión de los participantes (23,8 versus 13,0 meses, $P < 0.001$). La *Figura 5* representa la distribución de estos datos.

Figura 5. Diagramas de cajas y bigotes representando la distribución de la mediana de SG según histología y según expresión tumoral de biomarcador.

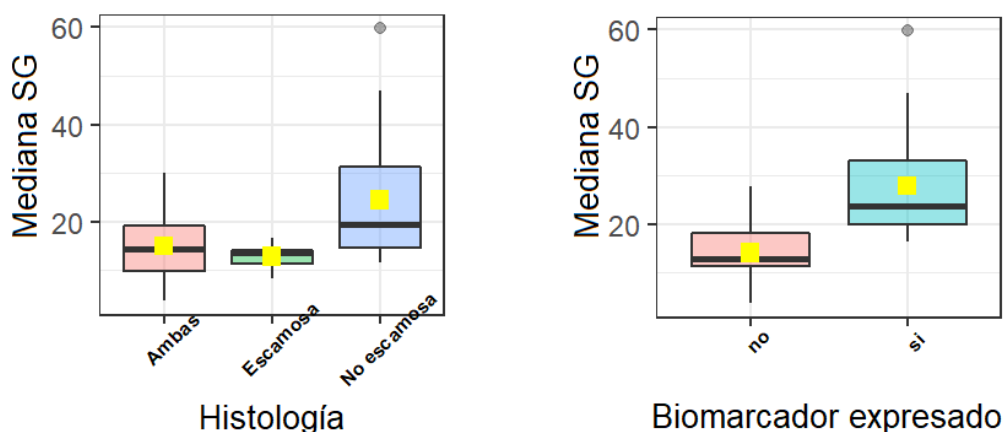
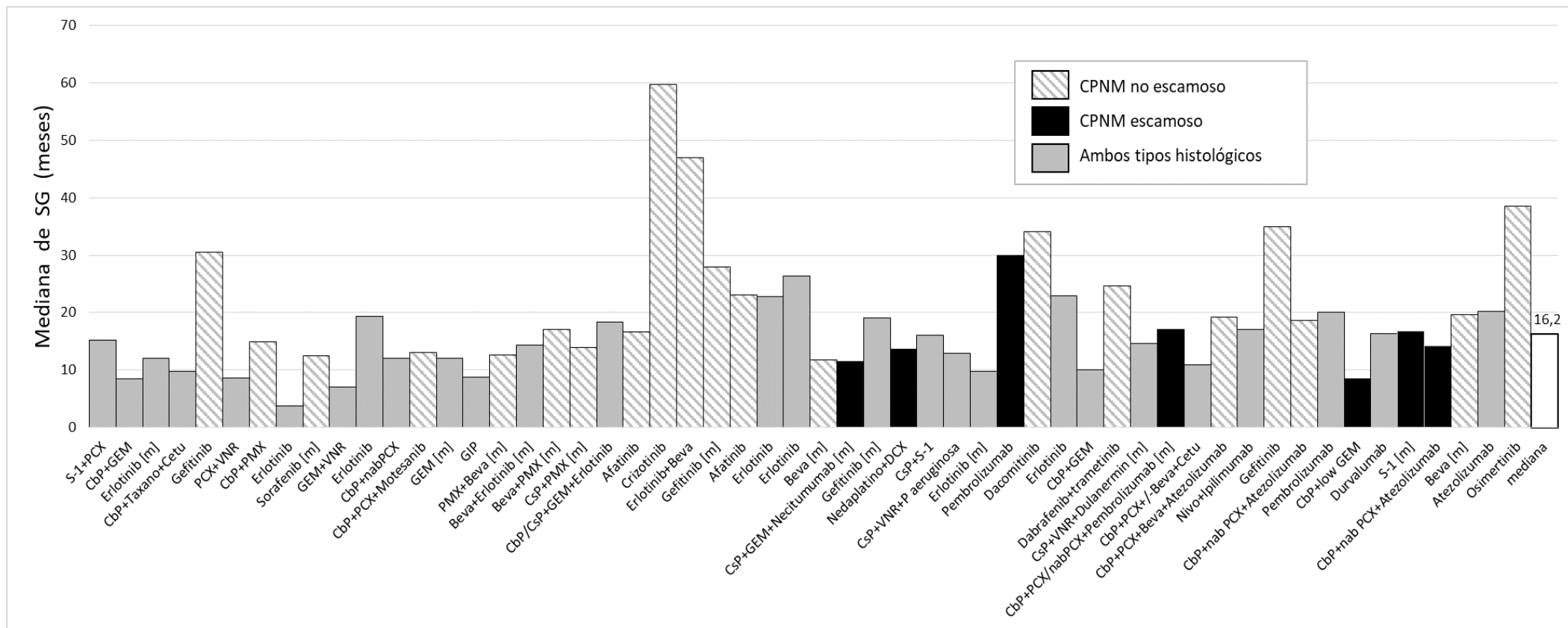


Figura 4. Gráfico de barras que representa la mediana de SG (meses) reportada por cada uno de los 54 EEC que investigaron terapias contra el CPNM avanzado y el valor global de la mediana, en orden ascendente según año de publicación (2010-2020).



Beva: bevacizumab, CbP: carboplatino, Cetu: cetuximab, CsP: cisplatino, DCX: docetaxel, GEM: gemcitabina, GIP: gemcitabina+ifosfamida+cisplatino, low GEM: dosis bajas de gemcitabina, Nivo: nivolumab, PCX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

Otras variables también influyeron de manera estadísticamente significativa sobre la mediana de SG, como se muestra en el *ANEXO I*. Se obtuvieron mayores medianas de SG para los EECC en los que se empleó un comité independiente para evaluar la variable primaria (21,2 versus 14,2 meses; $P = 0.002$); para aquellos en los que se permitía *crossover* (23,1 versus 13,9 meses; $P < 0.001$) y para los EECC cuya conclusión por parte de los autores era positiva (17,1 versus 11,7 meses; $P = 0.045$). Las diferencias en el valor de mediana de SG fueron también estadísticamente significativas cuando los EECC que incluían terapias basadas en platino se compararon con aquellos EECC que no las incluían, favoreciendo a este último grupo (12,9 versus 22,8 meses; $P < 0.001$).

Contrariamente, la financiación comercial no pareció afectar a la mediana de SG ($P = 0.603$). Aunque se observó una mayor mediana de SG para el período de 2015-2020 (41,0 meses) que para el comprendido entre 2010-2014 (38,0 meses), esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa. Los únicos 12 EECC para los que no obtuvimos datos de SG fueron publicados en el período de 2015 a 2020 (ver *ANEXO I*).

Por otra parte, se observó una correlación muy fuerte entre la mediana de SG y la mediana de SLP (ver *Tablas 6 y 7*), dado el coeficiente de correlación de Spearman obtenido ($\rho = 0.78$; $P < 0.01$). En este sentido, el análisis bivariante entre la significación estadística de la SLP y la mediana de SG mostró que aquellos EECC que obtuvieron significación estadística para la SLP, en favor del brazo experimental, obtenían a su vez mayores medianas de SG ($P = 0.017$).

El análisis multivariante derivó en un modelo de regresión lineal que incluyó seis variables que no mostraban asociación entre sí. El modelo lineal propuesto fue el siguiente:

$$\text{Mediana SG} = \alpha + \beta_1 * (\text{comité para variable primaria}) + \beta_2 * (\text{crossover}) + \beta_3 * (\text{histología}) + \beta_4 * (\text{terapia basada en platino}) + \beta_5 * (\text{conclusión de los autores}) + \beta_6 * (\text{significación estadística de la SLP})$$

Este modelo lineal explicaría el 45% de la variabilidad de los datos. Los coeficientes estimados se recogen en la *Tabla 13*. De ella, podemos extraer que presentar una histología no escamosa constituía un predictor positivo independiente para una mediana de SG más larga. El resto de predictores independientes incluidos en el modelo lineal no mostraron significación estadística.

Tabla 13. Coeficientes del modelo de regresión lineal basado en la SG.

Predictor independiente	SG (mediana)		
	β	SE	P
Constante del modelo	19.19	7.51	0.02
Comité para var. 1aria	6.11	4.34	0.18
Crossover permitido	-0.08	4.98	0.99
Histología escamosa	6.77	10.52	0.53
Histología no escamosa	11.20	4.16	0.02
Terapia basada en platino	-11.14	4.05	0.01
Conclusión positiva	6.60	5.93	0.28
SLP significativa	-5.30	5.29	0.33

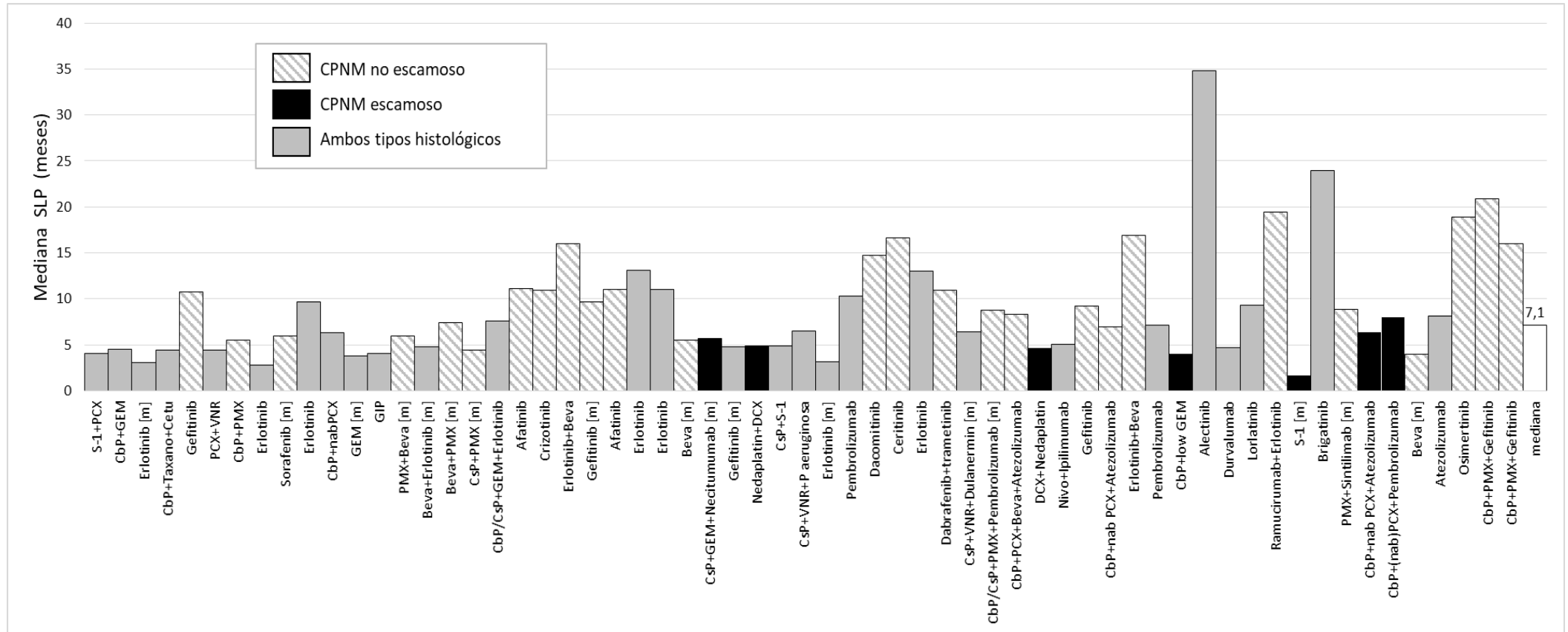
SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SE: del inglés, error estándar

7.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La variable SLP constituyó la variable primaria en 34 EECC (51,5%) y 8 más (12,1%) la incluyeron como variable co-primaria. La mediana de SLP fue reportada en 61 (92,4%) de los EECC para los correspondientes brazos experimentales y resultó estadísticamente significativa en favor de éstos en 43 EECC (70,5%). La *Figura 6* representa la distribución de las medianas de SLP de cada uno de los EECC que la reportó, así como la mediana global de 7,1 meses (rango: 1,6 – 34,8 meses). Las terapias representadas aparecen en orden ascendente por año de publicación.

De nuevo, tal y como se observó para la SG, tanto la histología del CPNM avanzado como la expresión de un biomarcador tumoral influyeron sobre el valor de la mediana de SLP.

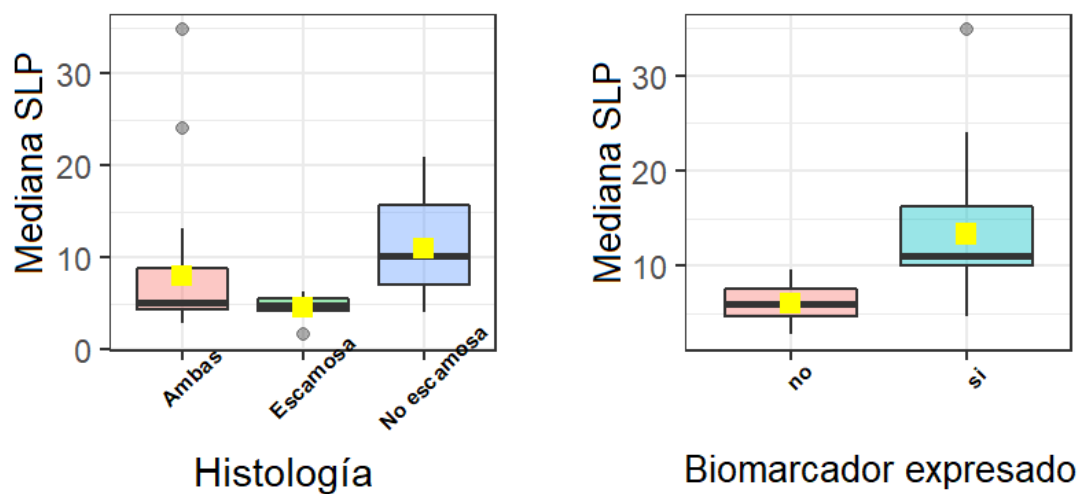
Figura 6. Gráfico de barras que representa la mediana de SLP (meses) reportada por cada uno de los 61 EECC que investigaron terapias contra el CPNM avanzado y el valor global de la mediana, en orden ascendente según año de publicación (2010-2020).



Beva: bevacizumab, CbP: carboplatino, Cetu: cetuximab, CsP: cisplatino, DCX: docetaxel, GEM: gemcitabina, GIP: gemcitabina+ifosfamida+cisplatino, low GEM: dosis bajas de gemcitabina, Nivo: nivolumab, PCX: paclitaxel, VNR: vinorelbina.

En este caso, la histología no escamosa obtuvo una mediana de 10,2 meses, seguida de los 5,1 meses para el grupo histológico que incluía a ambos subtipos y de los 4,8 meses de la histología escamosa. En cuanto a los EECC que exigieron la expresión del correspondiente biomarcador tumoral como criterio de inclusión, la mediana de SLP fue de 11,0 meses, frente a los 6,0 meses del grupo de EECC en que no se exigía su expresión ($P < 0.001$). Las representaciones gráficas de ambas variables se recogen en la Figura 7.

Figura 7. Diagramas de cajas y bigotes representando la distribución de la mediana de SLP según histología y según expresión de biomarcador tumoral.



Así mismo, se obtuvieron mayores medianas de SLP para los EECC en los que se empleó un comité independiente para evaluar la variable primaria (10,85 versus 5,5 meses; $P < 0.001$); para aquellos en los que se permitía *crossover* (10,8 versus 5,5 meses; $P = 0.001$) y para los EECC cuya conclusión por parte de los autores era positiva (7,6 versus 5,145 meses; $P = 0.036$). La mediana de SLP también fue mayor para el grupo de EECC publicados de 2015 a 2020, frente a los publicados de 2010 a 2014 (8,2 versus 6,0; $P = 0.045$). Cuando se compararon los grupos de EECC que incluían algún esquema terapéutico basado en platino con el grupo que no los incluía, se observaron diferencias en el valor de SLP que resultaron ser estadísticamente significativas, pero a favor de este último grupo (5,6 versus 10,9 meses; $P < 0.001$). Nuevamente, la financiación comercial no parecía tener influencia sobre el valor de la mediana de SLP ($P = 0.816$).

El modelo lineal desarrollado para la mediana de SLP incluyó siete variables y explicaría el 45,4% de la variabilidad de los datos observada. Los coeficientes calculados se muestran en la *Tabla 14*. La ecuación lineal propuesta fue:

$$\text{Mediana SLP} = \alpha + \beta_1 * (\text{ECOG PS máximo}) + \beta_2 * (\text{Comité para la variable primaria}) + \beta_3 * (\text{crossover}) + \beta_4 * (\text{histología}) + \beta_5 * (\text{terapia basada en platino}) + \beta_6 * (\text{conclusión de los autores}) + \beta_7 * (\text{año de publicación recodificado})$$

Tabla 14. Coeficientes del modelo de regresión lineal basado en la SLP.

Predictor independiente	SLP (mediana)		
	β	SE	P
Constante del modelo	4.924	1.656	0.005
Comité para var. 1aria	5.012	1.320	0.034
ECOG PS máximo	2.888	1.566	0.002
<i>Crossover</i> permitido	-2.896	1.680	0.091
Histología escamosa	-3.093	2.292	0.183
Histología no escamosa	2.951	1.300	0.028
Terapia basada en platino	-4.135	1.369	0.004
Conclusión positiva	1.004	1.690	0.555
Año publicación ≥ 2015	4.024	1.342	0.004

SLP: supervivencia libre de progresión; SE: del inglés, error estándar

7.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA

Solo uno de los EECC incluidos evaluó la calidad de vida como variable primaria y comparó un régimen basado en platino seguido de pemetrexed o de bevacizumab como terapia de mantenimiento en CPNM no escamoso (estudio ERACLE). Por el contrario, como variable secundaria se incluyó en 49 EECC (74,2%). Sin embargo, los métodos

empleados para su análisis se reportaron para 38 (57,6%) publicaciones, incluyendo originales y publicadas posteriormente, pero el resultado de su análisis sólo se reportó en 36 (54,5%) de estos casos. De estos, solamente 12 (33,3%) EECC mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo experimental en base a los resultados de los cuestionario validados empleados (ver apartado 7.2.1). Un resultado no concluyente se estableció para otros 5 (13,9%) EECC porque la cantidad de pacientes que completaron los cuestionarios fue considerada insuficiente por los mismos autores. La *Tabla 15* recoge los brazos de los EECC en los que el resultado del análisis de la calidad de vida resultó positivo.

Tabla 15. Relación de los EECC que mostraron resultado positivo en el análisis de calidad de vida y sus brazos de tratamiento.

Año de publicación (datos de calidad de vida)	Brazo control	Brazo experimental
2012	Carboplatino + paclitaxel	Carboplatino + nab-paclitaxel
2013	Carboplatino/Cisplatino + gemcitabina	Carboplatino/Cisplatino + gemcitabina + erlotinib
2013	Cisplatino + pemetrexed	Afatinib
2014	Carboplatino/Cisplatino + pemetrexed	Crizotinib
2014	Cisplatino + gemcitabina	Afatinib
2015	Carboplatino + gemcitabina	Erlotinib
2015	Placebo	Gefitinib
2015	Cisplatino + docetaxel	Cisplatino + S-1
2017	Cisplatino/Carboplatino + pemetrexed	Ceritinib
2019	Crizotinib	Alectinib
2020	Crizotinib	Brigatinib
2020	Carboplatino + (nab-)paclitaxel	Carboplatino + (nab-) paclitaxel + pembrolizumab

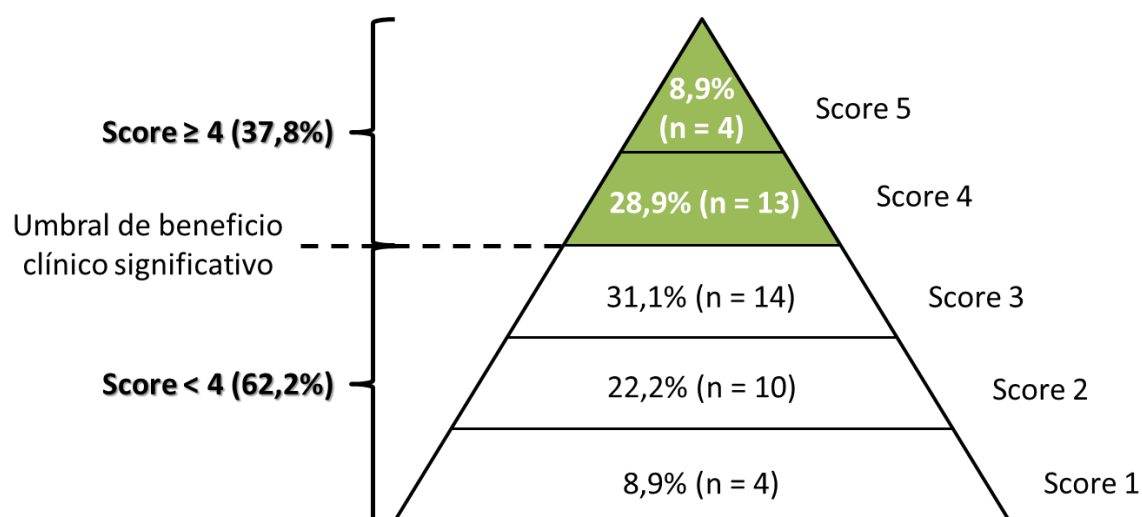
7.6 ANÁLISIS DEL BENEFICIO CLÍNICO DE LAS TERAPIAS EXPERIMENTALES

El beneficio clínico de las terapias experimentales investigadas en los 66 EECC incluidos se basó en la aplicación de la herramienta ESMO-MCBS v1.1. Pudo ser empleada en 45 (68,2%) EECC que cumplían con los requisitos para ser aplicada. Salvo en un ensayo clínico que tomó como variable primaria el tiempo de supervivencia sin toxicidad emergente grados 3-4, no valorable según lo estipulado por la escala ESMO, el resto de EECC en los que no se pudo investigar el beneficio clínico se debía a que no mostraban una diferencia estadísticamente significativa para la variable primaria del estudio.

Los 45 EECC analizados correspondían a: 5 estudio llevados a cabo en histología escamosa, 20 estudios en histología no escamosa y otros 20 en ambos subtipos histológicos. El resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 para cada uno de los grupos de EECC por histología comentados, se muestra en las *Tablas 16, 17 y 18*.

La distribución de los *score* finales de la escala ESMO para los 45 EECC se muestra en la *Figura 8*. También se muestra el porcentaje acumulado para los *score* que alcanzan el umbral de beneficio clínico de la ESMO (*score* 4 y 5) y para aquellos que no lo alcanzaron.

Figura 8. Diagrama representando la distribución de los score finales para ESMO-MCBS v1.1 de los 45 EECC donde fue aplicable.



Tomando los datos de la última columna de dichas tablas y el resto de los 66 EECC para los que la escala ESMO no fue de aplicación, los esquemas terapéuticos analizados se dividieron en dos grandes grupos:

Tabla 16. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en histología escamosa.

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>Shukuya T</i>	2015	CsP + DCX	Nedaplatin + DCX	SG	11,4	2,2	0.81 (0.65-1.02)	No	Menor toxicidad grados 3-4. Aj. 1	4 (form 2a)	No
<i>SQUIRE</i>	2015	CsP + GEM	CsP + GEM + Nectinumab	SG	9,9	1,6	0.84 (0.74-0.96)	EQ-5D-3L, LCSS	NA	1 (form 2a)	Sí (FDA): 1L, SQ, EGFR
<i>KEYNOTE-407</i>	2018, 2020	CbP + (nab)-PCX	CbP + (nab)-PCX + Pembrolizumab	SG	11,6	5,5	0.71 (0.58-0.88)	QLQ-C30, QLQ-LC13	Mejora QoL (Aj. 1)	5 (form 2a)	Sí: 1L, SQ, PD-L1<50% o no determinable
<i>WJOG7512L</i>	2020	CbP + S-1	CbP + S-1 + (S-1)[m]	SLP	1,0	0,6	0.548 (0.374-0.802)	FACT-L, TOI	No mejora QoL ni SG (Aj. c)	1 (form 2b)	No
<i>IMpower 131</i>	2020	CbP + nab-PCX	CbP + nab-PCX + Atezolizumab	SLP	5,6	0,7	0.71 (0.60-0.85)	No	NA	2 (form 2b)	No en SQ

NA: no aplicable; [m]: terapia de mantenimiento; Aj.: ajuste; HR: *hazard ratio*; MCBS: del inglés, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; form: formulario; QoL: calidad de vida; SQ: escamoso; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; 1L: primera línea de tratamiento; CbP: carboplatino; CsP: cisplatino; GEM: gemcitabina; PCX: paclitaxel; PMX: pemetrexed; DCX: docetaxel; rmhTNF: factor de necrosis tumoral recombinante humano.

^a La variable referente constituye la variable o el diseño (menos frecuente) que determinó el uso del correspondiente formulario ESMO-MCBS v1.1 para el cálculo del score (ver apartado 5.7).

^b Se recoge si el esquema investigado en brazo experimental alcanzó la aprobación por la EMA o FDA. La indicación de uso autorizada en CPNM avanzado también se incluye (principalmente: línea de tratamiento y marcador tumoral a expresar).

*Cuando la mediana de la variable referente no fue alcanzada para el brazo experimental, se determinó la diferencia (en meses) entre la mediana del brazo control y la mediana de seguimiento del estudio para dicha variable.

Las referencias de los EECC incluidos están disponibles en el ANEXO IV.

Tabla 17. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en histología no escamosa.

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>Maemondo M</i>	2010	CbP + PCX	Gefitinib	SLP	5,4	5,4	0.30 (0.22-0.41)	No	Mejor perfil toxicidad G3-4 (41,2 vs 71,7%). Aj. d	4 (form 2b)	Sí: EGFR
<i>WJTOG3405</i>	2010, 2019	CsP + DCX	Gefitinib	SLP	6,3	2,9	0.489 (0.336-0.710)	No	No demuestra mejorar SG (Aj. c)	1 (form 2b)	Sí: EGFR
<i>AVAPERL</i>	2013, 2014	Bevacizumab	Bevacizumab + PMX	SLP	3,7	3,7	0.57 (0.44-0.75)	QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	2 (form 2b)	No
<i>PARAMOUNT</i>	2013, 2014	Placebo	PMX	SLP (SG mejorada)	11	2,9	0.78 (0.64-0.96)	EQ-5D-3L	NA	3 (form 2a)	Sí: terapia de mantenimiento, nSQ
<i>LUX-Lung 3</i>	2013, 2018	CsP + PMX	Afatinib	SLP	6,9	4,2	0.58 (0.43-0.78)	QLQ-LC13, QLQ-C30	Diarrea G3-4 (0 vs 14.4%). <i>Rash</i> G3-4 (0 vs 16.2%). Aj. d	4 (form 2b)	Sí: EGFR
<i>PROFILE 1014</i>	2014, 2018	CbP o CsP + PMX	Crizotinib	SLP (SG mejorada)	19,2	40,6	0.346 (0.081-0.718)	QLQ-LC13, QLQ-C30, EQ-5D	Aj. 1 para QoL	5 (form 2a)	Sí: 1L, ALK

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>J025567</i>	2014, 2018	Erlotinib	Bevacizumab + Erlotinib	SLP	9,7	6,3	0.54 (0.36-0.79)	FACT-L	No hay ventaja en SG ni mejora de QoL (Aj. c)	2 (form 2b)	Sí: 1L, nSQ
<i>LUX-Lung 6</i>	2014, 2015	CsP + GEM	Afatinib	SLP	5,6	5,4	0.28 (0.20-0.39)	QLQ-LC13, QLQ-C30	Mejor perfil toxicidad (Aj. d)	4 (form 2b)	Sí: EGFR
<i>Planchard D</i>	2017	NA	Dabrafenib + Trametinib	Un solo brazo (TRO)	NA	NA	NA	No	TRO = 64%	3 (form 3)	Sí: BRAF V600E
<i>ASCEND-4</i>	2017	CsP o CbP + PMX	Ceritinib	SLP	8,1	8,5	0.55 (0.42-0.73)	EQ-5D-5L, QLQ-LC13, QLQ-C30, LCSS	Mejora en QoL. Aj. d	4 (form 2b)	Sí: 2L, ALK
<i>ARCHER 1050</i>	2017, 2018	Gefitinib	Dacomitinib	SLP (SG mejorada)	26,8	7,3	0.76 (0.58-0.99)	EQ-5D-3L, QLQ-LC13, QLQ-C30	Mayor toxicidad	3 (form 2a)	Sí: 1L, EGFR
<i>FLAURA</i>	2018, 2020	Erlotinib o Gefitinib	Osimertinib	SLP (SG mejorada)	31,8	6,8	0.80 (0.64-1.00)	QLQ-C30, QLQ-LC13	Resultado QoL no concluyente. Toxicidad G3-4 similar (42 vs 47%)	3 (form 2a)	Sí: 1L, EGFR
<i>KEYNOTE-189</i>	2018	CbP o CsP + PMX	CbP o CsP + PMX + Pembrolizumab	SG	11,3	>3,0	0.49 (0.38-0.64)	No	NA	4 (form 2a)	Sí: 1L, nSQ

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
IMpower 150	2018	CbP + PCX + Bevacizumab	CbP + PCX + Bevacizumab + Atezolizumab	SG	14,7	4,5	0.78 (0.64-0.96)	No	NA	3 (form 2a)	Sí: 1L, nSQ
IMpower 130	2019	CbP + nab-PCX + PMX	CbP + nab-PCX + Atezolizumab	SG	13,9	4,7	0.79 (0.64-0.98)	Sí (sin datos)	NA	3 (form 2a)	Sí: 1L, nSQ, no EGFR, no ALK
NEJ026	2019	Erlotinib	Erlotinib + Bevacizumab	SLP	13,3	3,6	0.605 (0.417-0.877)	QLQ-C30, QLQ-LC13	Sin datos de resultado QoL	3 (form 2b)	Sí: 1L, nSQ, EGFR
RELAY	2019, 2020	Erlotinib	Erlotinib + Ramucirumab	SLP	12,4	7,0	0.59 (0.46-0.76)	LCSS, EQ-5D-5L	No mejora QoL. Peor perfil toxicidad G3-4 (72 vs 54%). Aj. b	2 (form 2b)	Sí: 1L, EGFR
ORIENT-11	2020	CbP o CsP + PMX + (PMX)[m]	CbP o CsP + PMX + Sintilimab + (PMX + Sintilimab)[m]	SLP	5,0	3,9	0.482 (0.362-0.643)	No	NA	3 (form 2b)	No
NEJ009	2020	Gefitinib	CbP + PMX + Gefitinib	SLP	11,2	9,7	0.49 (0.39-0.62)	QLQ-C30	No mejora QoL (Aj. c)	2 (form 2b)	No
Noronha V	2020	Gefitinib	CbP + PMX + Gefitinib	SLP	8,0	8,0	0.51 (0.39-0.66)	No	Peor perfil toxicidad G3-4 (51 vs 25%). Aj. b	2 (form 2b)	No

NA: no aplicable; [m]: terapia de mantenimiento; Aj.: ajuste; HR: *hazard ratio*; MCBS: del inglés, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; form: formulario; QoL: calidad de vida; nSQ: no escamoso; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; 1L: primera línea de tratamiento; 2L: segunda línea de tratamiento o posterior; CbP: carboplatino; CsP: cisplatino; GEM: gemcitabina; PCX: paclitaxel; PMX: pemetrexed; DCX: docetaxel; rmhTNF: factor de necrosis tumoral recombinante humano.

^a La variable referente constituye la variable o el diseño (menos frecuente) que determinó el uso del correspondiente formulario ESMO-MCBS v1.1 para el cálculo del score (ver apartado 5.7).

^b Se recoge si el esquema investigado en brazo experimental alcanzó la aprobación por la EMA o FDA. La indicación de uso autorizada en CPNM avanzado también se incluye (principalmente: línea de tratamiento y marcador tumoral a expresar).

* Cuando la mediana de la variable referente no fue alcanzada para el brazo experimental, se determinó la diferencia (en meses) entre la mediana del brazo control y la mediana de seguimiento del estudio para dicha variable.

Las referencias de los EECC incluidos están disponibles en el ANEXO IV.

Tabla 18. Resultado de aplicar la escala ESMO-MCBS v1.1 al grupo de EECC en ambos subtipos histológicos.

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>LETS</i>	2010	CbP + PCX	S-1 + PCX	No inferioridad	NA	NA	NA	FACT-L	No mejora QoL	3 (form 2c)	No
<i>SATURN</i>	2010	Placebo	Erlotinib	SLP	2,8	0,3	0.71 (0.62-0.82)	FACT-L	No mejora QoL	1 (form 2b)	Sí: 1L, EGFR
<i>EURTAC</i>	2012	CsP + DCX	Erlotinib	SLP	5,2	4,5	0.37 (0.25-0.54)	LCSS	Resultado QoL no concluyente (Aj. c). Mejora SLP al año >10% (Aj. f)	3 (form 2b)	Sí: 1L, EGFR
<i>Socinski MA</i>	2012	CbP + PCX	CbP + nab-PCX	TRO	NA	NA	NA	FACT	Mejora en QoL (Aj. NA)	2 (form 2c)	No
<i>IFCT-GFPC 0502</i>	2012	CsP + GEM	CsP + GEM + (GEM)[m]	SLP	1,9	1,9	0.56 (0.44-0.72)	No	No mejora SG (Aj. c)	2 (form 2b)	No
<i>ATLAS</i>	2013	Bevacizumab [m]	Bevacizumab + Erlotinib	SLP	3,7	1,1	0.71 (0.58-0.86)	No	NA	2 (form 2b)	Sí: 1L, nSQ
<i>FASTACT-2</i>	2013	CbP o CsP + GEM	CbP o CsP + GEM + Erlotinib	SLP (SG mejorada)	15,2	3,1	0.79 (0.64-0.99)	FACT-L, TOI	Rash G3-4 (0.4% vs 5%). Ajuste NA.	4 (form 2a)	No

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>OPTIMAL</i>	2011, 2015	CbP + GEM	Erlotinib	SLP	4,6	8,5	0.16 (0.10-0.26)	FACT-L, LCS	Mejor perfil toxicidad (Aj. d)	4 (form 2b)	Sí: 1L, EGFR
<i>ENSURE</i>	2015	CsP + GEM	Erlotinib	SLP	5,5	5,5	0.34 (0.22-0.51)	No	NA	3 (form 2b)	Sí: 1L, EGFR
<i>INFORM</i>	2015	Placebo	Gefitinib	SLP	2,6	2,2	0.42 (0.33-0.55)	FACT-L	Tasa incremental de muertes tóxicas = 2% (Aj. b). Mejora en QoL (Aj. d)	3 (form 2b)	Sí: EGFR
<i>Kubota K</i>	2015	CsP + DCX	CsP + S-1	No inferioridad	NA	NA	NA	QLQ-LC13, QLQ-C30	Mejor perfil toxicidad	4 (form 2c)	No
<i>KEYNOTE-024</i>	2016, 2017, 2019	CbP+PMX o CsP+PMX o CbP+GEM o CsP+GEM o CbP+PCX	Pembrolizumab	SLP (SG mejorada)	14,2	15,8	0.63 (0.47-0.86)	EQ-5D-3L, QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	4 (form 2a)	Sí: 1L, PD-L1 ≥50%
<i>ALEX</i>	2017, 2019	Crizotinib	Alectinib	SLP	10,4	15,3	0.47 (0.34-0.65)	LCSS, EQ-5D-3L	Mejora en QoL (Aj. d)	4 (form 2b)	Sí: 1L, ALK
<i>Ferry D</i>	2017	CsP 80mg + GEM	CsP 50mg + GEM	No inferioridad	NA	NA	NA	EQ-5D-3L, QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	3 (form 2c)	No

Nombre del estudio o primer autor	Año(s) de publicación	Brazo control	Brazo experimental	Variable referente ^a (VR)	VR del control (meses)	Ganancia en VR (meses)	HR de VR (IC 95%)	Análisis de QoL	Ajuste por toxicidad o comentario	Score final y formulario empleado	Aprobación por agencias reguladoras ^b
<i>Ouyang X</i>	2018	CsP + VNR	CsP + VNR + Dulanermin	SLP	3,5	2,9	0.403 (0.318-0.512)	No	NA	3 (form 2b)	No
<i>ALTA-1L</i>	2018, 2020	Crizotinib	Brigatinib	SLP	11,0	13,0	0.49 (0.35-0.68)	QLQ-C30	Mejora en QoL (Aj. d)	4 (form 2b)	Sí: 1L, ALK
<i>CheckMate 227</i>	2019	Doblete platino	Nivolumab + Ipilimumab	SG	14,9	2,2	0.79 (0.65-0.96)	LCSS, EQ-5D-3L	Resultado QoL no concluyente	2 (form 2a)	Sí: 1L, no EGFR, no ALK
<i>KEYNOTE-042</i>	2019	Doblete platino	Pembrolizumab	SG (PD-L1 ≥50%)	12,2	7,8	0.69 (0.56-0.85)	No	Mejor perfil toxicidad G3-4 (18 vs 41%)	5 (form 2a)	Sí: 1L, PD-L1≥50%, no EGFR, no ALK
<i>CROWN</i>	2020	Crizotinib	Lorlatinib	SLP	9,3	>3*	0.28 (0.19-0.41)	QLQ-C30	No mejora en QoL. Mejora SLP al año >10% (Aj. f)	4 (form 2b)	Sí: ALK
<i>IMpower 110</i>	2020	Esquema basado en platino	Atezolizumab	SG (PD-L1 ≥50%)	13,1	7,1	0.59 (0.40-0.89)	No	Mejor perfil toxicidad G3-4 (30,1 vs 52,5%). Aj. 1	5 (form 2a)	Sí: 1L, PD-L1≥50%, no EGFR, no ALK

NA: no aplicable; [m]: terapia de mantenimiento; Aj.: ajuste; HR: *hazard ratio*; MCBS: del inglés, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; form: formulario; QoL: calidad de vida; nSQ: no escamoso; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; 1L: primera línea de tratamiento; CbP: carboplatino; CsP: cisplatino; GEM: gemcitabina; PCX: paclitaxel; PMX: pemetrexed; DCX: docetaxel; rmhTNF: factor de necrosis tumoral recombinante humano.

^a La variable referente constituye la variable o el diseño (menos frecuente) que determinó el uso del correspondiente formulario ESMO-MCBS v1.1 para el cálculo del score (ver apartado 5.7).

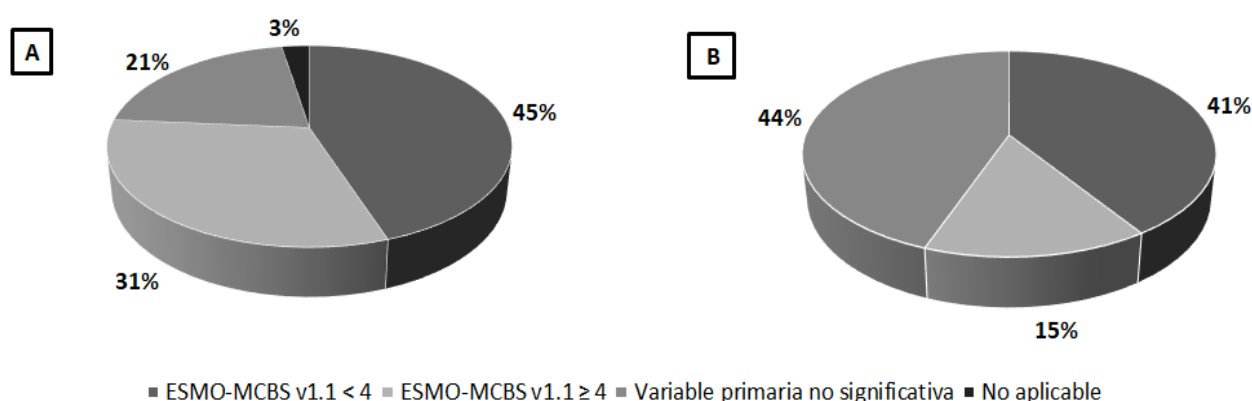
^b Se recoge si el esquema investigado en brazo experimental alcanzó la aprobación por la EMA o FDA. La indicación de uso autorizada en CPNM avanzado también se incluye (principalmente: línea de tratamiento y marcador tumoral a expresar).

*Cuando la mediana de la variable referente no fue alcanzada para el brazo experimental, se determinó la diferencia (en meses) entre la mediana del brazo control y la mediana de seguimiento del estudio para dicha variable. Las referencias de los EECC incluidos están disponibles en el ANEXO IV.

1. Terapias que presumiblemente aportarían un beneficio clínico significativo: aquellas aprobadas para su uso en el CPNM avanzado por las agencias reguladoras.
2. Terapias que difícilmente aportarían un beneficio clínico significativo: aquellas que no fueron aprobadas por las agencias reguladoras para el tratamiento del CPNM avanzado.

La distribución de los *score* finales de la ESMO-MCBS v1.1 según la clasificación anterior se representa en la *Figura 9*.

Figura 9. Distribución de los score ESMO-MCBS v1.1 según su presumible beneficio clínico en base a su aprobación para el tratamiento del CPNM avanzado. El gráfico A muestra la distribución para las terapias aprobadas por las agencias reguladoras (EMA y/o FDA) y para las que se presupone un beneficio clínico significativo; el gráfico B representa la distribución para las terapias no aprobadas.



7.7 ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS QUE PERMITÍAN CROSSOVER

Los EECC en los que se permitió *crossover* constituían el 27,3% (n = 18) del total de estudios incluidos. El 94,4% (n = 17) de ellos permitía el paso de participantes desde el brazo control al brazo experimental a la progresión de la enfermedad. Dicha progresión fue evaluada por un comité independiente, en lugar de o además del investigador, en el

82,4% de los casos. La SLP fue variable o co-variable primaria en la totalidad de los EECC que permitían *crossover*, mientras que la SG únicamente fue co-variable primaria en tres de ellos (16,7%). Las principales características destacables de los 18 estudios analizados se recogen en la *Tabla 19*.

Cinco EECC contemplaron algún tipo de ajuste que analizara el efecto del *crossover* sobre los resultados de SG, reportando un nuevo *hazard ratio* (HR) ajustado en cuatro de ellos. Uno de ellos (estudio KEYNOTE-024) reportó tres HR distintos resultantes de aplicar tres métodos distintos. En el cuarto estudio, en el que no se cuantificó el impacto del *crossover* sobre la SG, se llevó a cabo una modificación del protocolo original para dejar de permitir el *crossover* desde el momento en que dicha modificación se efectuó. En uno de los casos, el estudio PROFILE 1014, de entre los que reportaron el HR ajustado, se observó una diferencia tan relevante como para afectar a la significación estadística del HR original (no ajustado). Es decir, se observó esta significación estadística para el HR ajustado pero no para el HR original del estudio PROFILE 1014.

El análisis estadístico de la correlación entre la SG, con datos no ajustados a *crossover*, y la SLP, mostró diferencias cuando se analizó para los EECC que permitían *crossover* y cuando se hizo para los que no lo permitían. La correlación resultó ser significativa únicamente en este último caso, es decir, en ausencia de *crossover*. Esta observación derivó en emplear los datos disponibles de SG ajustados a *crossover* en el posterior análisis económico. La *Tabla 20* muestra los coeficientes de correlación de Spearman para ambas situaciones analizadas.

Tabla 20. Coeficientes de correlación de Spearman (rho) para las variables SG y SLP en presencia y ausencia de crossover (tabulados en ese orden).

Estimación	Estadístico	P-valor
-0.17	533.09	0.56
-0.39	9931.85	0.02

Tabla 19. Características destacables de los EECC que permitían crossover y efecto del mismo sobre la SG y sobre el score ESMO-MCBS v1.1.

†Tasa referida al crossover desde el brazo control al brazo experimental según protocolo. EGFR: epidermal growth factor receptor; HR: hazard ratio; RPSFT: del inglés, Rank Preserving Structural Failure Time Model; IPCW: del inglés, Inverse Probability of Censoring Weights; STSM: del inglés, Simplified Two-Stage Method; MSMs: del inglés, Marginal Structural Models. 'Comité independiente' hace referencia a si la progresión fue evaluada por un comité o no (por el investigador).

Nombre del estudio	Tasa de crossover†	Razón crossover	Variable(s) (co)primaria	Comité independiente	HR (SG) no ajustado	Ajuste por crossover	HR (SG) ajustado
SATURN	67%	EGFR mutado	SLP	NA	0.81 (0.70-0.95)	No	NA
NEJ002	95%	Progresión	SLP	Sí	ND	No	NA
EURTAC	76%	Progresión	SLP	Sí	1.04 (0.65-1.68)	No	NA
FASTACT-2	85%	Progresión	SLP	Sí	0.79 (0.64-0.99)	No	NA
LUX Lung 3	65%	Progresión	SLP	Sí	1.12 (0.73-1.73)	No	NA
PROFILE 1014	74,8%	Progresión	SLP	Sí	0.76 (0.55-1.05)	RPSFT	0.35 (0.08-0.72)
LUX Lung 6	ND	Progresión	SLP	Sí	0.93 (0.72-1.22)	No	NA
OPTIMAL	69%	Progresión	SLP	No	1.19 (0.83-1.71)	No	NA
ENSURE	83%	Progresión	SLP	Sí	0.91 (0.63-1.31)	No	NA
						RPSFT	0.52 (0.33-0.75)
KEYNOTE-024	64,2%	Progresión	SLP	Sí	0.63 (0.47-0.86)	IPCW	0.52 (0.33-0.80)
						STSM	0.49 (0.34-0.59)

Tabla 19. (continuación)

Características de los EECC que permitían crossover y efecto del mismo sobre la SG y sobre el score ESMO-MCBS v1.1.

†Tasa referida al crossover desde el brazo control al brazo experimental. EGFR: epidermal growth factor receptor; HR: hazard ratio; RPSFT: del inglés, Rank Preserving Structural Failure Time Model; IPCW: del inglés, Inverse Probability of Censoring Weights; STSM: del inglés, Simplified Two-Stage Method; MSMs: del inglés, Marginal Structural Models.

Nombre del estudio	Tasa de crossover†	Razón crossover	Variable(s) (co)primaria	Comité independiente	HR (SG) no ajustado	Ajuste por crossover	HR (SG) ajustado
ASCEND-4	42,8%	Progresión	SLP	Sí	0.73 (0.50-1.08)	No	NA
KEYNOTE-189	32,5%	Progresión	SG/SLP	Sí	0.49 (0.38-0.64)	No	NA
WJTOG3405	90,7%	Progresión	SLP	No	1.25 (0.88-1.75)	No	NA
KEYNOTE-407	40,6%	Progresión	SG/SLP	Sí	0.71 (0.58-0.88)	STSM	0.59 (0.42-0.81)
IMpower130	41%	Progresión	SG/SLP	No	0.79 (0.64-0.98)	Cambio protocolo (sin crossover)	NA
ALTA-1L	44,5%	Progresión	SLP	Sí	0.92 (0.57-1.47)	MSMs	0.70 (0.39-1.26)
ORIENT-11	26,7%	Progresión	SLP	Si	0.61 (0.40-0.93)	No	NA
FLAURA	31%	Progresión	SLP	Sí	0.80 (0.64-1.00)	No	NA

7.8 ANÁLISIS DE LAS CONCLUSIONES EMITIDAS POR LOS AUTORES

De acuerdo a las conclusiones de los autores, los EECC fueron divididos en positivos y negativos. El 75,7% (n = 50) de los EECC obtuvo una conclusión positiva, definida como el aporte de beneficio clínico por la terapia experimental investigada según el criterio de los autores del estudio, frente al 24,2% restante (n = 16) que obtuvo una conclusión negativa. Las diferencias en la mediana de SG (17,1 versus 11,7 meses) y en la mediana de SLP (7,6 versus 5,1 meses) favorecieron significativamente al grupo de EECC con conclusión positiva (P = 0.045 y P = 0.036, respectivamente).

Las conclusiones positivas se basaron en una variable subrogada en la mayoría de los casos (64,0%), mientras que la SG y/o la calidad de vida constituyeron la base de las conclusiones positivas en el 36,0% restante. Así mismo, no existían datos de calidad de vida para 17 EECC que obtuvieron una conclusión positiva por parte de los autores, incluyendo 8 estudios que tomaron como variable primaria de eficacia una distinta a la SG. No obstante, del total de conclusiones extraídas únicamente el 10,6% (n = 7) se basó en variables secundarias del estudio. De hecho, en el 90,0% de los EECC con conclusión positiva la variable que motivó tal conclusión era primaria.

Entre los 50 EECC con conclusión positiva, el 90,0% (n = 45) mostraba un resultado estadísticamente significativo en su variable principal. La SG fue variable principal en 9 de ellos y co-variable primaria en 7, junto a la SLP. En los restantes 29 EECC la variable principal era la SLP. Un EECC de un solo brazo no se pudo incluir en el análisis de la significación de la variable primaria al carecer de grupo comparador. Los 5 EECC que faltarían para completar los 50 estudios con conclusión positiva no obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa para su variable primaria. De ellos, tres tomaron la SG como variable primaria o co-primaria; otro la TRO y el último la SLP.

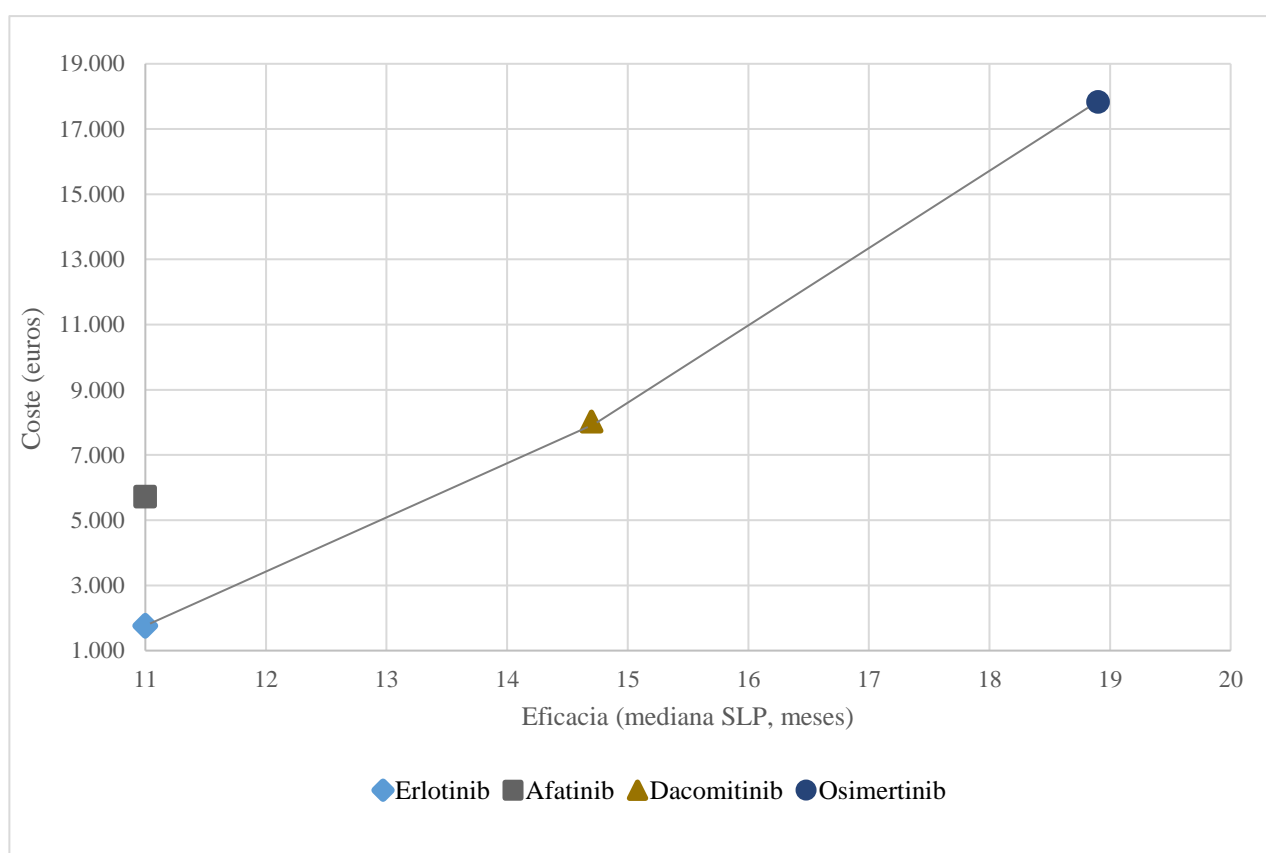
7.9 EVALUACIÓN ECONÓMICA

Los resultados de la evaluación económica se muestran de forma separada para cada uno de los tres ACE realizados.

7.9.1 Análisis coste-efectividad de las terapias contra mutaciones de EGFR

Las terapias analizadas incluyeron ITK de EGFR, presentes tanto en brazos experimentales como en brazos control, así como regímenes de quimioterapia convencional basada en platino pertenecientes a los brazos control de los EECG incluidos investigando terapias dirigidas contra mutaciones de EGFR. Las Figuras 10 y 11 representan las fronteras eficientes correspondientes según la variable de eficacia contemplada (SLP o SG). Aquellas terapias posicionadas a la izquierda de la línea trazada constituyen las opciones dominadas, así como aquellas que ni siquiera aparecen representadas por caer fuera de los límites del gráfico. El punto desde el que parte la línea que representa la frontera eficiente corresponde gráficamente al coste (eje vertical) y a la eficacia (eje horizontal) del comparador.

Figura 10. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra mutaciones de EGFR, representando los costes frente a la mediana de SLP.



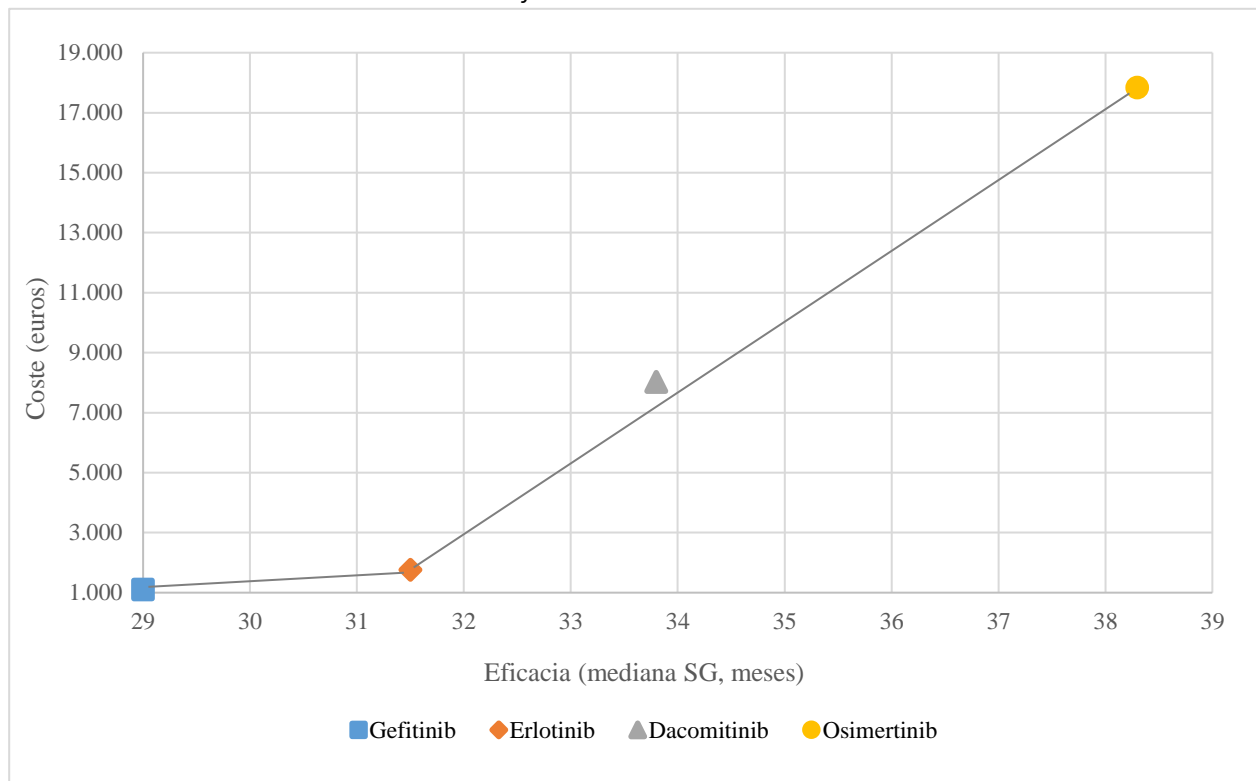
Empleando erlotinib como comparador y en base a la mediana de SLP, únicamente dacomitinib y osimertinib constituían las opciones no dominadas. El resto de terapias incluidas en el análisis eran opciones dominadas. La *Tabla 21* recoge los costes, resultados de eficacia medidos en años de vida ganados libres de progresión (AVGLP) y análisis coste-efectividad de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR que se incluyeron.

Tabla 21. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVGLP)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVGLP)
Erlotinib	1.764,42	0,92		Comparador	
Dacomitinib	8.025,22	1,23	6.260,80	0,31	20.305,30
Osimertinib	17.829,92	1,58	9.804,70	0,35	28.013,44

AVGLP: años de vida ganados libres de progresión; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

Figura 11. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra mutaciones de EGFR, representando los costes frente a la mediana de SG.



Al llevar a cabo el análisis en base a la SG (*Figura 11*) se empleó gefitinib como comparador y la única opción dominada fue dacomitinib, de entre las cuatro terapias en las que fue posible emplear los datos de SG. El resto de terapias eran opciones no dominadas.

La *Tabla 22* recoge los costes, resultados de eficacia medidos en años de vida ganados (AVG) y análisis coste-efectividad de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR que se investigaron.

Tabla 22. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra mutaciones de EGFR.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVG)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVG)
Gefitinib	1.094,66	2,44		Comparador	
Erlotinib	1.764,42	2,65	669,76	0,21	3.214,85
Osimertinib	17.829,92	3,22	16.065,50	0,57	28.350,89

AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

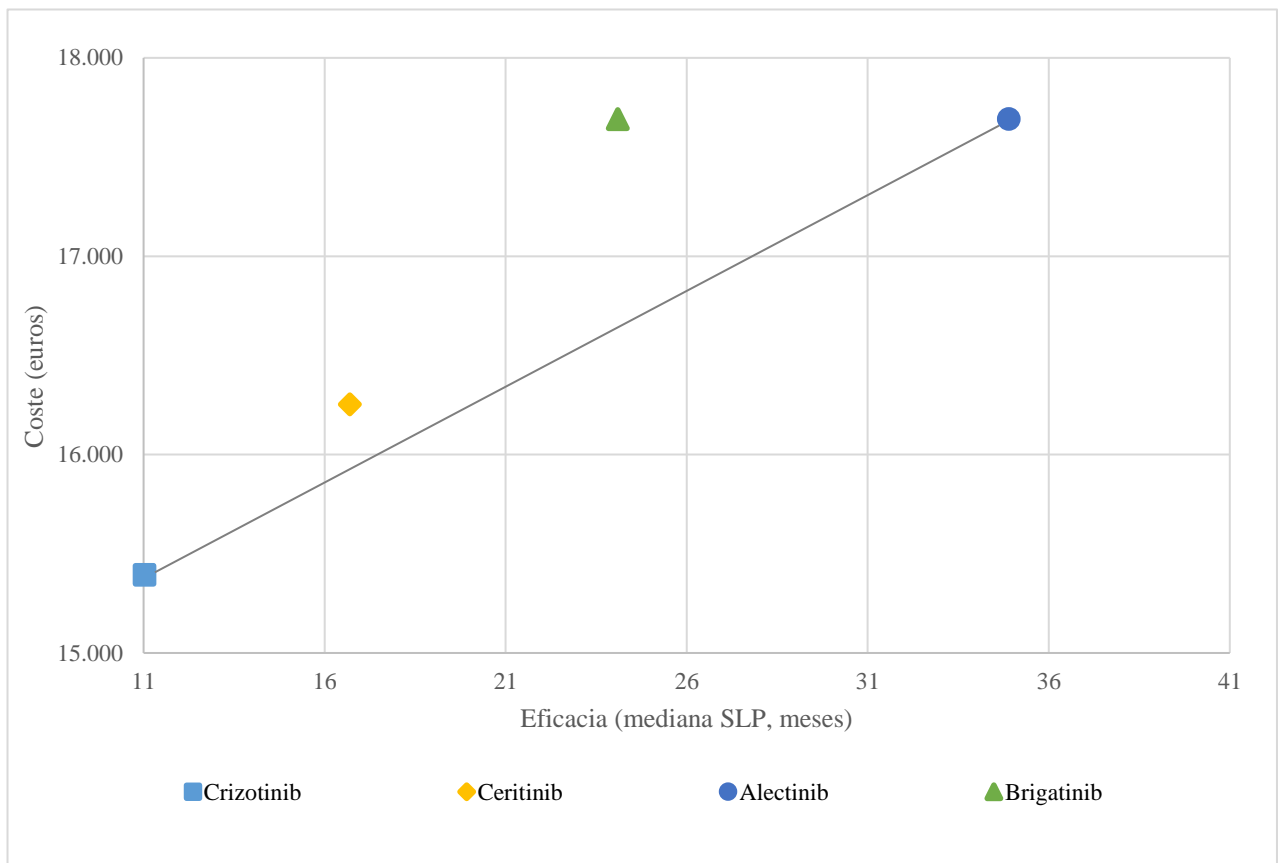
Tanto erlotinib como osimertinib constituirían terapias eficientes para el CPNM avanzado en presencia de mutaciones en EGFR ya que la RCEI de ambas se sitúa por debajo de los 30.000€/AVG. Asumiendo el mismo valor por AVGLP, tanto dacomitinib como osimertinib resultarían ser coste-efectivas.

7.9.2 Análisis coste-efectividad de las terapias contra translocaciones de ALK

Las terapias analizadas incluyeron ITK, presentes tanto en brazos experimentales como en brazos control. Crizotinib fue el único ITK empleado como brazo control en dos EECC distintos. Además, se incluyeron en el análisis los regímenes de quimioterapia convencional basada en platino pertenecientes a los brazos control de los EECC incluidos investigando terapias dirigidas contra reagrupamientos de ALK. La *Figura 12* representa la frontera eficiente correspondiente a la SLP como variable de eficacia empleada.

Nuevamente, aquellas terapias posicionadas a la izquierda de la línea trazada constituyen las opciones dominadas, así como aquellas que ni siquiera aparecen representadas por caer fuera de los límites del gráfico. El punto desde el que parte la línea que representa la frontera eficiente corresponde gráficamente al coste (eje vertical) y a la eficacia (eje horizontal) del comparador.

Figura 12. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra translocaciones de ALK, representando los costes frente a la mediana de SLP.



Por su parte, la *Tabla 23* muestra los costes, resultados de eficacia medidos en años de vida ganados libres de progresión (AVGLP) y análisis coste-efectividad de las terapias no dominadas dirigidas contra translocaciones de ALK que se incluyeron.

Tabla 23. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra translocaciones de ALK.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVGLP)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVGLP)
Crizotinib	15.393,14	0,91		Comparador	
Alectinib	17.691,18	2,9	2.298,04	1,99	1.155,44

AVGLP: años de vida ganados libres de progresión; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

Alectinib constituiría una opción de tratamiento coste-efectiva, con una RCEI muy inferior al umbral de 30.000€/AVGLP, si extrapolamos su valor por AVG.

La frontera eficiente tomando la SG como variable de eficacia y a crizotinib como comparador, no mostró ninguna opción no dominada. En este caso, la disponibilidad de datos de SG se limitó a dos esquemas de tratamiento (además de crizotinib): cisplatino + pemetrexed y carboplatino + pemetrexed, constituyendo opciones dominadas, razón por la cual no se llevó a cabo el ACE en este contexto.

7.9.3 Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra PD-L1

Las terapias analizadas incluyeron anticuerpos anti-PD-L1 presentes en los brazos experimentales, así como quimioterapia convencional basada en platino perteneciente a los brazos control de los EECC incluidos investigando terapias dirigidas contra PD-L1. Al tomar los mejores datos de eficacia, la población analizada se limitó a aquella con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. La *Figura 13* representa la frontera eficiente correspondiente a la SLP como variable de eficacia empleada. Aquellas terapias posicionadas a la izquierda de la línea trazada constituyen las opciones dominadas, así como aquellas que ni siquiera aparecen representadas por caer fuera de los límites del gráfico. El punto desde el que parte la línea que representa la frontera eficiente corresponde gráficamente al coste (eje vertical) y a la eficacia (eje horizontal) del comparador.

Si observamos la *Figura 13*, las terapias dominadas fueron cisplatino + pemetrexed, carboplatino + pemetrexed y carboplatino + gemcitabina. Estas terapias se excluyeron del ACE, que se muestra en la *Tabla 24*. En este caso, únicamente el régimen de

quimioterapia convencional consistente en la combinación de carboplatino + paclitaxel no supera el umbral de 30.000€/AVGLP.

Figura 13. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contraPD-L1, representando los costes frente a la mediana de SLP.

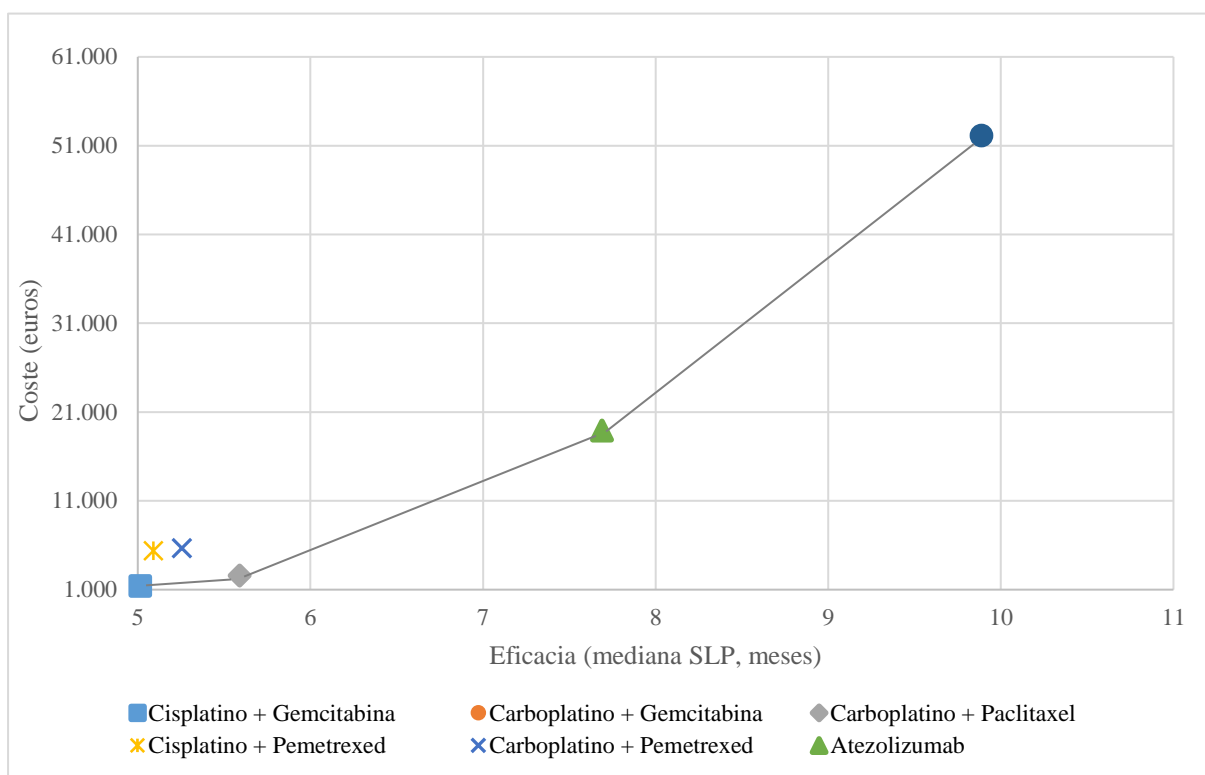


Tabla 24. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas dirigidas contra PD-L1.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVGLP)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVGLP)
Cisplatino + Gemcitabina	1.392,65	0,45		Comparador	
Carboplatino + Paclitaxel	2.580,16	0,50	1.187,51	0,05	24.782,82
Atezolizumab	18.905,80	0,68	16.325,64	0,18	93.289,37
Pembrolizumab	30.134,32	0,86	11.228,52	0,18	61.246,47

AVGLP: años de vida ganados libres de progresión; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

La *Figura 14* muestra la frontera eficiente cuando se toman los datos de SG de las terapias dirigidas contra PD-L1 incluidas en la selección. Las terapias dominadas se reducen a dos; a las dos combinaciones de pemetrexed con un platino.

Figura 14. Frontera eficiente de las terapias dirigidas contra PD-L1, representando los costes frente a la mediana de SG.

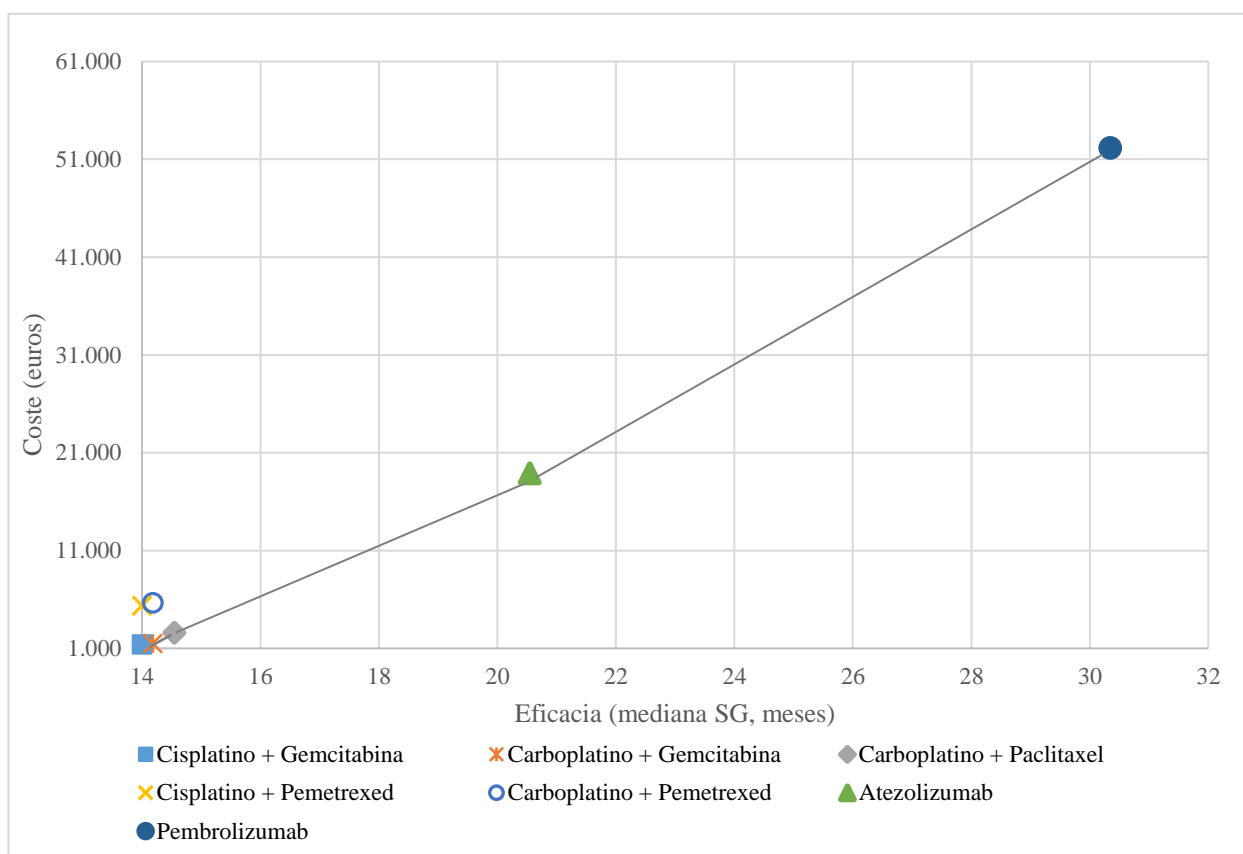


Tabla 25. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas contra PD-L1.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVG)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVG)
Cisplatino + Gemcitabina	1.392,65	1,14		Comparador	
Carboplatino + Gemcitabina	1.490,00	1,15	97,35	0,02	6.372,00
Carboplatino + Paclitaxel	2.580,16	1,18	1.090,16	0,03	35.677,96
Atezolizumab	18.905,80	1,68	16.325,64	0,50	32.651,28
Pembrolizumab	30.134,32	2,50	11.228,52	0,82	13.749,21

AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

La *Tabla 25* muestra el resultado del ACE para las terapias no dominadas dirigidas contra PD-L1. Ahora las terapias coste-efectivas, es decir, aquellas cuya RCEI se encuentra por debajo del valor umbral de los 30.000€/AVG son dos: carboplatino + gemcitabina y pembrolizumab.

7.9.4 Análisis coste-efectividad de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras

Las terapias analizadas incluyeron regímenes de quimioterapia convencional pero también en combinación con agentes antiangiogénicos (bevacizumab) o inmunoterápicos (atezolizumab y pembrolizumab). Tras aplicar los criterios de selección comentados (ver apartado 6.9), únicamente se pudo llevar a cabo la comparativa entre terapias investigadas en CPNM avanzado de histología no escamosa. Todas las terapias conformaban un régimen de inducción y otro de mantenimiento, con lo que los costes se presentan para 8 ciclos de tratamiento (4 de inducción y 4 de mantenimiento).

La *Figura 15* muestra la frontera eficiente cuando se tomaron datos de SLP. En este caso, las terapias no dominadas resultantes fueron dos: carboplatino + paclitaxel + bevacizumab, seguida de bevacizumab en mantenimiento; y cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab, seguida de pemetrexed + pembrolizumab como terapia de mantenimiento.

Así, en la *Tabla 26* se muestra el ACE resultante en este contexto y en el que se incluyen únicamente las terapias no dominadas.

Cuando se emplearon los datos de SG se obtuvo la frontera eficiente representada en la *Figura 16*. En ella, la única terapia no dominada de las cuatro para las que se disponía de datos de SG fue la combinación de cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab, seguida de pemetrexed + pembrolizumab en mantenimiento.

Por su parte, el resultado del ACE basado en los datos de SG y para la única terapia no dominada se muestra en la *Tabla 27*.

Figura 15. Frontera eficiente de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras, representando los costes frente a la mediana de SLP.

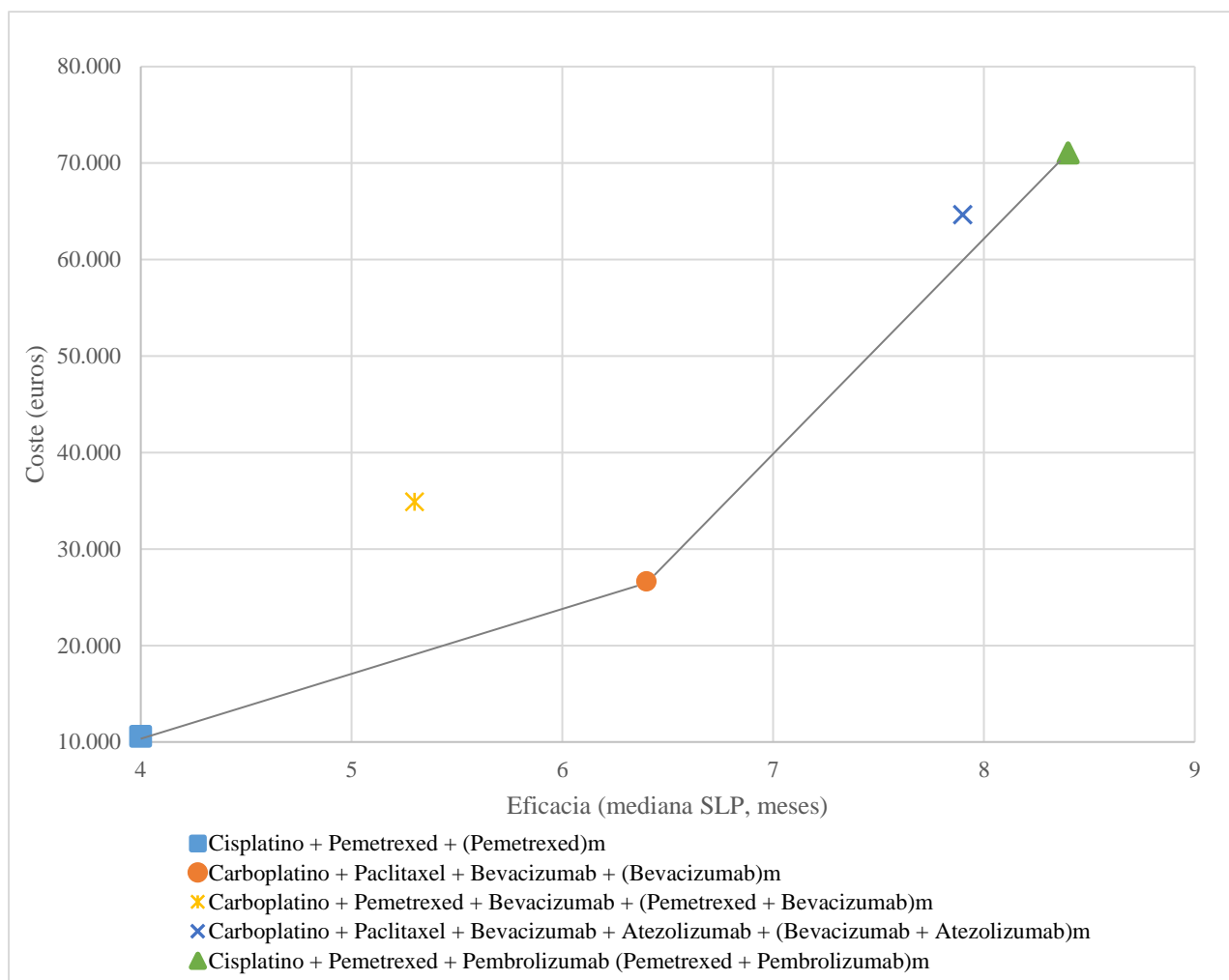


Tabla 26. Costes, resultados (AVGLP) y ACE de las terapias no dominadas empleadas en CPNM avanzado sin mutaciones conductoras.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVGLP)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVGLP)
Cisplatino + Pemetrexed + (Pemetrexed)m	10.569,82	0,37		Comparador	
Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab + (Bevacizumab)m	26.636,35	0,57	16.066,53	0,20	80.332,67
Cisplatino + Pemetrexed + Pembrolizumab + (Pemetrexed + Pembrolizumab)m	71.064,81	0,75	44.428,46	0,18	242.337,03

AVGLP: años de vida ganados libres de progresión; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; m: mantenimiento.

Figura 16. Frontera eficiente de las terapias empleadas en ausencia de mutaciones conductoras, representando los costes frente a la mediana de SG.

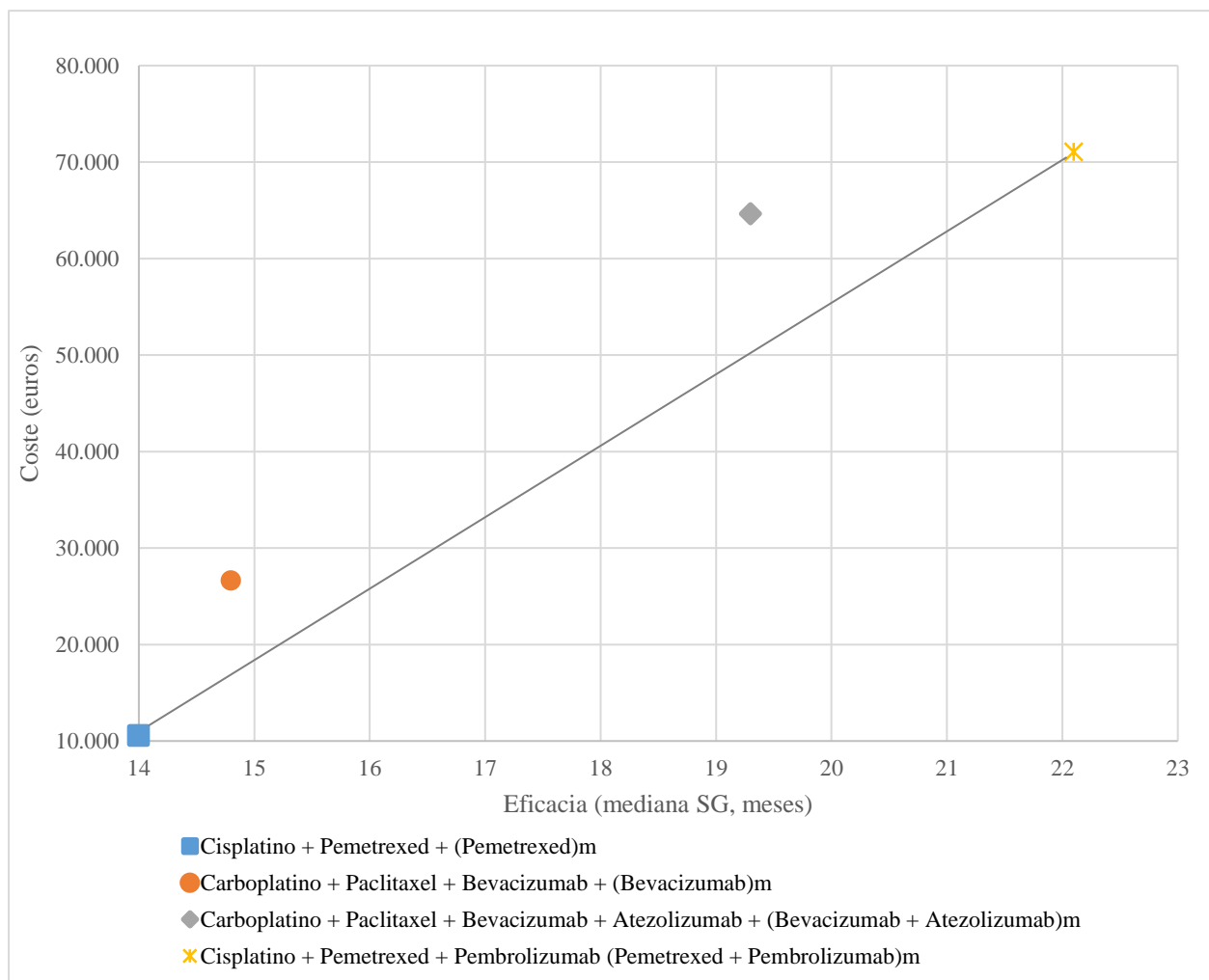


Tabla 27. Costes, resultados (AVG) y ACE de las terapias no dominadas empleadas en CPNM avanzado sin mutaciones conductoras.

Tratamiento	Coste (euros)	Eficacia (AVG)	Incremento del coste	Incremento efectividad	RCEI (€/AVG)
Cisplatino + Pemetrexed + (Pemetrexed)m	10.569,82	1,16		Comparador	
Cisplatino + Pemetrexed + Pembrolizumab + (Pemetrexed + Pembrolizumab)m	71.064,81	1,23	60.494,99	0,68	89.622,21

AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; m: mantenimiento.

Ninguna de las terapias no dominadas empleadas para el tratamiento del CPNM avanzado sin mutaciones conductoras se consideraría coste-efectiva si tomamos el umbral de 30.000€/AVG o AVGLP.

Originariamente se planteó otro ACE independiente para EECC investigando terapias de mantenimiento. Algunas de esas terapias han sido analizadas en el apartado anterior; el resto no cumplió los criterios de selección comentados (ver apartado 6.9), con lo que no se obtuvieron EECC suficientes para llevar a cabo dichos análisis y poder establecer una comparativa.

8 DISCUSIÓN

En este estudio hemos analizado el diseño y los resultados de los EECC en CPNM avanzado publicados entre 2010 y 2020, evaluando a su vez el beneficio clínico de las terapias investigadas en los mismos y la relación coste-efectividad en la era de la medicina de precisión.

Los EECC fase III han representado la mayor parte de los estudios incluidos en esta investigación (97,0%). Tradicionalmente, este tipo de EECC se ha considerado fundamental para poder demostrar la superioridad de un tratamiento experimental sobre un tratamiento control, es decir, para descubrir nuevos estándares terapéuticos. De hecho, históricamente se requería de al menos dos EECC fase III confirmatorios para conseguir la autorización de comercialización⁹⁷. Sin embargo, cada vez más autorizaciones se basan en un único estudio pivotal^{98,99} e incluso en resultados de EECC fase II y/o de estudios no controlados de un solo brazo¹⁰⁰⁻¹⁰². Es por ello que este estudio incluyó EECC fase II siempre que fuesen pivotaes, representando una mínima proporción del total de EECC incluidos (3,0%).

Otros estudios han analizado la evolución de los resultados clínicos de los EECC que investigaron primeras líneas de tratamiento contra el CPNM avanzado, pero en otros periodos de tiempo^{39,79,103}. La revisión más extensa ha sido publicada en 2014 por Sacher et al., quienes estudiaron las variables de supervivencia (SG y SLP) de los EECC publicados entre 1980 y 2010. Las variables relativas al diseño y otras características de esos EECC fueron evaluadas posteriormente por Komiya et al. en 2015¹⁰⁴, para cada una de las décadas analizadas. También en ese año, Pilkington et al. publicaron una revisión de EECC comprendidos entre 2001 y 2010, pero centrada en regímenes de quimioterapia convencional. En 2016, Fernández-López et al. publicaron la revisión más reciente de EECC fase III publicados entre los años 2000 y 2012, incluyendo tanto variables clínicas de eficacia como variables relacionadas con las características metodológicas de los estudios incluidos³⁹.

Con nuestra investigación hemos pretendido seguir la estela de estudios anteriores tomando datos más actuales pero incluyendo, por una parte, un análisis del beneficio clínico aplicando la escala consensuada de la ESMO y, por otra parte, un análisis económico en los distintos escenarios terapéuticos encontrados a lo largo de la década analizada (2010-2020). Este tipo de estudios permite ahondar en la forma en que los EECC se diseñan y desarrollan. La evidencia fundamental que aportan sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos, antes de ser aprobados, terminará influyendo en la toma de decisiones a varios niveles y repercutiendo en toda la sociedad. A las nuevas terapias que emerjan se les deberá exigir, al menos, el mismo beneficio clínico observado en estos años de estudio manteniendo una relación coste-efectividad aceptable. Mejorar la calidad de las investigaciones clínicas del futuro pasa por conocer en profundidad las debilidades y fortalezas de los EECC del presente.

8.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS

De acuerdo con lo que otros autores señalan, el número de EECC desarrollados en las últimas décadas en pacientes con CPNM avanzado ha aumentado notablemente¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En nuestro caso, la aplicación de la búsqueda bibliográfica estructurada resultó en más de 1.500 publicaciones, de las cuales 66 se correspondían con los EECC incluidos en última instancia tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Esta cifra no dista demasiado de la observada en el estudio más reciente y de metodología más similar ya comentado³⁹, para el que se incluyeron 76 EECC en un período de 12 años. Si tomamos el total de EECC incluidos en ese estudio durante la década anterior a la de nuestra investigación (2000 a 2010), la cifra baja a 64 EECC.

La comparación de este dato con otros estudios resulta menos fiable porque no se comparten los mismos criterios de inclusión. Por ejemplo, Sacher et al. (2014) incluyeron no solo primeras líneas de tratamiento sino también segundas y posteriores⁷⁹. En el caso del estudio de Pilkington et al. (2015), los esquemas de tratamiento investigados se basaban exclusivamente en quimioterapia convencional¹⁰³.

8.1.1 Esquemas de tratamiento analizados

En este periodo de estudio los avances desarrollados en relación a técnicas diagnósticas empleadas en el CPNM han permitido avanzar en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y, por extensión, de nuevos fármacos dirigidos contra ellas. Los EECC incluidos representan los avances terapéuticos que se han incorporado al manejo actual del CPNM avanzado. Aquellos que investigaron esquemas de quimioterapia convencional supusieron el 30,3% del total, mientras que las terapias dirigidas contra una diana específica (fundamentalmente, ITK y agentes inmunoterápicos) representaron más de la mitad de los EECC incluidos (54,6%).

La distribución de frecuencias de los distintos biomarcadores investigados en nuestra cohorte muestra que las terapias dirigidas a mutaciones en EGFR fueron las más frecuentemente analizadas (47,8%), seguidas de los inhibidores de PD-1/PD-L1 (23,9%) y de las dirigidas contra translocaciones de ALK (10,9%). Esta distribución difiere de la observada en población española, en la que el primer lugar lo ocupa la expresión de PD-L1, seguida de EGFR y, finalmente, de ALK^{108,109}. La expresión del biomarcador correspondiente, sin embargo, se mostró necesaria, es decir, fue criterio de inclusión, en el 36,4% del total de EECC. Esta observación indicaría que las terapias dirigidas investigadas no siempre se administraron a la población más susceptible de beneficiarse de las mismas. Si bien es cierto que una pequeña proporción de EECC^{32,66,67,73} investigaba el uso de la inmuno-quimioterapia en poblaciones con CPNM avanzado sin mutaciones conductoras, convirtiéndose en el estándar de tratamiento actual para esos casos³⁶.

Aunque la mayoría de fármacos analizados alcanzó la autorización de comercialización para el tratamiento del CPNM avanzado (68,9%), algunos de ellos no llegaron a tal situación por mostrar pobres resultados de eficacia y/o seguridad en pacientes con CPNM. Tal es el caso de cetuximab, sintilimab, dulanermin, motesanib, nedaplatino, la combinación de tegafur-gimeracilo-oteracilo (S-1) o el preparado a base de la bacteria *P. aeruginosa*. Curiosamente, en el caso de necitumumab tanto la FDA como la EMA autorizaron su comercialización en 2016^{110,111}. Sin embargo, en 2021 su autorización de comercialización en Europa expiró y no fue renovada por el titular de dicha autorización

por baja demanda de su producto¹¹¹, probablemente en relación con la modesta mejoría en SG que se observó en pacientes con CPNM avanzado de histología escamosa (ganancia de 1,6 meses con respecto al brazo control)¹¹², que le confirió un *score* final ESMO-MCBS v1.1 igual a 1.

Por otra parte, algunos de esos fármacos se comercializaron para el tratamiento de otras patologías. El caso más claro es el de cetuximab, empleado en la práctica clínica habitual para el tratamiento del cáncer colorrectal, así como del cáncer de cabeza y cuello¹¹³. Por su parte, sintilimab consiguió la designación como medicamento huérfano en 2020 por la EMA para el tratamiento de linfomas T periféricos¹¹⁴ y la combinación de tegafur-gimeracilo-oteracilo (S-1) se encuentra autorizada para el tratamiento del cáncer gástrico y del colorrectal avanzados¹¹⁵.

Otro fármaco de desarrollo más reciente, está indicado en la actualidad para el tratamiento del CPNM avanzado pero no ha podido ser incluido en nuestra investigación porque su estudio pivotal fue publicado en 2021¹¹⁶. Se trata del cemiplimab, un agente inmunoterápico dirigido contra PD-L1 que cuenta, desde mayo de 2021, con la autorización de comercialización para el tratamiento del CPNM avanzado con expresión de PD-L1 en una proporción igual o superior al 50%¹¹⁷.

Por su parte, la no inclusión de entrectinib, fármaco oral autorizado para el tratamiento del CPNM avanzado con expresión de ROS-1, se produjo porque el análisis integrado de los tres EECC fases I y II de un solo brazo en el que se basó su autorización de comercialización¹¹⁸, concedida en julio de 2020¹¹⁹, no cumplía los criterios establecidos para la búsqueda estructurada ni para su inclusión en nuestra investigación. Incluía diez tipos de tumores diferentes y la única variable de eficacia evaluada fue la TRO, con lo que su inclusión no hubiera supuesto diferencia alguna en cuanto a los resultados en supervivencia de nuestro estudio. En este sentido, el creciente desarrollo de EECC con diseños novedosos¹²⁰, como el *basket* aplicado en el caso de entrectinib, plantea nuevos retos a la hora de evaluar los EECC en patologías concretas¹²¹, dificultando una futura investigación que emplease nuestros mismos criterios de inclusión.

En base a las guías de práctica clínica internacionales consultadas^{36,122}, podemos afirmar que las terapias analizadas en nuestro estudio incluyen a todas aquellas empleadas en

la práctica clínica habitual, tanto en E.E.U.U. como en Europa, para el tratamiento del CPNM avanzado. Es decir, salvo entrectinib y cemiplimab, el resto de fármacos autorizados en CPNM avanzado y recomendados en primera línea en las principales guías clínicas actuales fueron incluidos y evaluados.

8.1.2 Análisis de los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos

Los EECC deben estar minuciosamente planeados con el fin de poder anticiparse a los potenciales problemas que podrían suceder durante su desarrollo¹²³. Desde la definición inicial de la pregunta de investigación, hasta la forma de proceder ante la más mínima desviación del protocolo, deben estar estipuladas desde un principio. Idealmente, todos los EECC deberían estar orientados a reducir al mínimo las variaciones de diseño que puedan afectar a los participantes de los mismos, más allá de las distintas terapias que vayan a recibir¹²⁴. Ciertas características permiten reducir esas variaciones entre grupos de tratamiento; reducir el riesgo de sesgo. El enmascaramiento doble ciego, por ejemplo, en lugar de abierto, la aleatorización estratificada para obtener grupos balanceados o el tipo de análisis de los datos, prefiriendo el análisis ITT en los estudios de superioridad. El tamaño muestral también debe considerarse y ser suficiente para asegurar que el estudio generará resultados concluyentes.

Por su parte, las variables seleccionadas en los EECC y la forma en que se analizan también condicionan la calidad de los resultados¹²³. La variable primaria, aquella encaminada a dar respuesta al objetivo principal del estudio y sobre la que suele recaer el poder estadístico del ensayo clínico, debe seleccionarse sobre una base fundamentada que garantice su aptitud para cumplir los objetivos del estudio. Las variables secundarias vienen a complementar a la variable primaria en cuanto a aportar más datos sobre la eficacia y/o seguridad del tratamiento investigado. Por ello, deben ser variables clínicamente relevantes, sensibles al efecto de la intervención y que permitan ser medidas de forma imparcial¹²³.

La hipótesis por excelencia de los EECC incluidos en nuestro estudio fue la de superioridad (92,4%). Este hecho implica que el planteamiento de la mayor parte de los EECC se basa en una hipótesis encaminada a demostrar que el tratamiento del brazo

experimental es superior al tratamiento del brazo control en la variable primaria estipulada. Por tanto, resulta relevante analizar las variables primarias seleccionadas por los autores de los EECC analizados. La primera posición en frecuencia fue para la SLP (51,5%), seguida de la SG (28,8%), en 8 EECC (12,1%) la SLP y la SG fueron variable co-primaria, mientras que la calidad de vida solo lo fue en un caso. Resulta preocupante observar que únicamente un estudio tenía como objetivo principal valorar la calidad de vida entre grupos de tratamiento. En un contexto clínico como es el del CPNM avanzado, en el que el tratamiento tiene una intención paliativa y no curativa, la calidad de vida cobra, si cabe, más importancia aún. Y, sin embargo, tampoco fue siquiera incluida como variable secundaria en uno de cada cuatro EECC incluidos. Además, a pesar del escenario de primera línea de tratamiento, la proporción de EECC que evaluaron la SG como variable primaria resultó ser escasa en comparación con los que emplearon la SLP.

No obstante, al analizar la correlación para nuestra cohorte entre ambas variables observamos que ésta era muy fuerte dado el coeficiente de correlación de Spearman obtenido ($\rho = 0.78$; $P < 0.01$), aunque este hecho sigue generando controversia¹²⁵. La FDA sigue considerando la SG como la variable primaria preferida en el CPNM avanzado⁸⁸, pero acepta el uso de la SLP si la diferencia esperada en los resultados de eficacia entre los tratamientos comparados es amplia. Sin embargo, la evidencia que apoya la existencia de una correlación innegable entre ambas variables en tal contexto de amplia eficacia parece no ser consistente, por ejemplo, cuando se investigan agentes inmunoterápicos^{126,127}. Así mismo, cuando se evalúa la correlación entre la SLP y la calidad de vida, no parece haberse establecido una asociación significativa^{83,128}. De esta forma, se podría considerar que el análisis de la calidad de vida es aún más relevante cuando la SLP es la variable primaria de eficacia evaluada. En nuestro estudio, 24 (70,6%) de los 34 EECC que evaluaron la SLP como única variable de eficacia incluyeron a la calidad de vida como variable secundaria y la medida de la misma ocurrió en el 64,7%. Este dato no se pudo extraer de otros estudios similares, impidiendo su comparación. Aun así, queda patente que la mayoría de EECC que evaluaron la SLP como variable primaria de eficacia reportaba la medida de la calidad de vida.

Por su parte, la calidad de vida no fue incluida como variable en el 24,3% de los EECC analizados. Este valor es inferior al reportado por otros autores. Reale et al. (2020)

observó que no era variable del estudio en el 27,8% de los EECC en CPNM avanzado que analizó¹²⁹, mientras que Marandino et al. (2018) situaron ese porcentaje en el 40,1% para EECC oncológicos y tumores en estadio avanzado o metastásico¹³⁰. Además de esto, se observó un retraso variable en la publicación de datos de calidad de vida cuando éstos no estaban disponibles en la publicación original, pero se indicaba en ella la intención de su análisis. Solo en uno de esos casos se publicaron por separado, pero a la vez, los resultados del ensayo clínico y del análisis de calidad de vida.

Otros aspectos metodológicos podrían haber influido en el riesgo de sesgo de los EECC. El enmascaramiento es uno de los más estudiados. En nuestra cohorte, el 75,8% de los EECC tenía un diseño abierto. Este alto porcentaje contrasta con el hecho de que los EECC farmacológicos permiten, por norma general, llevar a cabo un enmascaramiento adecuado^{131,132}, al contrario de lo que sucede en EECC no farmacológicos como, por ejemplo, los relativos a intervenciones quirúrgicas. Una estrategia encaminada a reducir el riesgo de sesgo en los EECC de diseño abierto es contar con la evaluación de la variable primaria por parte de un comité independiente¹³³, de forma que los responsables de evaluar la respuesta clínica no sean concedores del tratamiento recibido por el paciente evaluado. De manera global, la proporción de EECC que reportó haber contado con un comité independiente para evaluar la variable primaria de eficacia fue bajo (36,4%). Si solo tomamos los EECC con diseño abierto, ese porcentaje se reduce al 34,0%.

Por su parte, el tipo de análisis llevado a cabo con los resultados también juega un papel relevante en la introducción de sesgos, siendo el análisis ITT el que se recomienda emplear de manera general¹³⁴. El 77,3% de los EECC incluidos realizaron un análisis ITT, es decir, el análisis de los participantes del ensayo clínico se basó en el grupo al que fueron asignados inicialmente y no al del tratamiento recibido finalmente. Este valor supera al 67,1% reportado por Fernández-López et al. (2016) para su cohorte de EECC publicados entre 2000-2012 y de similares características a la de nuestro estudio. También supera a valores reportados para periodos anteriores, como el que recoge el estudio llevado a cabo en varias patologías oncológicas por Booth et al. (2008) entre 1975-2004¹³⁵ y que se situaba en el 54,0% para el periodo comprendido entre 1995 y 2004. Se observa, por tanto, una tendencia temporal positiva en el empleo del análisis ITT.

8.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE SUPERVIVENCIA

El hito de la década 2010-2020 en relación al tratamiento del CPNM avanzado fue la inmunoterapia¹³⁶, con los primeros EECC publicados en 2015^{137,138} que demostraban una mejora sin precedentes en la supervivencia de los pacientes. Como consecuencia de la esperable influencia de estas terapias en los valores de supervivencia de nuestra cohorte, distinguimos dos periodos dentro de la década de estudio: el primero, de 2010 a 2014, previo a la publicación de EECC investigando agentes inmunoterápicos y, el segundo, de 2015 a 2020, caracterizado por la aparición de esos EECC. Posiblemente, como resultado de ello, la mediana de SLP fue significativamente superior para el grupo de EECC publicados entre 2015-2020 que para los publicados entre 2010-2014 (8,2 versus 6,0; $P = 0.045$). Esto no sucedió con la SG, para la que la mediana sí fue numéricamente superior pero la diferencia no alcanzó la significación estadística (41,0 versus 38,0; $P = 0.785$), probablemente en relación con las elevadas medianas de SG observadas en los EECC publicados en 2014 para crizotinib^{53,139} (PROFILE 1014) y erlotinib-bevacizumab^{140,141} en CPNM avanzado de histología no escamosa. Además, todos los EECC que reportaron datos de SG en histología escamosa, asociada en nuestro estudio a menores tasas de supervivencia, se concentraron entre los años 2015 y 2020, al igual que los únicos 12 EECC que no reportaron resultados de SG.

Por su parte, tanto la mediana de SG (23,8 versus 13,0 meses, $P < 0.001$) como de SLP (11,0 versus 6,0 meses, $P < 0.001$) de los EECC que requerían de la expresión tumoral de un biomarcador específico fue mayor que la de los EECC que no la requerían como criterio de inclusión de los participantes. Como cabía esperar, parece que los mejores resultados de eficacia se relacionan con la administración de tratamientos más personalizados como son las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas^{142,143}.

Por sí sola, la quimioterapia convencional ha dejado de ser, de entre las opciones terapéuticas disponibles actualmente, la mejor para todos los pacientes¹⁴⁴. Aunque la quimioterapia basada en platino parecía reducir significativamente la mediana de SG en nuestra cohorte (12,9 versus 22,8 meses; $P < 0.001$), las diferencias no se deberían a la

existencia de una correlación inequívoca. Aunque el análisis bivariante mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (EECC incluyendo terapias basadas en platino frente a EECC que no las incluían), el análisis multivariante, donde la inclusión de platino constituyó una de las variables independientes, únicamente parecía explicar el 45% de la variabilidad de los datos. De hecho, los regímenes de quimioterapia que contienen platino han demostrado, a lo largo del tiempo, mejoras excepcionales en la mediana de SG. Breathnach et al. (2001) estimaron una mediana de SG de 5,317 meses entre 1976 y 1994¹⁰⁵, que comparada con esos 12,9 meses de nuestra cohorte, parece marcar una tendencia positiva. Además, la asociación de platinos con agentes inmunoterápicos ha sido investigada y ha demostrado importantes beneficios^{32,73,145}. Probablemente, para cada subtipo histológico la combinación óptima entre terapias dirigidas, inmunoterapia y quimioterapia será la clave para lograr las ganancias en supervivencia del futuro¹⁴⁴.

Otras variables parecieron no influir sobre las medianas de supervivencia observadas. La financiación comercial, por ejemplo, no parecía influir sobre la mediana de SG ($P = 0.603$) ni sobre la mediana de SLP ($P = 0.816$). No obstante, el patrocinio por parte de la industria se observó para el 86,4% de los EECC, porcentaje que supera al 68,4% reportado por Fernández-López et al. (2016) para los EECC publicados en CPNM avanzado entre los años 2000 y 2012³⁹. Esta tendencia ya había sido observada por Booth et al. (2008) cuando analizaron EECC en cáncer de mama, cáncer colorrectal y CPNM entre 1975 y 2004¹³⁵. En un intento de contrarrestarla se han venido impulsando proyectos encaminados a fomentar la investigación no comercial. Tal es el caso del proyecto europeo STARS (*Strengthening Training of Academia in Regulatory Science*)¹⁴⁶, centrado en la formación de promotores no comerciales de la investigación con medicamentos, o del recientemente anunciado proyecto piloto encaminado a apoyar a investigadores académicos y no comerciales en el desarrollo de medicamentos de uso humano de terapia avanzada¹⁴⁷.

8.2.1 El caso de la inmunoterapia

Resulta evidente que a lo largo del período de estudio hemos asistido al desarrollo de importantes novedades terapéuticas que han mostrado mejoras en las variables de supervivencia y que han terminado empleándose en la práctica clínica contra el CPNM avanzado en primera línea de tratamiento¹⁴⁸. Por ejemplo, el caso de la inmunoterapia, para la que se ha investigado: su uso en monoterapia, su combinación con regímenes de quimioterapia y la combinación de dos agentes inmunoterápicos¹⁴⁹.

El primero de los agentes inmunoterápicos aprobado para el tratamiento del CPNM avanzado fue nivolumab¹⁵⁰ en monoterapia, pero como segunda línea de tratamiento en base a dos EECC fase III (CheckMate 017 y CheckMate 057)^{137,138}. En primera línea se investigó en asociación con otro agente inmunoterápico: ipilimumab, en el estudio CheckMate 227¹⁵¹. Se trata de un ensayo clínico fase III de diseño abierto en el que los pacientes con CPNM metastásico con expresión de PD-L1 \geq 1% fueron aleatorizados a recibir: nivolumab más ipilimumab, únicamente nivolumab o un doblete de platino. El tratamiento se mantuvo hasta progresión o hasta 2 años para los brazos que incluían inmunoterapia, o 4 ciclos para el brazo de quimioterapia. Se observó un beneficio en la variable primaria (SG) que fue significativo para el brazo de la combinación nivolumab-ipilimumab, con unas medianas de SG de 17,1 frente a 14,9 meses; $p = 0.007$). Además, en comparación con el brazo de quimioterapia, se observaron mejores tasas de SLP al año y a los dos años para la combinación (33% versus 19% y 22% versus 7%, respectivamente). Cuando el brazo de la combinación nivolumab-ipilimumab se comparó frente a nivolumab en monoterapia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en SG ni en SLP. Ante estos datos, la FDA aprobó el empleo de la combinación en mayo de 2020 como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM metastásico con expresión de PD-L1 \geq 1%¹⁵⁰. Por su parte, esta combinación no fue evaluada para su autorización en Europa porque la compañía retiró la solicitud a la EMA¹⁵² en enero de 2020.

Otro fármaco, pembrolizumab, aparte de investigarse como segunda línea de tratamiento¹⁵³, se evaluó en el estudio KEYNOTE-024 en monoterapia como tratamiento

de primera línea del CPNM avanzado con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y sin mutaciones conductoras en EGFR y ALK⁶⁴. Se trata de un ensayo clínico fase III de diseño abierto en el que se analizó el papel de pembrolizumab en monoterapia frente al esquema de quimioterapia basada en platino elegido por el investigador. Pembrolizumab mejoró las medianas de supervivencia, mostrando una mediana de SLP de 10,3 meses frente a los 6,0 meses del brazo control ($p < 0.001$). Así, en 2016 fue aprobado por la FDA en esa indicación investigada¹⁵⁴. La actualización de resultados publicada posteriormente¹⁵⁵ demostró un beneficio continuado en supervivencia, con una mediana de SG de 30,0 meses frente a los 14,2 meses del brazo control.

Paralelamente al estudio KEYNOTE-024, otro ensayo clínico fase III empezó a investigar el uso de pembrolizumab en primera línea pero incluyendo a pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (estudio KEYNOTE-042)¹⁵⁶. Un total de 1.274 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (200 mg cada 21 días) o quimioterapia basada en platino (carboplatino-paclitaxel o carboplatino-pemetrexed). Se analizaron tres subgrupos de pacientes según el porcentaje de expresión de PD-L1: $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$. La variable primaria fue la SG, que demostró ser significativamente más prolongada en el brazo de pembrolizumab para todos los subgrupos analizados, alcanzado la mayor diferencia en el subgrupo que expresaba PD-L1 $\geq 50\%$ (20,0 versus 12,2 meses; $p = 0.0003$)¹⁵⁶. Este ensayo clínico derivó en la aprobación del fármaco en pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ sin mutaciones activadoras¹⁵⁴.

Pembrolizumab también fue investigado en combinación con quimioterapia basada en platino. Concretamente, el estudio KEYNOTE-189 fue un ensayo clínico fase III, doble ciego publicado en 2018 y en el que se reclutaron 616 pacientes con CPNM no escamoso avanzado³². Los dos brazos investigados fueron: pembrolizumab asociado a pemetrexed y quimioterapia basada en platino por cuatro ciclos, seguidos de pembrolizumab más pemetrexed en mantenimiento; o placebo asociado a pemetrexed y quimioterapia basada en platino por cuatro ciclos, seguidos de placebo más pemetrexed en mantenimiento. La SLP y la SG conformaron la variable co-primaria y los pacientes fueron evaluados según la expresión de PD-L1 fuera $\geq 1\%$ o $< 1\%$. El esquema de inmunoterapia (pembrolizumab-pemetrexed-platino) reportó mayores medianas de SLP

(8,8 versus 4,9 meses, $p < 0.001$) y de SG (22,0 versus 10,7 meses, $p < 0.001$), independientemente de la expresión de PD-L1. Ante esto, la combinación obtuvo autorización de comercialización en agosto de 2018¹⁵⁷.

En histología escamosa, la inmuno-quimioterapia con pembrolizumab fue investigada en otro estudio fase III (KEYNOTE-407)⁶⁷. En este caso, los brazos de tratamiento fueron: paclitaxel o nab-paclitaxel asociado a pembrolizumab o placebo y administrados cada 21 días durante 4 ciclos, seguidos de pembrolizumab o placebo en mantenimiento. De nuevo, la SLP y SG fueron variable co-primaria, mostrando beneficio para el brazo de la inmuno-quimioterapia independientemente de la expresión de PD-L1. La mediana de SLP fue de 6,4 versus 4,8 meses ($p < 0.001$) y la mediana de SG de 15,9 versus 11,3 meses ($p < 0.001$). La FDA lo aprueba en esta indicación en octubre de 2018¹⁵⁸.

Por su parte, atezolizumab en monoterapia como primera línea de tratamiento fue investigado tras los prometedores resultados de los EECC que analizaron su uso en segunda línea (estudios POPLAR y OAK)^{159,160}. El ensayo clínico IMpower110¹⁶¹, publicado en 2020, fue un estudio fase III de diseño abierto en el que se investigó el uso de atezolizumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Los 554 pacientes finalmente evaluados recibieron atezolizumab o quimioterapia basada en platino cada 21 días. La mediana de SG, variable primaria del estudio, resultó ser significativamente más larga para el brazo de atezolizumab, mostrando la mayor diferencia para los tumores con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (20,2 versus 13,1 meses; $p = 0.01$). Así, la FDA aprobó su comercialización en mayo de 2020 como terapia de primera línea en pacientes con CPNM metastásico con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y en ausencia de alteraciones genéticas en EGFR o ALK¹⁶².

La combinación de atezolizumab con quimioterapia fue investigada en tres EECC fase III. El primero, estudio IMpower150 de diseño abierto, se publicó en 2018⁷³ y analizó tres brazos de tratamiento: ABCP (atezolizumab, bevacizumab, carboplatino y paclitaxel), BCP (bevacizumab, carboplatino y paclitaxel) y ACP (atezolizumab, carboplatino y paclitaxel) en pacientes con CPNM no escamoso metastásico con independencia del porcentaje de expresión de PD-L1. La SLP y SG conformaron la variable co-primaria del estudio en pacientes con CPNM sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK. El esquema

ABCP resultó en una mayor mediana de SG en comparación con BCP (19,2 versus 14,7 meses, $p = 0.02$) y también en una mejora en la SLP (mediana de 8,3 versus 6,8 meses, $p < 0.001$)

El segundo estudio, IMpower130 también de diseño abierto, se publicó en 2019¹⁴⁵. Los 723 pacientes con CPNM no escamoso reclutados fueron aleatorizados a recibir nab-paclitaxel y carboplatino solos (brazo control) o en asociación con atezolizumab por 4 o 6 ciclos, seguidos de atezolizumab (brazo experimental) o pemetrexed/terapia de soporte como mantenimiento. Se permitió la inclusión de pacientes con alteraciones genéticas en EGFR o ALK si habían progresado o no toleraron tratamiento previo con al menos un ITK. La SLP y SG fueron variable co-primaria y, nuevamente, favorecieron al brazo que incluía el atezolizumab (mediana de SG: 18,6 versus 13,9 meses, $p = 0.033$; y mediana de SLP 7,0 versus 5,5 meses, $p = 0.033$). El análisis de subgrupos predefinido mostró que los pacientes con metástasis hepáticas o con alteraciones genéticas en EGFR o ALK no se beneficiaban de la adición de atezolizumab en base al valor de SG observado.

Por su parte, el tercer estudio fase III, IMpover131, que investigó también la adición de atezolizumab a nab-paclitaxel y carboplatino pero en pacientes con CPNM escamoso, no mostró mejoras en la SG, aunque sí en la SLP (mediana de 6,3 versus 5,6 meses; $p = 0.0001$)⁶⁶.

Finalmente, la combinación de los fármacos inmunoterápicos durvalumab-tremelimumab también fue investigada durante nuestro periodo de estudio pero sin demostrar beneficio en supervivencia. El estudio ARCTIC analizó su uso en pacientes que habían recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, pero sin alcanzar los resultados esperados¹⁶³. Como primera línea de tratamiento para el CPNM avanzado disponemos de los datos del estudio fase III MYSTIC¹⁶⁴. En él, 675 pacientes fueron aleatorizados a recibir tres posibles tratamientos: durvalumab, durvalumab-tremelimumab o quimioterapia basada en platino. La variable principal fue la SLP, para la que no se observó diferencias estadísticamente significativas entre los tres brazos de tratamiento (mediana de SLP de 4,7 versus 3,9 versus 5,4 meses para durvalumab, durvalumab-tremelimumab y quimioterapia, respectivamente). Lo mismo ocurrió para la SG como variable secundaria.

Otros estudios que investigaron la inmunoterapia en el CPNM avanzado o metastásico no fueron incluidos en nuestra investigación. El estudio CheckMate 568, un ensayo clínico fase II no pivotal, evaluó la combinación nivolumab-ipilimumab también en primera línea de tratamiento¹⁶⁵, como sucedió en el estudio CheckMate 227 ya comentado¹⁵¹.

Fuera de nuestro período de estudio, en 2021, se publicó el ensayo clínico fase III de diseño abierto CheckMate 9LA, que investigó la combinación nivolumab-ipilimumab en asociación con dos ciclos de quimioterapia basada en platino adaptada a la histología del CPNM, con el objetivo de proveer un rápido control de la enfermedad¹⁶⁶. Los primeros resultados del mismo muestran que el brazo de inmuno-quimioterapia prolonga la SG en comparación con el brazo control compuesto únicamente por el correspondiente esquema de quimioterapia (mediana de 14,1 meses frente a 10,7 meses, respectivamente; $p = 0.00065$), a expensas de mayores tasas de incidencia de eventos adversos graves (30% versus 18%). Aun así, su uso ha sido autorizado para el tratamiento del CPNM metastásico sin mutaciones conductoras¹⁶⁷.

En definitiva, todos estos resultados han llevado a elevar el listón para los futuros tratamientos del CPNM avanzado. La inmunoterapia ha conseguido alcanzar medianas de SG que van desde los 14,1 meses a los 22,0 meses en los EECC publicados hasta la fecha, mostrando beneficios en supervivencia tanto en pacientes con CPNM avanzado de histología no escamosa como escamosa e, incluso, constituyendo una terapia efectiva como parte de la inmuno-quimioterapia, independientemente de la expresión de PD-L1.

Sin duda, el firme proceso de desarrollo clínico de la inmunoterapia, basado en estudios extensos y bien diseñados, ha influido positivamente en la posición que ocupa actualmente como estándar de tratamiento en las guías clínicas^{36,122}. No obstante, todavía queda mucho por explorar y preguntas por responder¹⁶⁸. Desde el verdadero valor predictivo de PD-L1 como biomarcador tumoral, que parece asociarse a mejores tasas de respuesta y pronóstico en CPNM metastásico de histología no escamosa, pero no en el de histología escamosa^{137,138}. Hasta las razones que justificarían el efecto de la carga mutacional tumoral sobre la correlación entre la SG y la SLP en este escenario, que

parece predecir mejoras en SLP pero no así en SG^{168,169} y que podría tener influencia en las respuestas observadas para la inhibición de PD-1/PD-L1^{168,170}. Los próximos EECC deberán evaluar el valor clínico de estos biomarcadores como predictores de respuesta a la inmunoterapia para seguir buscando la forma de mejorar los resultados en salud de los pacientes.

8.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA

Los resultados de calidad de vida fueron reportados en algo más de la mitad de EECC incluidos (54,5%). Un tercio (n = 12) de ellos mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo experimental. Entre ellos, la mayoría correspondía a EECC que investigaron ITK en monoterapia (n = 8/12) y solo uno de esos 12 EECC (KEYNOTE-407)⁶⁷ incluía a un agente inmunoterápico, el pembrolizumab, en combinación con quimioterapia. A pesar de ello, se observa una tendencia incremental a lo largo del tiempo. Desde el 7,1% reportado por Tanvetyanon et al. (2007) tras revisar EECC que investigaron esquemas de quimioterapia para el CPNM avanzado entre 1966 y 2006¹⁷¹, hasta el 21,7% establecido por Fernández-López et al. (2016) al analizar los EECC en CPNM avanzado publicados entre los años 2000 y 2012³⁹.

Teniendo en cuenta las 11 publicaciones que manualmente se incluyeron para obtener resultados de calidad de vida de los EECC incluidos, el porcentaje global de EECC que no reportó resultados de calidad de vida fue del 62,1%, en consonancia con el 61,5% reportado por Reale et al. (2020) cuando analizó los EECC fase III publicados entre 2012 y 2018 en CPNM en cualquier estadio¹²⁹. Sin embargo, contrasta con el 37,6% observado por Marandino et al. (2018) para EECC fase III de tumores en estadios avanzados o metastásicos publicados entre 2012 y 2016¹³⁰.

En nuestro estudio, 16 EECC (24,2%) no incluyeron la medida de la calidad de vida entre las variables del estudio. Una cifra bastante más baja que el 47,1% reportado por Marandino et al. (2018), pero nuevamente similar al 27,8% observado por Reale et al. (2020) para primeras líneas de tratamiento en CPNM avanzado¹²⁹.

Estos datos indicarían una mejora con el tiempo en la proporción de EECC que reportan datos de calidad de vida. No obstante, el retraso en la publicación de algunos de esos resultados observado en nuestro estudio no parece estar justificado. Si bien es cierto que esto sucedió solamente en 10 de los 36 EECC que reportaron datos de calidad de vida, el retraso nunca fue menor a los 11 meses desde la fecha de publicación del artículo original. Este hecho, sumado a la falta de consenso en la forma de analizar y reportar los datos de calidad de vida podría influir negativamente sobre la toma de decisiones clínicas en un contexto tan crítico como el del CPNM avanzado^{130,172}. De hecho, recientemente se ha puesto de manifiesto la necesidad de reevaluar las terapias contra el cáncer aprobadas por la EMA sin contar con datos de calidad de vida en el momento de aprobación¹⁷³, o que siguen sin demostrar beneficio en la supervivencia pasados varios años desde la obtención de la autorización de comercialización¹⁷⁴ para, precisamente, evitar seguir autorizando y/o financiando terapias con impacto desconocido en variables clínicas tan relevantes como esas.

8.4 ANÁLISIS DEL BENEFICIO CLÍNICO

La escala de magnitud del beneficio clínico enunciada por la ESMO^{74,75} fue desarrollada para ser aplicada en tumores sólidos, haciendo una distinción entre los tratamientos con intención curativa y los tratamientos con intención paliativa. A través del empleo de los formularios que diseñaron para ello, la escala permite medir y comparar el beneficio clínico de las terapias oncológicas. En función de la intención del tratamiento y de la variable primaria empleada en los EECC se toma un cuestionario u otro. Todos ellos terminan estableciendo un *score* final basado, para la mayoría de formularios, en el valor del límite inferior del intervalo de confianza al 95% del *hazard ratio* para dicha variable primaria, así como en la diferencia absoluta entre la magnitud del efecto del tratamiento estándar y el experimental. Los eventos adversos de alto grado, así como mejoras reportadas en la calidad de vida, son tenidos en cuenta para ajustar el valor final del *score*. De esta forma, la ESMO-MCBS v1.1 viene a mejorar de manera cualitativa escalas aplicadas con anterioridad como la propuesta por Ferguson et al. (2000)¹⁷⁵, modificada posteriormente por Expósito et al. (2003)¹⁷⁶.

La aplicación de la ESMO-MCBS v1.1⁷⁵ fue posible en la mayoría de los EECC incluidos (68,2%; n = 45/66) por mostrar un resultado positivo, es decir, por demostrar diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria de eficacia o alcanzar la conclusión de no inferioridad correspondiente. A su vez, la mayoría de terapias analizadas en esos EECC con resultado positivo (n = 45) consiguió la aprobación por parte de la FDA y/o la EMA para su uso en el tratamiento del CPNM avanzado (68,9%; n = 31/45). A pesar de ello, solamente el 37,8% (n = 17/45) alcanzó el umbral de beneficio clínico establecido según la ESMO-MCBS⁷⁵. Por tanto, casi 2 de cada 3 EECC positivos (n = 28/45) fueron incapaces de demostrar un beneficio clínico significativo de acuerdo a la escala de la ESMO. Además, dado que la mayoría de terapias a las que se le aplicó la ESMO-MCBS v1.1 están aprobadas para el tratamiento del CPNM avanzado (68,9%), resulta alarmante el porcentaje de terapias aprobadas y comercializadas que no alcanzaron el umbral de beneficio clínico de la ESMO (45,2%; n = 14/31). Algunos autores también han puesto de manifiesto este problema tras evaluar las autorizaciones de comercialización de diferentes fármacos antineoplásicos en períodos que incluyen parte de la década de estudio^{90,177,178}.

Hasta la fecha, no hemos localizado ninguna revisión en la que se aplique la escala ESMO-MCBS v1.1 exclusivamente en el contexto del CPNM avanzado. Broekman et al. (2018) analizaron las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer de ovario en estadio avanzado¹⁷⁹. Pudieron aplicar la escala ESMO al 20% (n = 11/55) de los estudios que incluyeron, en contraste con el 68,2% observado en nuestro estudio, pero concluyeron que el umbral de la ESMO sobre el beneficio clínico debería considerarse para el diseño de futuros ensayos clínicos. Del Paggio et al. (2017) llegaron a la misma conclusión cuando evaluaron 226 EECC publicados entre 2011 y 2015 en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el CPNM¹⁸⁰. Pudieron aplicar la ESMO-MCBS al 50% del total de su cohorte, lo que representa un valor más próximo al nuestro. Además, encontraron que el porcentaje de EECC que alcanzaba el umbral de beneficio clínico era del 31%¹⁸⁰, mientras que en nuestra cohorte era del 37,8%.

El uso de los formularios de la escala ESMO-MCBS v1.1 basados en la SLP (formulario 2b) fue superior al de los basados en la SG (formulario 2a), con una diferencia del 22,2% (55,5% versus 33,3%, respectivamente). Nuestros resultados revelan que a pesar de que

la variable primaria o co-primaria de eficacia de los EECC incluidos era la SLP en el 68,9% de los 45 EECC donde se aplicó la escala ESMO, solo el 55,5% de los mismos se evaluaron según el formulario 2b. El porcentaje restante (13,3%; 6 EECC) se evaluó como si su variable primaria hubiese sido la SG, tal y como la ESMO establece^{74,75}. El formulario diseñado para cuando la SG es variable primaria (formulario 2a) también es de aplicación cuando dicha variable de eficacia se presenta como variable secundaria y muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento evaluado. No obstante, este sistema de puntuación podría sobreestimar las conclusiones basadas en los resultados de SLP en esos EECC en los que el poder estadístico reside en la detección de diferencias significativas para la SLP; no para la SG. Esta tendencia a usar la SLP como variable primaria en los EECC en CPNM avanzado ha sido ya establecida en un reciente estudio retrospectivo, en el que los autores ya exponían sus preocupaciones sobre la medida del beneficio clínico de las terapias en este contexto¹⁸¹. En este sentido, centraron el foco en la necesidad de desarrollar estudios post-autorización que demostrasen mejoras en la SG y la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, la validez y reproducibilidad de la ESMO-MCBS v1.1 también ha sido recientemente objeto de debate por varios autores¹⁸²⁻¹⁸⁴, principalmente en cuanto al ajuste por toxicidad que establece la escala. La ESMO-MCBS v1.1 únicamente penaliza por un peor perfil de seguridad cuando la variable primaria empleada para calcular el *score* final es la SLP, y solo para eventos adversos de grados 3-4 que comprometen la calidad de vida global. Estas aparentes diferencias entre formularios de la escala ESMO en cuanto a la penalización según el perfil de seguridad del tratamiento evaluado, constituye solo una de las críticas que quedan por resolver por parte de la ESMO^{183,184}. Probablemente, la futura versión actualizada de la escala ESMO contemplará estos ajustes para seguir mejorando la fiabilidad de la misma.

Naturalmente, esta escala supone una herramienta útil para categorizar y procesar los datos clínicos generados en los EECC para las terapias analizadas. En este sentido, la combinación de la escala con el análisis farmacoeconómico de las nuevas terapias que vayan emergiendo podría ser de gran ayuda para los prescriptores y las agencias reguladoras para la selección de las opciones terapéuticas que aporten mayor valor de entre las disponibles para una misma patología^{185,186}. Además, podría considerarse de

utilidad para mejorar el diseño de los futuros EECC, asegurando que se alcanzase el umbral de beneficio clínico^{179,183}.

8.5 EFECTO DEL *CROSSOVER*

Las implicaciones del *crossover* sobre la valoración de la SG han sido ampliamente descritas¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, siendo causa del desarrollo de distintas guías para la industria por parte de algunas agencias reguladoras^{190,191}. Una consecuencia directa del *crossover* es el aumento del riesgo de sesgo al estimar variables tan importantes como la SG cuando se emplean los métodos estadísticos estándar. Por ejemplo, el análisis ITT podría infraestimar el verdadero efecto del tratamiento ya que el efecto total de la terapia experimental, que en condiciones normales se concentraría en el grupo experimental, en presencia de *crossover*, se diluiría entre ambos grupos de tratamiento comparados por el traspaso de pacientes entre ellos. La solución habitual para minimizar este problema estaría en ajustar el análisis estadístico a los efectos del *crossover* por alguno de los métodos que las guías comentadas contemplan^{190,191}. Por cuestiones como esta, la EMA recomienda evitar de manera general el *crossover* tras la progresión de la enfermedad y que se emplee únicamente si existe seguridad de que los objetivos del estudio pueden alcanzarse y se pueden emitir conclusiones adecuadas¹⁹¹.

No obstante, existen razones tanto prácticas como éticas que justificarían el *crossover* como parte del diseño de los EECC. A nivel práctico, podría facilitar el reclutamiento de pacientes al asegurarse de que en algún punto del desarrollo del estudio podrían recibir el tratamiento experimental. Las razones éticas se basan en que denegar un tratamiento activo potencialmente eficaz a los pacientes resultaría inapropiado¹⁹².

Entre el total de EECC incluidos en nuestro estudio encontramos que se permitía el *crossover* en el 27,3% (n = 18), principalmente a la progresión y con una tasa de *crossover* mínima del 26,7% y máxima del 95,0%. Un comité independiente valoró esa progresión en la mayoría de los casos que la tomaron como criterio de *crossover* (82,4%), lo que aseguraría que el paso de pacientes de un brazo de tratamiento al otro habría sucedido en el momento adecuado. Además, la SG nunca fue variable primaria exclusiva en los

casos observados, aunque fue variable co-primaria en tres de ellos. Sin embargo, la tasa de *crossover* para los mismos nunca superó el 50% y dos de ellos aplicaron ajuste por *crossover*: modificando el protocolo inicial para dejar de permitir el *crossover* en uno de los casos (IMpower130)¹⁴⁵ y aplicando uno de los métodos estadísticos propuestos por agencias reguladoras^{190,191} en otro (KEYNOTE-407)⁶⁷.

Para el estudio PROFILE 1014^{53,139}, el ajuste por *crossover* supuso que la diferencia entre brazos en la SG pasase a ser estadísticamente significativa. Este hecho, además, condicionó que el *score* ESMO-MCBS v1.1 para crizotinib en CPNM avanzado con translocaciones en ALK aumentase de 4 a 5 puntos, alcanzando la máxima puntuación posible para terapias sin intención curativa.

El efecto del *crossover* también quedó patente al evaluar la magnitud del beneficio clínico para gefitinib en el estudio WJTOG3405¹⁹³, donde se comparó frente a cisplatino-docetaxel. En 2019, tras una mediana de seguimiento de 59,1 meses¹⁹⁴, los resultados en SG no mostraron una mejora con gefitinib, con una mediana de 34,9 meses para el ITK frente a los 37,3 meses observados para la combinación cisplatino-docetaxel. Los autores justificaron esta observación por la tasa de *crossover* que mostró este estudio. Más del 90% de los pacientes del brazo de cisplatino-docetaxel recibieron gefitinib a la progresión, pero los autores no llevaron a cabo ningún ajuste para contrarrestar el efecto del *crossover*, lo que resultó en un *score* final ESMO-MCBS v1.1 de 1, la puntuación más baja que contempla la escala.

Otra implicación del *crossover* se centra en su efecto sobre las evaluaciones económicas basadas en EECC que lo permitieron^{188,190,195}. A la hora de llevar a cabo un ACE, por ejemplo, se emplean datos de SG para la estimación de los AVG o AVAC. Si los datos de SG no están estimados adecuadamente, las conclusiones derivadas de la evaluación económica no serán precisas, repercutiendo negativamente en las decisiones que se tomen en base a ellas, como la introducción de nuevas terapias experimentales en la práctica clínica habitual. Por ello, resulta crístico ajustar los valores de SG para reflejar su valor como si el *crossover* de pacientes entre los brazos de tratamiento no hubiese tenido lugar, empleando métodos adecuados que conlleven el mínimo error de estimación posible¹⁹⁵.

8.6 CONCLUSIONES EMITIDAS POR LOS AUTORES

La mayoría de EECC incluidos en nuestro estudio mostró una conclusión positiva por parte de los autores (75,7%; n = 50), es decir, alegaban la necesidad de incorporar el tratamiento investigado al arsenal terapéutico ya disponible. Esta cifra supera a las observadas anteriormente por otros autores. Para los EECC en CPNM avanzado publicados entre los años 2000 y 2012, Fernández-López et al. (2016) encontraron que el 53,9% de los estudios contaba con una conclusión positiva por parte de los autores³⁹. Esta cifra fue similar al 53,0% reportado por Sacher et al. (2014) para los estudios publicados entre 2001 y 2010. Entre los años 1980 y 1990, sin embargo, estos autores observaron que solamente el 31,0% de los EECC que analizaron mostraba una conclusión positiva⁷⁹.

Las diferencias entre las medianas de SG (17,1 versus 11,7 meses) y las medianas de SLP (7,6 versus 5,1 meses) favorecieron significativamente al grupo de EECC con conclusiones positivas frente al de conclusiones negativas ($p = 0.045$ y $p = 0.036$, respectivamente). Además, cuando se compararon las conclusiones de los autores en base a si la variable primaria fue estadísticamente significativa o no, la diferencia entre ambos grupos superó el umbral de la significación estadística ($p < 0.001$). Esto resulta relevante dado que en 45 EECC las conclusiones positivas se basaron en la variable primaria, cifra que se iguala a la de EECC que mostraron diferencias estadísticamente significativas en dicha variable. Parece existir, por tanto, una tendencia temporal a encontrar cada vez más conclusiones positivas entre las emitidas por los autores pero, a su vez, fundamentadas sobre diferencias significativas para la variable primaria de eficacia.

Sin embargo, existe una importante diferencia entre el número de EECC que alcanzaron el umbral de beneficio clínico de la ESMO (n = 17) y el número de EECC con conclusión positiva por parte de los autores (n = 50). En otras palabras, solo el 34% de los EECC con conclusión positiva alcanzó el umbral de beneficio clínico significativo de la ESMO. A pesar de que estas conclusiones se basaron fundamentalmente en la correspondiente variable primaria de eficacia, la escala ESMO-MCBS v1.1 considera otros muchos

aspectos a la hora de evaluar la contribución clínica de un tratamiento específico⁷⁵. Este hecho, sumado a que el umbral de beneficio clínico de la ESMO solo fue alcanzado por el 68,9% de las terapias ya aprobadas para el tratamiento del CPNM avanzado, como ya hemos comentado, indicaría que los criterios de la ESMO-MCBS v1.1 son más estrictos que aquellos aplicados por parte de las agencias reguladoras en cuanto a la evaluación de la magnitud del beneficio clínico. La necesidad de contar con tratamientos efectivos es evidente en pacientes con carcinomas en estadios avanzados o metastásicos, pero los criterios de autorización de las nuevas terapias oncológicas podrían no estar demostrando tener, en algunos casos, un fundamento basado en la evidencia^{90,196}.

8.7 EVALUACIÓN ECONÓMICA

La evaluación económica de las terapias aprobadas y financiadas en España para el tratamiento del CPNM avanzado, investigadas durante el periodo de estudio, se llevó a cabo para evaluar la eficiencia de las mismas. El ACE permite obtener información clave para tomar decisiones sobre si incluir nuevas intervenciones en los sistemas sanitarios, al evaluar de forma conjunta los resultados en salud y el coste que supone la nueva intervención con la alternativa que se utiliza habitualmente¹⁹⁷. Esto es especialmente relevante en el contexto actual, en el que el incesante incremento de intervenciones novedosas, pero costosas, pone en constante riesgo la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos actuales¹⁹⁸.

Los EECC parecen ofrecer datos oportunos para llevar a cabo los ACE, pues cuentan con una alta validez interna y una *razonable* validez externa¹⁹⁹, siempre y cuando se hayan desarrollado de forma apropiada, siguiendo un diseño válido que permita asegurar la calidad de los datos reportados. Dado que nuestro análisis económico se limitó a los EECC que investigaron terapias financiadas actualmente en España, entendemos que la evaluación previa a la que necesariamente fueron sometidos dichos EECC por parte de las agencias reguladoras, concedía garantías suficientes para emplear los resultados que reportaban con razonable fiabilidad. Algunos autores, sin embargo, consideran que basar el ACE en los datos arrojados por los EECC presenta ciertas limitaciones²⁰⁰. Por ejemplo, que la población considerada se restringe a la cuidadosamente seleccionada

en los EECC o que el horizonte temporal de los ACE se ve reducido al periodo de seguimiento de los mismos.

Sería deseable poder contar con datos de vida real o RWD (del inglés, *real-world data*) con suficiente representatividad poblacional como para llevar a cabo análisis económicos fiables, que reflejasen la práctica clínica habitual y que tuvieran mayor utilidad en la toma de decisiones. Sin embargo, aunque existen cada vez más ACE publicados que han sido desarrollados sobre esa base²⁰¹, la falta de criterios consensuados que guíen su desarrollo y mejoren la comprensión de su metodología parece limitar su adopción rutinaria en la evaluación de tecnologías sanitarias²⁰².

Los distintos ACE independientes presentados se desarrollaron teniendo en cuenta la heterogeneidad del CPNM avanzado, en el que la elección del tratamiento está influenciada de forma evidente tanto por la histología tumoral, como por la alteración genética o el biomarcador que se encuentra expresado. Pese a ello, el planteamiento propuesto para el análisis farmacoeconómico representaría la manera en la que actualmente se seleccionan las terapias en la práctica clínica habitual.

8.7.1 Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra EGFR

Entre los EECC que investigaron terapias dirigidas contra mutaciones en EGFR, 11 terapias mostraban datos de SLP que permitieron su inclusión en el ACE basado en la SLP. Entre ellas, erlotinib resultó ser uno de los brazos de tratamiento en cuatro EECC, siendo el fármaco más frecuente y por ello, seleccionándose como el comparador. Los ITK gefitinib y afatinib, así como todos los dobles de platino investigados, representaron las opciones dominadas, es decir, aquellas cuya RCEI fue mayor que la RCEI de la siguiente opción más eficaz.

Tanto erlotinib como gefitinib se encuentran actualmente en el mercado como especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), lo que ha supuesto que sus PVP hayan caído de forma significativa. El PVP de erlotinib cayó de los 2.185,34€ por envase de 150 mg a los 630,15€, mientras que el PVP de gefitinib lo hizo desde los 1.334,47€ por envase a los 390,95€. La mayor SLP observada para erlotinib ha llevado a que gefitinib

constituya una opción dominada en este análisis. Por su parte, tanto osimertinib como dacomitinib representaron opciones no dominadas y eficientes en el cálculo de los AVGLP. No obstante, cuando el ACE se desarrolló en base a la SG y se empleó gefitinib como comparador, dacomitinib representó una opción dominada aunque solo ligeramente alejada de la frontera eficiente. Las opciones eficientes en este contexto fueron erlotinib y osimertinib, con una RCEI inferior a los 30.000€/AVG.

No obstante, únicamente en el estudio OPTIMAL (ver *Tabla 18*), cuando se investigó frente a carboplatino-gemcitabina, erlotinib demostró alcanzar el umbral de beneficio clínico (*score* final de 4 puntos). Cuando se investigó en los estudios SATURN (población que no necesariamente expresaba mutaciones en EGFR), EURTAC y ENSURE (ambos en población con mutaciones en EGFR), erlotinib no mostró beneficio clínico significativo (ver *Tabla 18*). Por su parte, osimertinib tampoco lo alcanzó cuando se analizó en el estudio FLAURA frente a erlotinib o gefitinib, con un *score* final de 3 puntos.

Dos estudios españoles reportaron los resultados de los ACE para osimertinib²⁰³ y dacomitinib¹²⁴ como primeras líneas de tratamiento del CPNM avanzado. Sus autores encontraron que, aunque ambos fármacos fueron más efectivos en términos de AVAC que sus comparadores directos, los ITK clásicos erlotinib y/o gefitinib, ninguno representaba una opción coste-efectiva a los precios de adquisición actuales. La RCEI estimada por ellos para dacomitinib fue de 111.048€/AVAC y de 273.895€/AVAC para osimertinib. La explicación de estas diferencias con respecto a los valores encontrados en nuestro estudio podría tener su base en la eficacia considerada para los comparadores. Mientras que en nuestro estudio la eficacia de erlotinib y gefitinib estaba representada por el promedio calculado para el total de EECC que los investigaban, los autores de los estudios comentados empleaban únicamente el valor reportado por el correspondiente ensayo clínico donde se llevó a cabo la comparación *head-to-head* de los fármacos. Además, los autores tuvieron en cuenta los AVAC, que incluyen datos de utilidad, mientras que nosotros limitamos nuestro análisis a los AVG.

8.7.2 Análisis coste-efectividad de las terapias dirigidas contra ALK

En este caso, la indisponibilidad de datos de SG limitó el ACE a las terapias que reportaron datos de SLP. Crizotinib representó alguno de los brazos de tratamiento en tres de los cuatro EECC que analizaron terapias dirigidas contra translocaciones en ALK^{53,55,204}. Tanto los esquemas de quimioterapia basada en platino investigados en este contexto, como los ITK ceritinib y brigatinib, representaron opciones dominadas. Únicamente alectinib se mostró como una opción terapéutica no dominada. Además, en base a los resultados del estudio ALEX frente a crizotinib (ver *Tabla 18*), alectinib demostró aportar un beneficio clínico significativo según la ESMO (*score* final de 4 puntos).

La eficiencia del empleo de crizotinib como primera línea de tratamiento en el CPNM ALK+ en España ya ha sido evaluado con anterioridad en un ACE²⁰⁵. Sin embargo, no se encontraron ACE publicados para alectinib desarrollados en el contexto español. Otro tipo de análisis económico, centrado en la comparación con crizotinib para el manejo de las metástasis cerebrales, sí fue desarrollado para en el contexto español demostrando una reducción media de los costes anuales de 4.948,51€ por paciente con el uso de alectinib²⁰⁶.

Dos ACE desarrollados en países de nuestro entorno muestran que el tratamiento de primera línea con alectinib se considera coste-efectivo. Uno de ellos, desarrollado en Francia²⁰⁷, estimó una RCEI de 115.334€/AVG para alectinib y consideró que esta cifra no superaba el rango de umbrales de disposición a pagar del Gobierno francés que habían observado para otros tratamientos contra el CPNM avanzado. El segundo ACE considerado se desarrolló en el contexto italiano²⁰⁸ y mostró también una conclusión a favor de alectinib con una ratio coste-utilidad que estimaron en 31.353€/AVAC.

8.7.3 Análisis coste-efectividad de la inmunoterapia

La variedad de escenarios en que se investigó el uso de la inmunoterapia a lo largo de nuestro periodo de estudio propició el desarrollo de dos ACE independientes: (a) a partir

de EECC en tumores con expresión de PD-L1 y (b) para los EECC en CPNM avanzado en ausencia de mutaciones conductoras independientemente de la expresión de PD-L1.

En el primero de ellos, llevado a cabo en ambos subtipos histológicos y empleando como comparador único para ambas variables de eficacia el doblete cisplatino-gemcitabina, tanto atezolizumab como pembrolizumab en monoterapia se mostraron como opciones no dominadas cuando se tomaron los mejores datos de SLP y de SG, que correspondían a las poblaciones con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. Esto mismo sucedió para la combinación carboplatino-paclitaxel. Por su parte, el doblete carboplatino-gemcitabina fue una opción no dominada únicamente en el análisis basado en la SG. No obstante, en términos de coste-efectividad, solamente carboplatino-gemcitabina (RCEI = 6.372€/AVG) y pembrolizumab en monoterapia (RCEI = 13.749,21€/AVG) mostraron una RCEI por debajo del umbral de los 30.000€/AVG. La RCEI de atezolizumab en monoterapia se situó ligeramente por encima de ese umbral (32.651,28€/AVG). Además, pembrolizumab demostró alcanzar el umbral de beneficio clínico de la ESMO (*score* final de 5 puntos) cuando se investigó frente a dobletes de platino en el estudio KEYNOTE-042 (ver *Tabla 18*).

En el segundo ACE, desarrollado para las terapias investigadas en ausencia de mutaciones conductoras y con independencia de la expresión de PD-L1, se empleó como comparador único la combinación cisplatino-pemetrexed, seguida de pemetrexed como terapia de mantenimiento. Únicamente el esquema de inmuno-quimioterapia que combinaba pembrolizumab con cisplatino-pemetrexed, seguido de pembrolizumab-pemetrexed en mantenimiento, se mostró como una opción terapéutica no dominada en base a los análisis para la SLP y la SG. La combinación bevacizumab-carboplatino-paclitaxel, seguida de bevacizumab en mantenimiento, a pesar de contar con datos de SG, solamente representó una opción no dominada en el análisis basado en la SLP. Así, el esquema de inmuno-quimioterapia que incluyó al atezolizumab, junto con bevacizumab-carboplatino-paclitaxel seguido de bevacizumab-atezolizumab en mantenimiento, constituyó una opción terapéutica dominada, excluyéndose del ACE final. No obstante, tomando el valor umbral de 30.000€/AVG, el esquema no dominado basado en pembrolizumab y quimioterapia no se podría considerar una terapia coste-efectiva (RCEI = 89.622,21€/AVG).

En el contexto español no hemos encontrado ningún ACE publicado evaluando la inmunoterapia en primera línea de tratamiento del CPNM avanzado. Una minuciosa revisión sistemática que incluía 14 ACE evaluó los esquemas de inmunoterapia en primera línea para el CPNM avanzado²⁰⁹. En ella, los estudios incluidos fueron clasificados y analizados en función del porcentaje de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$, $\geq 50\%$ o en cualquier porcentaje). Los autores encontraron que el uso de pembrolizumab en monoterapia resultó ser coste-efectivo para tratar el CPNM con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en E.E.U.U., Francia y Hong Kong; en consonancia con nuestra observación. Sin embargo, no lo fue en otro estudio de China ni en Reino Unido. La eficiencia del mismo en el resto de poblaciones, es decir, cuando la expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ o ante cualquier porcentaje de expresión de PD-L1, resultaba incierta e inconclusa.

Por su parte, el análisis de los esquemas de inmuno-quimioterapia comentados para nuestro estudio, mostró en esta revisión sistemática que la combinación de pembrolizumab y quimioterapia resultaba coste-efectiva en E.E.U.U.; mientras que la combinación de atezolizumab con bevacizumab-carboplatino-paclitaxel en ese mismo contexto no lo era. Hay que tener presente que el umbral mínimo de disposición a pagar en los estudios que analizaron esquemas de inmuno-quimioterapia era de 100.000\$/AVAC, lo que extrapolado a nuestros datos de AVG, supondría aceptar como coste-efectivo el esquema de pembrolizumab en combinación con quimioterapia comentado. Atezolizumab en monoterapia, no incluido en la revisión sistemática comentada, tampoco ha llegado a considerarse una terapia coste-efectiva ni en E.E.U.U.²¹⁰, ni en China²¹¹.

No obstante, la comparación de todos estos datos con los observados en nuestro estudio es limitada puesto que en nuestro análisis tomamos como medida de eficiencia los AVG (o AVGLP), en lugar de los AVAC. Sería conveniente desarrollar ACE de los esquemas de inmunoterapia empleados actualmente que consideren e incorporen en su diseño las particularidades de España.

8.8 LIMITACIONES

La investigación desarrollada que hemos ido plasmando a lo largo de las páginas anteriores ha puesto de manifiesto la heterogeneidad implícita en el manejo terapéutico actual del CPNM avanzado. Las terapias analizadas se dirigen cada vez más contra características específicas del tumor en un intento de personalizar al máximo el tratamiento y mejorar con ello los resultados en salud de los pacientes. Este hecho ha derivado en una mayor complejidad que, en parte, ha dificultado la evaluación de la calidad y los resultados de los EECC publicados en la pasada década.

La aplicación de una búsqueda estructurada conlleva ciertos inconvenientes relacionados con la naturaleza y la calidad de los estudios que finalmente se incluyen y a los sesgos inherentes a este tipo de estudios de revisión sistemática de la literatura. Uno de los principales sesgos es el de publicación, que se produce porque muchas investigaciones científicas nunca terminan publicándose o tardan más tiempo del esperado en hacerlo. Todo ello condiciona los resultados de la búsqueda bibliográfica que pueden estar, por tanto, sesgados.

En ocasiones, son los propios promotores de los EECC quienes dejan de publicar los resultados de los mismos. A veces porque las conclusiones a las que llegan contradicen a la hipótesis que plantean en un inicio o, directamente, porque los resultados no favorecen estadísticamente al brazo experimental que investigaron. A este respecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se ha pronunciado recientemente²¹² para instar a los promotores a cumplir con su obligación de publicar tanto los resultados como el protocolo de los EECC, en un intento de mantener la transparencia de las investigaciones clínicas que incluyan medicamentos de uso humano.

Otro sesgo, el de selección, se produce cuando la propia valoración de los investigadores que hacen la revisión sistemática tiene influencia sobre la inclusión o exclusión de los estudios identificados durante la búsqueda. En este sentido, inicialmente definimos de forma clara y, posteriormente, aplicamos de forma uniforme los criterios de inclusión y exclusión para minimizar al máximo este sesgo de selección, según las recomendaciones

establecidas²¹³. Además, la selección de los resultados de la búsqueda se llevó a cabo por dos revisores independientes y las decisiones fueron siempre consensuadas.

Otra limitación contemplada en nuestro estudio deriva del efecto de la madurez de los datos de los EECC incluidos. Desde que se inicia un ensayo clínico hasta que se completa el seguimiento programado para el mismo, la madurez de los datos va aumentando. No se sabe, a lo largo de ese tiempo de seguimiento, hasta cuándo se puede considerar apropiado reportar datos de variables de eficacia influenciadas por el tiempo, como los relativos a las variables de supervivencia²¹⁴. Los resultados de los análisis intermedios publicados para los distintos EECC incluidos se equipararon, en nuestro estudio, a los resultados de los análisis finales, que disponían de una mayor madurez. En un intento de minimizar su influencia sobre nuestros resultados, tomamos siempre los datos más actualizados disponibles de entre las diferentes publicaciones incluidas a lo largo de la década de estudio para un mismo ensayo clínico.

La toxicidad de las terapias analizadas en los EECC incluidos no fue objeto de análisis en nuestro estudio. La falta de consistencia y de consenso en la forma de reportar los eventos adversos en los EECC²¹⁵, que impediría su comparación entre distintos estudios, fue el principal motivo que nos llevó a descartar su análisis. No obstante, se recogieron los datos de toxicidad que exigía la correcta aplicación de la ESMO-MCBS v1.1¹⁸⁶, así como los datos de calidad de vida reportados tanto en las publicaciones iniciales como en aquellas derivadas de la búsqueda manual en PubMed®.

El desarrollo del análisis fármaco-económico también supuso algunas limitaciones. La mayoría de ellas están descritas²¹⁶ y se centran, nuevamente, en la heterogeneidad de los datos, lo que complica también las comparaciones con otros estudios económicos. A nivel práctico, la principal limitación de nuestro estudio deriva de los costes considerados. Solo hemos tenido en cuenta los costes directos de adquisición de los fármacos. Ese valor supondría en torno al 61% de los costes sanitarios totales, según datos sobre el CatSalut, derivados del manejo multidisciplinar del CP en estadios IIIB-IV y en primera línea²¹⁷, con lo que los costes de adquisición representarían la mayor parte del coste total y podría orientar a los decisores. Por otra parte, al emplear los PVP publicados, sobreestimamos los costes de los tratamientos, pues su precio financiado,

correspondiente al coste de adquisición para centros del Sistema Nacional de Salud, será siempre inferior. Sin duda, esto puede condicionar la eficiencia de las terapias analizadas y, con ello, las conclusiones derivadas de nuestros ACE. No obstante, ese hecho aumenta la reproducibilidad de nuestra evaluación económica, ya que los costes de adquisición pueden variar entre las distintas regiones de España, mientras que los PVP se mantienen constantes en todo el país.

9 CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer de nuestra investigación se detallan a continuación:

- ❖ Durante el período comprendido entre 2010 y 2020, la mayoría de tratamientos investigados correspondía a terapias dirigidas (54,6%) frente al 30,3% correspondiente a esquemas de quimioterapia convencional. Entre ellas, principalmente las dirigidas a mutaciones en EGFR (47,8%), a inhibir PD-1/PD-L1 (23,9%) y dirigidas contra translocaciones de ALK (10,9%). Además, algo más de la mitad de los EECC (53%) involucraban a un esquema de quimioterapia basada en platino.
- ❖ El ensayo clínico más común fue fase III de superioridad y diseño abierto patrocinado por la industria que llevaba a cabo un análisis de los datos de eficacia por intención de tratar. Por su parte, la población tipo fue la que padecía CPNM estadios IIIB-IV de ambos tipos histológicos o, preferentemente no escamoso, que presentaba buen estado funcional (ECOG PS <2) y no requería la expresión de ningún biomarcador tumoral.
- ❖ La SLP fue la variable más frecuentemente analizada (95,4%), siendo la variable primaria de eficacia en más de la mitad de los EECC incluidos (51,5%), así como variable co-primaria, junto a la SG, en el 12,1% del total. La SLP resultó estadísticamente significativa en 43 EECC (65,1%). Por su parte, la SG fue variable primaria en el 28,8% (n = 19) de los EECC, pero se reportó en 54 (81,8%) y alcanzó la significación estadística en 21 de ellos. En nuestro estudio observamos la existencia de una fuerte correlación entre ambas variables de supervivencia.
- ❖ Los EECC publicados entre 2015 y 2020 mostraron medianas de supervivencia más prolongadas que los publicados entre 2010 y 2014, pero la diferencia solo alcanzó la significación estadística en el caso de la SLP. La inmadurez de los datos de SG de los estudios publicados al final del periodo 2015-2020 y la reducción de

la mediana de SG achacable a los desarrollados en histología escamosa, publicados entre 2015-2020, posiblemente hayan influido sobre este resultado.

- ❖ Los mejores resultados en supervivencia se observaron para los pacientes con CPNM avanzado o metastásico de histología no escamosa que expresaba alguna mutación conductora o biomarcador tumoral de los investigados. Mención especial ha merecido la inmunoterapia, que ha demostrado beneficio clínico significativo en monoterapia y, para el caso de pembrolizumab, también en combinación con quimioterapia convencional, tanto en histología no escamosa como escamosa.
- ❖ La calidad de vida fue variable primaria en un único estudio, pero fue reportada por 25 EECC originales y 11 publicaciones posteriores, es decir, en algo más de la mitad del total (54,5%). Resultados significativos de mejora de la misma se observaron únicamente para un tercio de ellos, representando el 18,2% del total de los EECC incluidos. Pese a ello, se ha observado una tendencia positiva a reportar los resultados de la medida de la calidad de vida, aunque el dilatado retraso en su publicación resulta inaceptable.
- ❖ Sorprendentemente, casi 2 de cada 3 EECC con resultado estadístico positivo ($n = 28/45$) fueron incapaces de demostrar un beneficio clínico significativo ($score\ final \geq 4$) de acuerdo a la escala de la ESMO. Además, casi la mitad de las terapias aprobadas y comercializadas para el tratamiento del CPNM avanzado no alcanzó el umbral de beneficio clínico de la ESMO (45%; $n = 14/31$). Posiblemente, el uso de la escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO podría ser útil para orientar el diseño de los próximos EECC y dirigirlo a alcanzar el umbral de beneficio clínico significativo.
- ❖ El *crossover* se permitió en aproximadamente 1 de cada 4 EECC para los que la SG no fue variable primaria de eficacia. En la mayoría de ellos un comité independiente valoró la progresión, que fue el criterio de *crossover* fundamental.

Aun así, sus implicaciones repercutieron sobre los resultados observados, pudiendo llevar a malinterpretar el beneficio clínico de las terapias investigadas.

- ❖ Observamos una tendencia temporal a encontrar cada vez más EECC con conclusiones positivas emitidas por los autores, pero fundamentadas en diferencias significativas para la variable primaria de eficacia. Pese a ello, solo un tercio de los EECC con conclusión positiva alcanzó el umbral de beneficio clínico de la ESMO.
- ❖ El análisis fármaco-económico desarrollado se basó en cuatro análisis coste-efectividad independientes según el biomarcador y la histología tumorales. Para las terapias dirigidas contra mutaciones en EGFR, tanto erlotinib como osimertinib resultaron eficientes frente a gefitinib, no siendo así en el caso de dacomitinib. La falta de datos de SG limitó el ACE de las terapias que se investigaron para tratar el CPNM ALK+ en primera línea. En este contexto, se podría considerar alectinib como una terapia eficiente al compararla con crizotinib en base a datos de SLP. Finalmente, la inmunoterapia se mostró coste-efectiva únicamente para el empleo de pembrolizumab en monoterapia en CPNM con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. La inmuno-quimioterapia no resultó eficiente a los costes de adquisición actuales.
- ❖ Únicamente en uno (estudio OPTIMAL) de los cuatro estudios en los que erlotinib fue investigado, éste alcanzó el umbral de beneficio clínico de la ESMO. Por su parte, alectinib y pembrolizumab en monoterapia también alcanzaron dicho umbral. Osimertinib, sin embargo, no demostró beneficio clínico significativo a pesar de postularse como una terapia eficiente.
- ❖ Se requieren evaluaciones económicas en España que investiguen las terapias disponibles contra el CPNM avanzado. Quizás utilizar datos de vida real con criterios unificados o ampliar el marco actual, abriéndolo más hacia la disposición a pagar que a un umbral estático, permitiría tomar mejores

decisiones en este sentido. En un escenario tan sumamente dinámico en innovación como el del tratamiento del CPNM avanzado, las decisiones encaminadas tanto a la inversión como a la desinversión para reinvertir, podrían ser clave para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010;127(12):2893–917.
3. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020 [Internet]. [citado el 17 septiembre 2022]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243–60.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
6. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):1020–9.
7. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362–87.
8. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–500.
9. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*

- USA. 2004;101(36):13306–11.
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129–39.
 11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–57.
 12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561–6.
 13. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018–29.
 14. Hammerman PS, Voet D, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012;489(7417):519.
 15. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18(3):378–81.
 16. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1 Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963–71.
 17. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2046–51.
 18. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.*

- 2016;17(7):984–93.
19. Paik PK, Drilon A, Fan PD, Yu H, Rekhtman N, Ginsberg MS, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* 2015;5(8):842–50.
 20. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET -Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944–57.
 21. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813–24.
 22. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018(2):1–12.
 23. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D’Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169–77.
 24. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, Thorner AR, Nag A, Watson J, et al. Genetic Ancestry Contributes to Somatic Mutations in Lung Cancers from Admixed Latin American Populations. *Cancer Discov.* 2021;11(3):591–8.
 25. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer.* 2014;84(2):121–6.
 26. Li S, Choi Y La, Gong Z, Liu X, Lira M, Kan Z, et al. Comprehensive Characterization of Oncogenic Drivers in Asian Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(12):2129–40.
 27. Chen J, Yang H, Teo ASM, Amer LB, Sherbaf FG, Tan CQ, et al. Genomic landscape

- of lung adenocarcinoma in East Asians. *Nat Genet.* 2020;52(2):177–86.
28. Lastwika KJ, Wilson W, Li QK, Norris J, Xu H, Ghazarian SR, et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2016;76(2):227–38.
 29. Facchinetti F, Marabelle A, Rossi G, Soria JC, Besse B, Tiseo M. Moving Immune Checkpoint Blockade in Thoracic Tumors beyond NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):1819–36.
 30. Gniadek TJ, Li QK, Tully E, Chatterjee S, Nimmagadda S, Gabrielson E. Heterogeneous expression of PD-L1 in pulmonary squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: implications for assessment by small biopsy. *Mod Pathol.* 2017;30(4):530–8.
 31. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1051–8.
 32. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–92.
 33. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321–8.
 34. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
 35. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage

- groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706–14.
36. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3–17.
 37. Zhang BB, Zhu W, Tao J, Li Y, Du CC, Chen YX, et al. Short-Term Efficacy of Different First-Line Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Clin Transl Sci*. 2020;13(3):589–98.
 38. Sangha R, Lara PN, Mack PC, Gandara DR. Beyond antiepidermal growth factor receptors and antiangiogenesis strategies for nonsmall cell lung cancer: exploring a new frontier. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):116–23.
 39. Fernández-López C, Expósito-Hernández J, Arrebola-Moreno JP, Calleja-Hernández MÁ, Expósito-Ruiz M, Guerrero-Tejada R, et al. Trends in phase III randomized controlled clinical trials on the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2016;5(9):2190–7.
 40. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640–9.
 41. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):556–65.
 42. Huang CY, Chen BH, Chou WC, Yang CT, Chang JWC. Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2070–8.
 43. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192–237.
 44. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-

- small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:1–27.
45. Lee CK, Davies L, Wu YL, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6).
 46. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141–51.
 47. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454–66.
 48. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244–50.
 49. Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):841–9.
 50. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.
 51. Paty J, Sandin R, Reisman A, Wu YL, Migliorino MR, Zhou X, et al. The patient's perspective on treatment with dacomitinib: patient-reported outcomes from the Phase III trial ARCHER 1050. *Future Oncol*. 2021;17(7):783–94.
 52. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor

- Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(33):3290–7.
53. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–77.
 54. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–29.
 55. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–38.
 56. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–39.
 57. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121–6.
 58. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307–16.
 59. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2459–65.
 60. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, Von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with

- locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):122–30.
61. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005;23(1):190–6.
 62. Burdett S, Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617–25.
 63. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F V., Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847–57.
 64. 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.
 65. Schiller J, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–8.
 66. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1351–60.
 67. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040–51.
 68. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-

- Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2012;7(5):e37229.
69. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543–51.
 70. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):2542–50.
 71. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432–40.
 72. 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.
 73. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–301.
 74. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
 75. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340–66.

76. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563–77.
77. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2925–33.
78. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, Garrett-Mayer E, McKernin SE, Piccart M, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit score. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):336–49.
79. Sacher AG, Le LW, Leigh NB. Shifting patterns in the interpretation of phase III clinical trial outcomes in advanced non-small-cell lung cancer: the bar is dropping. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1407–11.
80. Gentzler RD, Yentz SE, Johnson ML, Rademaker AW, Patel JD. The changing landscape of phase II/III metastatic NSCLC clinical trials and the importance of biomarker selection criteria. *Cancer*. 2014;120(24):3853–8.
81. Lawrence NJ, Roncolato F, Martin A, Simes RJ, Stockler MR. Effect Sizes Hypothesized and Observed in Contemporary Phase III Trials of Targeted and Immunological Therapies for Advanced Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4): pky037.
82. Kim C, Prasad V. Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration’s Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):713–25.
83. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pędziwiatr M, Kuriyama A, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med*. 2018];178(12):1586–96.

84. Amir E, Seruga B, Kwong R, Tannock IF, Ocaña A. Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? *Eur J Cancer*. 2012;48(3):385–8.
85. Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer*. 2019;106:196–211.
86. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Internet]. 2018 [citado el 4 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
87. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Internet]. 2017 [citado el 4 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>
88. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry [Internet]. Guidance for Industry. 2015 [citado el 4 octubre 2022]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
89. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Heal*. 2017;20(3):487–95.
90. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
91. Cressman S, Browman GP, Hoch JS, Kovacic L, Peacock SJ. A Time-Trend Economic Analysis of Cancer Drug Trials. *Oncologist*. 2015;20(7):729–36.

92. Weymann D, Pollard S, Chan B, Titmuss E, Bohm A, Laskin J, et al. Clinical and cost outcomes following genomics-informed treatment for advanced cancers. *Cancer Med*. 2021;10(15):5131–40.
93. European Medicines Agency. Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials [Internet]. 2018 [citado el 5 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials>
94. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prietoa L, Pintod JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16(4):334–43.
95. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2018;27(4):746–61.
96. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gac Sanit*. 2020;34(2):189–93.
97. European Medicines Agency. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies [Internet]. 2021 [citado el 5 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>
98. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA*. 2014;311(4):368–77.
99. Morant AV, Vestergaard HT. European Marketing Authorizations Granted Based on a Single Pivotal Clinical Trial: The Rule or the Exception? *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(1):169–77.
100. Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS. Characteristics of Preapproval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA*. 2017;318(7):626–36.
101. Pregelj L, Hwang TJ, Darrow JJ, Hine DC, Siegel EB, Barnard RT, et al. Precision

- Medicines Have Faster Approvals Based On Fewer And Smaller Trials Than Other Medicines. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):724–31.
102. Vreman RA, Bouvy JC, Bloem LT, Hövels AM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, et al. Weighing of Evidence by Health Technology Assessment Bodies: Retrospective Study of Reimbursement Recommendations for Conditionally Approved Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):684–91.
 103. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359–67.
 104. Komiya T, Perez RP, Erickson KD, Huang CH. Systematic analysis of design and stratification for phase III trials in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2016;7(1):66–71.
 105. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: Sobering results. *J Clin Oncol*. 2001;19(20):4089.
 106. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1815.
 107. Chen R, Manochakian R, James L, Azzouqa AG, Shi H, Zhang Y, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–23.
 108. Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, Hernández-Iglesias T, Carcedo D, Ruiz De Alda L, et al. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *J Clin Pathol*. 2022;75(3):193.
 109. Provencio M, Cobo M, Rodriguez-Abreu D, Calvo V, Carcereny E, Cantero A, et al. Determination of essential biomarkers in lung cancer: a real-world data study in Spain with demographic, clinical, epidemiological and pathological

- characteristics. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1–11.
110. Fala L. Portrazza (Necitumumab), an IgG1 Monoclonal Antibody, FDA Approved for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *Am Heal Drug Benefits*. 2016;9:119.
 111. Portrazza | European Medicines Agency [Internet] [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/portrazza>
 112. Thatcher N, Hirsch FR, Luft A V., Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):763–74.
 113. Erbitux | European Medicines Agency [Internet] [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
 114. European Medicines Agency. EU/3/20/2257: Orphan designation for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. Sintilimab [Internet]. 2020 [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202257>
 115. Teysuno | European Medicines Agency [Internet] [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teysuno>
 116. 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*. 2021;397(10274):592–604.
 117. Libtayo | European Medicines Agency [Internet] [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>

118. Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271–82.
119. Rozlytrek | European Medicines Agency [Internet] [citado el 6 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>
120. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: A landscape analysis of master protocols. *Trials.* 2019;20(1):1–10.
121. Ravi R, Kesari H V. Novel Study Designs in Precision Medicine – Basket, Umbrella and Platform Trials. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2022;17(2):114–21.
122. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2022;20(5):497–530.
123. Evans SR. Fundamentals of clinical trial design. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010;3(1):19.
124. Aguilar-Serra J, Gimeno-Ballester V, Pastor-Clerigues A, Milara J, Marti-Bonmati E, Trigo-Vicente C, et al. Dacomitinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Comp Eff Res.* 2021;10(4):325–35.
125. Hess LM, Brnabic A, Mason O, Lee P, Barker S. Relationship between Progression-free Survival and Overall Survival in Randomized Clinical Trials of Targeted and Biologic Agents in Oncology. *J Cancer.* 2019;10(16):3717–27.
126. Shukuya T, Mori K, Amann JM, Bertino EM, Otterson GA, Shields PG, et al. Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):1927–39.
127. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. A Comparison of Response Patterns for

- Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors: A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. *JAMA*. 2018;1(2):e180416.
128. Samuel JN, Booth CM, Eisenhauer E, Brundage M, Berry SR, Gyawali B. Association of Quality-of-Life Outcomes in Cancer Drug Trials With Survival Outcomes and Drug Class. *JAMA Oncol*. 2022;8(6):879–86.
129. Reale ML, De Luca E, Lombardi P, Marandino L, Zichi C, Pignataro D, et al. Quality of life analysis in lung cancer: A systematic review of phase III trials published between 2012 and 2018. *Lung Cancer*. 2020;139:47–54.
130. Marandino L, La Salvia A, Sonetto C, De Luca E, Pignataro D, Zichi C, et al. Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2288–95.
131. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(6):543–50.
132. Adie S, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. The quality of surgical versus non-surgical randomized controlled trials. *Contemp Clin trials Commun [Internet]*. 2016 Mar 1 [citado el 2022 Oct 6];5:63–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740621/>
133. Kahan BC, Cro S, Doré CJ, Bratton DJ, Rehal S, Maskell NA, et al. Reducing bias in open-label trials where blinded outcome assessment is not feasible: Strategies from two randomised trials. *Trials*. 2014;15(1):1–6.
134. McCoy CE. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2017;18(6):1075.
135. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5458–64.

136. Faehling M, Kopp M, Schwenk B, Fallscheer S, Kramberg S, Eckert R. Immuno-Oncological Treatment and Tumor Mass in Non-Small Cell Lung Cancer: Case-Control Analysis of Overall Survival in Routine Clinical Practice. *Oncology*. 2019;97(4):228–35.
137. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35.
138. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39.
139. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–8.
140. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1236–44.
141. Yamamoto N, Seto T, Nishio M, Goto K, Okamoto I, Yamanaka T, et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. *Lung Cancer*. 2021;151:20–4.
142. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36.
143. Cheng Y, Zhang T, Xu Q. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer: Focus on clinical development of targeted therapy and immunotherapy. *MedComm*. 2021;2(4):692–729.

144. Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4(1):1–14.
145. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924–37.
146. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MUH, 3/2019: Comienza el proyecto europeo STARS para mejorar la formación regulatoria de los promotores no comerciales de la investigación con medicamentos [Internet]. 2019 [citado el 7 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohuma-no-3/invClinica/comienza-el-proyecto-europeo-stars-para-mejorar-la-formacion-regulatoria-de-los-promotores-no-comerciales-de-la-investigacion-con-medicamentos/>
147. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MUH, 13/2022: La EMA inicia un piloto para aumentar el apoyo a los investigadores académicos y no comerciales de medicamentos de terapia avanzada [Internet]. 2022 [citado el 7 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-inicia-un-piloto-para-aumentar-el-apoyo-a-los-investigadores-academicos-y-no-comerciales-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>
148. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA.* 2019;322(8):764–74.
149. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2021;41(41):1–23.
150. Opdivo (nivolumab) FDA Approval History - Drugs.com [Internet]. 2022 [citado el 7 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/opdivo.html>

151. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–31.
152. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea [Internet]. 2022 [citado el 8 octubre 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_61-2021-Opdivo.pdf
153. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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.
154. Stewart J. Keytruda (pembrolizumab) FDA Approval History - Drugs.com [Internet]. [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>
155. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi 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.
156. 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.
157. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Expanded Label for Merck’s Keytruda (pembrolizumab) in Patients with Metastatic Nonsquamous NSCLC with No EGFR or ALK Genomic Tumor Aberrations [Internet]. 2018 [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves->

expanded-label-merck-s-keytruda-pembrolizumab-patients-metastatic-nonsquamous-nsclc-no-4805.html

158. FDA approves pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of metastatic squamous NSCLC | FDA [Internet]. [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic-squamous-nsclc>
159. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837–46.
160. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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.
161. 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.
162. Stewart J. Tecentriq (atezolizumab) FDA Approval History - Drugs.com [Internet]. [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/tecentriq.html>
163. Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, Fischer JR, Sugawara S, Mandziuk S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):609–18.
164. 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.

165. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):992–1000.
166. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, 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 Oncol*. 2021;22(2):198–211.
167. FDA approves nivolumab plus ipilimumab and chemotherapy for first-line treatment of metastatic NSCLC | FDA [Internet]. [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-and-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic-nsclc>
168. Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4592–602.
169. Bristol-Myers Squibb Provides Update on the Ongoing Regulatory Review of Opdivo Plus Low-Dose Yervoy in First-Line Lung Cancer Patients with Tumor Mutational Burden ≥ 10 mut/Mb [Internet]. 2018 [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2018/Bristol-Myers-Squibb-Provides-Update-on-the-Ongoing-Regulatory-Review-of-Opdivo-Plus-Low-Dose-Yervoy-in-First-Line-Lung-Cancer-Patients-with-Tumor-Mutational-Burden-10-mutMb/default.aspx>
170. Meng G, Liu X, Ma T, Lv D, Sun G. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263629.
171. Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(12):1091–7.

172. Van Der Weijst L, Lievens Y, Schrauwen W, Surmont V. Health-Related Quality of Life in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Methodological Appraisal Based on a Systematic Literature Review. *Front Oncol.* 2019;9:715.
173. Grössmann N, Robausch M, Rothschedl E, Wild C, Simon J. Publicly accessible evidence of health-related quality of life benefits associated with cancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. *Eur J Cancer.* 2020;129:23–31.
174. Grössmann N, Robausch M, Rosian K, Wild C, Simon J. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. *Eur J Cancer.* 2019 Mar 1;110:1–7.
175. Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1268–73.
176. Expósito J, Hernández J, Fernández Feijóo A, Nieto T, Briones E. New chemotherapy treatments in advanced cancer patients: an easily applicable evaluation of clinical efficacy and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2003;42(8):895–902.
177. Naci H, Davis C, Savović J, Higgins JPT, Sterne JAC, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ.* 2019;366:l5221
- ations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1108–15.
179. Broekman KE, Jalving M, van Tinteren H, Sessa C, Reyners AKL. Clinical benefit of controversial first line systemic therapies for advanced stage ovarian cancer – ESMO-MCBS scores. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:233–42.
180. Del Paggio JC, Azariah B, Sullivan R, Hopman WM, James F V., Roshni S, et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for

- meaningful clinical benefit? *Ann Oncol.* 2017;28(1):157–62.
181. Fernández-López C, Calleja-Hernández MÁ, Balbino JE, Cabeza-Barrera J, Expósito-Hernández J. Trends in endpoint selection and result interpretation in advanced non-small cell lung cancer clinical trials published between 2000 and 2012: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer.* 2019;10(4):904–8.
 182. Wild C, Grössmann N, Bonanno P V., Bucsics A, Furst J, Garuoliene K, et al. Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2134-2136.
 183. Del Paggio JC. Toxicity adjustment in the ESMO-MCBS: A gestalt approach? *Ann Oncol.* 2018;29(2):520–1.
 184. Emprechtlinger R, Grössmann N, Wild C. ESMO-MCBS v1.1: Statistical and patient-relevant shortcomings. *Ann Oncol.* 2018;29(4):1070–1.
 185. Giuliani J, Remo A, Bonetti A. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) applied to pivotal phase III randomized-controlled trials of tyrosine kinase inhibitors in first-line for advanced non-small cell lung cancer with activating epiderm. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017;17(1):5–8.
 186. Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Feldhamer I, Birnbaum Y, Cherny NI. The ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for novel oncology drugs: correspondence with three years of reimbursement decisions in Israel. 2017;18(1):119–22.
 187. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials - An economic evaluation context: Methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):387–402.
 188. Jönsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Heal.* 2014;17(6):707–13.

189. Isbary G, Staab TR, Amelung VE, Dintzis CM, Iking-Konert C, Nesurini SM, et al. Effect of Crossover in Oncology Clinical Trials on Evidence Levels in Early Benefit Assessment in Germany. *Value Heal.* 2018;21(6):698–706.
190. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching [Internet]. 2014 [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: www.nicedsu.org.uk
191. European Medicines Agency. Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials [Internet]. 2019 [citado el 9 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials#current-version-section>
192. Prasad V, Grady C. The misguided ethics of crossover trials. *Contemp Clin Trials.* 2014;37(2):167–9.
193. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121–8.
194. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1978–84.
195. Sullivan TR, Latimer NR, Gray J, Sorich MJ, Salter AB, Karnon J. Adjusting for Treatment Switching in Oncology Trials: A Systematic Review and Recommendations for Reporting. *Value Heal.* 2020;23(3):388–96.
196. Hwang T, Ross J, Vokinger K, Kesselheim A. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3434.
197. Thomas R, Chalkidou K. Cost–effectiveness analysis. In: Cylus J, Papanicolas I,

- Smith PC, editors. Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management [Internet]. Health Policy Series. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2016 [citado el 11 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436886/>
198. Parkinson B, Sermet C, Clement F, Crausaz S, Godman B, Garner S, et al. Disinvestment and Value-Based Purchasing Strategies for Pharmaceuticals: An International Review. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(9):905–24.
 199. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2015;18(2):161–72.
 200. Sculpher M. Clinical trials provide essential evidence, but rarely offer a vehicle for cost-effectiveness analysis. *Value Heal*. 2015;18(2):141–2.
 201. Lu ZK, Xiong X, Lee T, Wu J, Yuan J, Jiang B. Big Data and Real-World Data based Cost-Effectiveness Studies and Decision-making Models: A Systematic Review and Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 19;12:2442.
 202. Bowrin K, Briere JB, Levy P, Millier A, Clay E, Toumi M. Cost-effectiveness analyses using real-world data: an overview of the literature. *J Med Econ*. 2019;22(6):545–53.
 203. Aguilar-Serra J, Gimeno-Ballester V, Pastor-Clerigues A, Milara J, Marti-Bonmati E, Trigo-Vicente C, et al. Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. 2019;8(11):853–63.
 204. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–603.
 205. Sabater Cabrera E, Puente J, Oyagüez I, García-Campelo R, Reguart N, Rodriguez D, et al. Cost-Effectiveness of Sequential Treatment Containing Crizotinib for Non

- Small Cell Lung Cancer (ALK+) Patients. *Value Heal.* 2017;20(9):A443–4.
206. Isla D, Massuti B, Azaro ML, Ruiz De Alda L, Gordo R, Ortega-Joaquín N, et al. Cost analysis of the management of brain metastases in patients with advanced ALK+ NSCLC: alectinib versus crizotinib. 2020;9(1):28–1758.
207. Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226196.
208. Ravasio R, Tiseo M, Pradelli L, Bellone M, Gervasi A, Coffani M. Cost-effectiveness analysis of alectinib versus crizotinib in first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer. 2019;6(1):1–11.
209. Ding H, Xin W, Tong Y, Sun J, Xu G, Ye Z, et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238536.
210. Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, et al. First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther.* 2021;38(5):2447–57.
211. Liu G, Kang S, Wang X, Shang F. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Status. *Front Oncol.* 2021;11:669195.
212. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MUH, 20/2019: Llamada a los promotores para que publiquen los resultados de sus ensayos clínicos [Internet]. 2019 [citado el 12 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/proyectosTramitacion/InvClinica/llamada-a-los-promotores-para-que-publiquen-los-resultados-de-sus-ensayos-clinicos/>
213. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 [Internet]. Online. Cochrane; 2022 [citado el 12 octubre 2022]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>

214. GebSKI V, Garès V, Gibbs E, Byth K. Data maturity and follow-up in time-to-event analyses. *Int J Epidemiol.* 2018;47(3):850–9.
215. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024537.
216. Shields GE, Elvidge J. Challenges in synthesising cost-effectiveness estimates. *Syst Rev.* 2020;9(1):1–7.
217. Guarga L, Nadal E, Espinàs JA, Roig M, Cabasés J. Burden of advanced Non-small Cell lung Cancer in the Catalan Health Service (CatSalut). *Rev Esp Econ Salud.* 2020;15(1):1–14.

11 ANEXOS

ANEXO I. Análisis estadístico de la relación entre las distintas variables analizadas con respecto a la mediana de SG.

Variable	Categorías			Total	P-valor y test
Histología	Ambas (N=31)	Escamosa (N=7)	No escamosa (N=28)	N=66	
Mediana SG					0.005
Sin datos	3	1	8	12	Test de Kruskal-Wallis
Media (DE)	14,946 (6,155)	13,580 (3,116)	24,505 (12,965)	18,358 (10,272)	
Mediana	14,500	13,900	19,400	16,200	
Rango	3,700 - 30,000	8,400 - 17,100	11,700 - 59,800	3,700 - 59,800	
Periodo de publicación	2010-2014 (N=25)	2015-2020 (N=41)		N=66	
Mediana SG					0.588
Sin datos	0	12		12	Prueba t para muestras independientes
Media (DE)	17,540 (12,523)	19,089 (7,915)		18,358 (10,272)	
Mediana	13,900	17,850		16,200	
Rango	3,700 - 59,800	8,400 - 38,600		3,700 - 59,800	
Financiación comercial	no (N=8)	sí (N=57)		N=65	
Mediana SG					0.603
Sin datos	0	12		12	Contraste de Mann- Whitney- Wilcoxon
Media (DE)	17,850 (10,336)	18,709 (10,346)		18,577 (10,247)	
Mediana	13,750	16,450		16,200	
Rango	8,400 - 34,900	3,700 - 59,800		3,700 - 59,800	
ECOG PS máximo	<2 (N=42)	≥2 (N=24)		N=66	
Mediana SG					0.750
Sin datos	6	6		12	Contraste de Mann- Whitney- Wilcoxon
Media (DE)	17,974 (9,165)	19,106 (12,405)		18,358 (10,272)	
Mediana	15,200	17,850		16,200	
Rango	8,500 - 47,000	3,700 - 59,800		3,700 - 59,800	
Estadio CPNM	IV (N=13)	IIIB/IV (N=53)		N=66	
Mediana SG					0.693
Sin datos	2	10		12	Contraste de Mann- Whitney- Wilcoxon
Media (DE)	17,664 (5,860)	18,540 (11,193)		18,358 (10,272)	
Mediana	17,100	15,050		16,200	
Rango	10,900 - 30,000	3,700 - 59,800		3,700 - 59,800	

Enmascaramiento	doble ciego (N=16)	abierto (N=50)		N=66	
Mediana SG					0.191
Sin datos	3	9		12	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	15,208 (8,339)	19,280 (10,687)		18,358 (10,272)	
Mediana	13,450	16,700		16,200	
Rango	3,700 - 38,600	7,000 - 59,800		3,700 - 59,800	
Comité independiente (variable principal)	no (N=42)	sí (N=24)		N=66	
Mediana SG					0.002
Sin datos	5	7		12	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	15,332 (6,774)	25,356 (13,449)		18,358 (10,272)	
Mediana	14,200	21,200		16,200	
Rango	3,700 - 34,900	9,690 - 59,800		3,700 - 59,800	
Crossover permitido	no (N=47)	sí (N=18)		N=65	
Mediana SG					< 0.001
Sin datos	8	4		12	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	15,323 (7,704)	26,985 (12,470)		18,238 (10,335)	
Mediana	13,900	23,100		15,650	
Rango	3,700 - 47,000	12,000 - 59,800		3,700 - 59,800	
Presencia de platino	no (N=31)	sí (N=35)		N=66	
Mediana SG					< 0.001
Sin datos	6	6		12	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	23,868 (12,517)	13,439 (3,278)		18,358 (10,272)	
Mediana	22,800	12,950		16,200	
Rango	3,700 - 59,800	8,400 - 19,600		3,700 - 59,800	
Necesario expresar biomarcador	no (N=22)	sí (N=24)		N=46	
Mediana SG					< 0.001
Sin datos	4	6		10	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	14,164 (5,344)	28,006 (11,523)		21,283 (11,362)	
Mediana	13,000	23,850		19,000	
Rango	3,700 - 27,900	16,300 - 59,800		3,700 - 59,800	
Análisis ITT	no (N=15)	sí (N=51)		N=66	
Mediana SG					0.975
Sin datos	2	10		12	Contraste de Mann-Whitney-Wilcoxon
Media (DE)	16,992 (7,010)	18,802 (11,169)		18,358 (10,272)	
Mediana	16,300	14,900		16,200	
Rango	7,000 - 34,900	3,700 - 59,800		3,700 - 59,800	

Score ESMO-MCBS v1.1	<4 (N=28)	≥4 (N=17)		N=45	
Mediana SG					0.309
Sin datos	6	4		10	Prueba t para muestras independientes
Media (DE)	20,150 (10,007)	24,183 (12,333)		21,574 (10,874)	
Mediana	16,900	20,100		18,450	
Rango	10,000 - 47,000	13,600 - 59,800		10,000 - 59,800	
Conclusión de los autores	Negativa (N=16)	Positiva (N=50)		N=66	
Mediana SG					0.045
Sin datos	1	11		12	Prueba t para muestras independientes
Media (DE)	13,879 (8,358)	20,126 (10,513)		18,358 (10,272)	
Mediana	11,700	17,100		16,200	
Rango	3,700 - 34,900	8,400 - 59,800		3,700 - 59,800	
Significación para la variable SLP	no (N=18)	sí (N=43)		N=61	
Mediana SG					0.017
Sin datos	1	10		11	Prueba t para muestras independientes
Media (DE)	13,935 (5,228)	21,297 (11,604)		18,743 (10,422)	
Mediana	12,900	18,800		16,300	
Rango	8,500 - 27,900	3,700 - 59,800		3,700 - 59,800	

La significación estadística se alcanzó para p-valores <0.05 (se muestran en negrita). DE: desviación estándar.

*ANEXO II. Precios (PVP+IVA, en euros) de las especialidades farmacéuticas genéricas investigadas en los
EECC seleccionados para la evaluación económica.*

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2022
Cisplatino												
EFG 10 mg (1ud)				3,48	3,48	3,48	3,48	3,48	3,48	3,48	3,48	3,48
EFG 50 mg (1ud)				17,44	17,44	17,44	17,44	17,44	17,44	17,44	17,44	17,44
EFG 100 mg (1ud)	54,58	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87	34,87
EFG 10, 50 y 100 mg (euros/mg)	0,55	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Gemcitabina												
EFG 200 mg		16,45	16,45	16,45	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
EFG 200 mg (euros/mg)		0,08	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
EFG 1 g (1 ud)		78,71	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22	68,22
EFG 1 g (euros/mg)		0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
EFG 2 g (1 ud)	167,61	167,61	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44	136,44
EFG 2 g euros/mg	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Vinorelbina												
EFG 50 mg (1 ud)	70,25	70,25	21,34	21,34	49,17	49,17	49,17	49,17	49,17	49,17	49,17	49,17
EFG 50 mg (euros/mg)	1,41	1,41	0,43	0,43	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Docetaxel												
EFG 20 mg (1 ud)				68,64	68,64	68,64	68,64	68,64	68,64	68,64	68,64	68,64
EFG 20 mg (euros/mg)				3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43
EFG 80 mg (1ud)	604,43	604,43	604,43	230,66	230,66	230,66	230,66	230,66	230,66	230,66	230,66	230,66
EFG 80 mg (euros/mg)	7,56	7,56	7,56	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88
EFG 160 mg (1 ud)			418,78	418,78	418,78	418,78	418,78	418,78	418,78	418,78	418,78	418,78
EFG 160 mg euros/mg			2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62
Carboplatino												
EFG 150 mg	52,5	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78	35,78
EFG 150 mg (euros/mg)	0,35	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
EFG 450 mg	157,50	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34	107,34
EFG 450 mg (euros/mg)	0,35	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
EFG 600mg (1ud)	207,62	143,16	143,12	143,12	143,12	143,12	143,09	143,09	143,09	143,09	143,09	143,09
EFG 600mg (euros/mg)	0,35	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Paclitaxel												
EFG 30 mg (1 ud)	87,11	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30	61,30
EFG 30 mg (euros/mg)	2,90	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04
EFG 100 mg (1ud)		183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87	183,87
EFG 100 mg (1ud) (euros/mg)		1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84
EFG 150 mg (1 ud)	343,10	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94	251,94
EFG 150 mg (euros/mg)	2,29	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68
EFG 300 mg	631,08	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32	461,32
EFG 300 mg (euros/mg)	2,10	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54
Erlotinib												
EFG 25 mg (30 comp)	541,08	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	546,28	177,75
EFG 25 mg (30 comp) (euros/mg)	0,72	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,24
EFG 100 mg (30 comp)	1774,21	1774,81	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	1784,61	500,15
EFG 100 mg (30 comp) (euros/mg)	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,17
EFG 150 mg (30 comp)	2174,94	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	630,15
EFG 150 mg (30 comp) (euros/mg)	0,48	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,14
Gefitinib												
EFG 250 mg (30 comp)	2174,94	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	2185,34	1334,47	1334,47	390,95
EFG 250 mg (30 comp) (euros/mg)	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,18	0,18	0,05
Bevacizumab												
EFG 100 mg			408,32	408,32	408,32	408,32	408,32	408,32	408,32	408,32	408,32	348,00
EFG 100 mg (euros/mg)			4,08	4,08	4,08	4,08	4,08	4,08	4,08	4,08	4,08	3,48
EFG 400 mg	1371,55	1371,85	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1381,95	1143,59
EFG 400 mg (euros/mg)	3,43	3,43	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	2,86
Pemetrexed												
EFG 100 mg (1 ud)	297,35	297,35	297,35	302,55	302,55	302,55	302,55	302,55	302,55	302,55	302,55	186,27
EFG 100 mg (euros/mg)	2,97	2,97	2,97	3,03	3,03	3,03	3,03	3,03	3,03	3,03	3,03	1,86
EFG 500 mg (1 ud)	1295,75	1295,75	1295,75	1306,15	1306,15	1306,15	1306,15	1306,15	1306,15	1306,15	1306,15	750,59
EFG 500 mg (euros/mg)	2,59	2,59	2,59	2,61	2,61	2,61	2,61	2,61	2,61	2,61	2,61	1,50

Fuente de los datos: MEDIMECUM® correspondiente a cada año reseñado.

ANEXO III. Precios (PVP+IVA, en euros) de los medicamentos innovadores investigados en los EECC seleccionados para la evaluación económica.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2022
Afatinib												
Giotrif 20 mg (30 comp)						2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53
Giotrif 20 mg (euros/mg)						3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41
Giotrif 30 mg (30 comp)						2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53
Giotrif 30 mg (euros/mg)						2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27
Giotrif 40 mg (30 comp)						2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53	2043,53
Giotrif 40 mg (euros/mg)						1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70
Crizotinib												
Xalkori 200 mg (60 comp)					5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55
Xalkori 200 mg (euros/mg)					0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
Xalkori 250 mg (60 comp)					5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55	5497,55
Xalkori 250 mg (euros/mg)					0,37	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37
Pembrolizumab												
Keytruda 100 mg (1 ud)							3766,79	3766,79	3766,79	3766,79	3766,79	3766,79
Keytruda 100 mg (euros/mg)							37,67	37,67	37,67	37,67	37,67	37,67
Dacomitinib												
Vizimpro 15 mg (30 comp)											2866,15	2866,15
Vizimpro 15 mg (euros/mg)											6,37	6,37
Vizimpro 30 mg (30 comp)											2866,15	2866,15
Vizimpro 30 mg (euros/mg)											3,18	3,18
Vizimpro 45 mg (30 comp)											2866,15	2866,15
Vizimpro 45 mg (euros/mg)											2,12	2,12
Ceritinib												
Zykadia 150 mg (150 caps)										5804,56	5804,56	5804,56
Zykadia 150 mg (euros/mg)										0,26	0,26	0,26
Atezolizumab												
Tecentriq 1200 mg (1 vial)											4726,45	4726,45
Tecentriq 1200 mg (euros/mg)											3,94	3,94
Tecentriq 840 mg (1 vial)											3325,96	3325,96
Tecentriq 840 mg (euros/mg)											3,96	3,96
Nivolumab												
Opdivo 40 mg (1 vial)							650,95	650,95	650,95	650,95	650,95	650,95
Opdivo 40 mg (euros/mg)							16,27	16,27	16,27	16,27	16,27	16,27
Opdivo 100 mg (1 vial)							1540,15	1540,15	1540,15	1540,15	1540,15	1540,15
Opdivo 100 mg (euros/mg)							15,40	15,40	15,40	15,40	15,40	15,40
Ipilimumab												
Yervoy 50 mg (1 vial)											4478,15	4478,15
Yervoy 50 mg (euros/mg)											89,56	89,56
Yervoy 200 mg (1 vial)											17738,15	17738,15
Yervoy 200 mg (euros/mg)											88,69	88,69
Alectinib												
Alecensa 150 mg (224 caps)										5897,06	5897,06	5897,06
Alecensa 150 mg (euros/mg)										0,18	0,18	0,18
Brigatinib												
Alunbrig 30 mg (28 comp)											1517,88	1517,88
Alunbrig 30 mg (euros/mg)											1,81	1,81
Alunbrig 90 mg (28 comp)											4437,34	4437,34
Alunbrig 90 mg (euros/mg)											1,76	1,76
Alunbrig 180 mg (28 comp)											5897,06	5897,06
Alunbrig 180 mg (euros/mg)											1,17	1,17
Osimertinib												
Tagrisso 40 mg (30 comp)										6367,83	6367,83	6367,83
Tagrisso 40 mg (euros/mg)										5,31	5,31	5,31
Tagrisso 80 mg (30 comp)										6367,83	6367,83	6367,83
Tagrisso 80 mg (euros/mg)										2,65	2,65	2,65

Fuente de los datos: MEDIMECUM® correspondiente a cada año reseñado.

ANEXO IV. Listado de referencias bibliográficas de los EECC incluidos, así como de las publicaciones resultantes de la búsqueda manual en PubMed®.

1. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5240–6.
2. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2009;21(3):540–7.
3. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):521–9.
4. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):911–7.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380–8.
6. Kosmidis PA, Fountzilas G, Eleftheraki AG, Kalofonos HP, Pentheroudakis G, Skarlos D, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol.* 2011;22(4):827–34.
7. Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, Lee DH, Wang J, Ganju V, et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1907–14.
8. Lee SM, Khan I, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skailes G, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): A double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1161–70.
9. Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, Von Pawel J, Eisen T, Bennouna J, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3084–92.
10. Fløtten, Grønberg BH, Bremnes R, Amundsen T, Sundstrøm S, Rolke H, et al. Vinorelbine and gemcitabine vs vinorelbine and carboplatin as first-line treatment of advanced NSCLC. A phase III randomised controlled trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2012;107(3):442–7.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–46.
12. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et

- al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2055–62.
13. Scagliotti G V., Vynnychenko I, Park K, Ichinose Y, Kubota K, Blackhall F, et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2829–36.
14. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3516–24.
15. Berghmans T, Lafitte JJ, Scherpereel A, Paesmans M, Lecomte J, Marco VG, et al. An ELCWP phase III trial comparing ifosfamide and cisplatin regimens in advanced NSCLC. *Anticancer Res*. 2013;33(12):5477–82.
16. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB o. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4349–57.
17. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3926–34.
18. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Tur NF, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3004–11.
19. 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.
20. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): A randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):777–86.
21. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327–34.
22. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–77.
23. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1236–44.
24. Yang JCH, Kang JH, Mok T, Ahn MJ, Srimuninnimit V, Lin CC, et al. First-line pemetrexed

plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: A randomised, phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2219–30.

25. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213–22.

26. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26(9):1877–83.

27. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1883–9.

28. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: Randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(1):134–42.

29. Thatcher N, Hirsch FR, Luft A V., Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):763–74.

30. Zhao H, Fan Y, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, et al. Final overall survival results from a Phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):655–64.

31. Shukuya T, Yamanaka T, Seto T, Daga H, Goto K, Saka H, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1630–8.

32. Kubota K, Sakai H, Katakami N, Nishio M, Inoue A, Okamoto H, et al. A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1401–8.

33. Chang J, Liu Y, Han B, Zhou C, Bai C, Li J. *Pseudomonas aeruginosa* preparation plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter, double-blind phase III study. *Med Oncol*. 2015;32(5):1–7.

34. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, et al. Cisplatin/pemetrexed followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin/paclitaxel/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in advanced nonsquamous lung cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE phase III randomized trial. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(4):262–73.

35. Cicenas S, Geater SL, Petrov P, Hotko Y, Hooper G, Xia F, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who

have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer*. 2016;102(2016):30–7.

36. Reck M, Socinski MA, Luft A, Szczesna A, Dediu M, Ramlau R, et al. The effect of necitumumab in combination with gemcitabine plus cisplatin on tolerability and on quality of life: Results from the phase 3 SQUIRE trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11(6):808–18.

37. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454–66.

38. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–29.

39. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568–74.

40. Ferry D, Billingham L, Jarrett H, Dunlop D, Woll PJ, Nicolson M, et al. Carboplatin versus two doses of cisplatin in combination with gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results from a British Thoracic Oncology Group randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2017;83(2017):302–12.

41. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307–16.

42. Ouyang X, Shi M, Jie F, Bai Y, Shen P, Yu Z, et al. Phase III study of dulanermin (recombinant human tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand) combined with vinorelbine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2018;36(2):315–22.

43. Herbst RS, Redman MW, Kim ES, Semrad TJ, Bazhenova L, Masters G, et al. Cetuximab plus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab versus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in advanced NSCLC (SWOG S0819): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):101–14.

44. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–92.

45. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–301.

46. Lu S, Chen Z, Hu C, Zhang J, Chen Y, Song Y, et al. Nedaplatin Plus Docetaxel Versus Cisplatin Plus Docetaxel as First-Line Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung — A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1743–9.

47. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–31.

48. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall

survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1978–84.

49. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924–37.

50. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):625–35.

51. 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.

52. Patil V, Noronha V, Joshi A, Chougule A, Kannan S, Bhattacharjee A, et al. Phase III Non-inferiority Study Evaluating Efficacy and Safety of Low Dose Gemcitabine Compared to Standard Dose Gemcitabine With Platinum in Advanced Squamous Lung Cancer. *EClinicalMedicine*. 2019;9:19–25.

53. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;138:79–87.

54. 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.

55. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018–29.

56. Yoh K, Atagi S, Reck M, Garon EB, Ponce Aix S, Moro-Sibilot D, et al. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1667–75.

57. Tanaka K, Morita S, Ando M, Yokoyama T, Nakamura A, Yoshioka H, et al. A randomized phase 3 study of maintenance therapy with S-1 plus best supportive care versus best supportive care after induction therapy with carboplatin plus S-1 for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG7512L). *Cancer*. 2020;126(16):3648–56.

58. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–603.

59. Yang Y, Wang Z, Fang J, Yu Q, Han B, Cang S, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pProgram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1636–46.

60. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, et

al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1351–60.

61. Seto T, Azuma K, Yamanaka T, Sugawara S, Yoshioka H, Wakuda K, et al. Randomized phase III study of continuation maintenance bevacizumab with or without pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: Compass (WJOG5610L). *J Clin Oncol*. 2020;38(8):793–803.

62. 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.

63. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC . *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.

64. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):115–23.

65. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):124–36.

66. Spigel DR, Patel JD, Reynolds CH, Garon EB, Hermann RC, Govindan R, et al. Quality of life analyses from the randomized, open-label, Phase III pointbreak study of pemetrexed-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance pemetrexed-bevacizumab versus paclitaxel-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in pati. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):353–9.

67. Rittmeyer A, Gorbunova V, Vikström A, Scherpereel A, Kim JH, Ahn MJ, et al. Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab-plus-pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). *J Thorac Oncol*. 2013;8(11):1409–16.

68. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1044–52.

69. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):271–80.

70. Pujol JL, Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, et al. Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase III Study (PARAMOUNT): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately after Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamou. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(6):418–25.

71. Yang JCH, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O’Byrne KJ, Mok TSK, et al. Symptom control and quality of life in lux-lung 3: A phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3342–50.

72. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–8.
73. Kato T, Seto T, Nishio M, Goto K, Yamamoto N, Okamoto I, et al. Erlotinib Plus Bevacizumab Phase II Study in Patients with Advanced Non-small-Cell Lung Cancer (JO25567): Updated Safety Results. *Drug Saf*. 2018;41(2):229–37.
74. Boye M, Wang X, Srimuninnimit V, Kang JH, Tsai CM, Orlando M, et al. First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-cell Lung Cancer: Quality of Life Results from a Rand. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(2):150–60.
75. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040–51.
76. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–69.
77. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247–55.
78. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26(9):1877–83.
79. Zhao H, Fan Y, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, et al. Final overall survival results from a Phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):655–64.
80. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC . *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.
81. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–603.
82. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung. *Ann Oncol*. 2020;31(12):41–50.
83. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative

recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1978–84.

84. Yang JCH, Srimuninnimit V, Ahn MJ, Lin CC, Kim SW, Tsai CM, et al. First-Line Pemetrexed plus Cisplatin followed by Gefitinib Maintenance Therapy versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Final Overall Survival Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Thorac Oncol*. 2016;11(3):370–9.

85. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141–51.

86. Pujol JL, Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, et al. Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase III Study (PARAMOUNT): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately after Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(6):418–25.

87. Rittmeyer A, Gorbunova V, Vikström A, Scherpereel A, Kim JH, Ahn MJ, et al. Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab-plus-pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). *J Thorac Oncol*. 2013;8(11):1409–16.

88. 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.

89. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244–50.

ANEXO V. Publicación asociada a la tesis (manuscrito).

Analyzing the clinical benefit of newer therapies for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: application of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1

Ricardo García-Fumero^a, Cristina Fernández-López^{a,b,*}, Miguel Ángel Calleja-Hernández^{a,c}, José Expósito-Hernández^{a,d}

^aUniversity of Granada, Granada, Spain

^bDepartment of Pharmacy, Catalan Institute of Oncology, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^cDepartment of Pharmacy, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain

^dDepartment of Oncology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

*Corresponding author at: Department of Pharmacy, Catalan Institute of Oncology, Gran Via de l'Hospitalet 199-203, L'Hospitalet de Llobregat 08908, Barcelona, Spain.

E-mail address: crisrina.fernandezl@iconcologia.net (C. Fernández-López)

Word count: 3,000

Funding: this research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure of interest: The authors report no conflicts of interest.

Analyzing the clinical benefit of newer therapies for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: application of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1

Abstract

Background: Despite newer therapies, advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) continues to be the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Deficits in the design and methods of randomized controlled trials (RCTs) may contribute to reducing the clinical benefit of therapies in oncology. To prioritize treatments based on efficacy results and toxicity data, the *European Society for Medical Oncology* (ESMO) has developed the Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS). The objective of this study was to apply the ESMO-MCBS v1.1 to a cohort of RCTs on therapies for advanced or metastatic NSCLC.

Material and methods: Phase III and pivotal phase II trials, published between 2013 and 2018, investigating drug therapies for advanced NSCLC were included. *PubMed* was specifically searched for efficacy/toxicity updates. Treatments were graded 5 to 1 on the ESMO-MCBS v1.1, using the lower limit of the 95% confidence interval of the hazard ratio (HR), where scores 5 and 4 represent a substantial clinical benefit. Additionally, scores using the point estimate HR were generated, for comparison. Discrepancies between our grade estimations and the ones published on the ESMO website, as scorecards, were identified.

Results: ESMO-MCBS scores were calculated for 42 positive clinical trials. 54.8% met the ESMO-MCBS thresholds for clinically meaningful benefit (final grade of 4 or 5). That percentage decreased to 40.5% when considering the point estimate of the

HR. 50.0% of the trials had no published scorecard on the ESMO website and discrepancies affected 11 (26.2%) studies.

Conclusion: Almost half of the RCTs showing a statistically significant result favoring the experimental arm, failed to demonstrate a substantial clinical benefit according to the ESMO framework.

Keywords: ESMO-MCBS; non-small-cell lung cancer; advanced or metastatic; clinical benefit; scorecard

Introduction

Globally, lung cancer represents the first cause of cancer deaths accounting for 18.4% of the total estimated number of deaths in 2018 [1]. About 84% of lung cancers are diagnosed at an advanced stage with an estimated 5-year survival rate of 6% [2], more than 80% of diagnosed patients corresponding to non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Randomized controlled trials (RCTs) have led to many important therapeutic advances in oncology. Newer therapies like targeted agents and immunotherapy are allowing patients with advanced NSCLC to live longer than ever before, however, this 5-year survival rate for advanced or metastatic NSCLC continues to be very distant from the 57% estimated for localized NSCLC [2].

Thus, there is growing concern about the magnitude of benefit from new treatments in oncology, as too many RCTs could be at high risk of bias due to deficits in their design and methods [3–5]. Furthermore, the trends in anticancer drug costs are compromising access to these drugs that are *already unaffordable in some countries* [6]. For all these reasons, the value of the drug, that is the relation between its benefit and its cost, is an increasingly important issue to address for a high-quality cancer care [7].

In light of this emerging concern, both the *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [8,9] and the *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [10,11] have developed scales to provide a framework to assess the clinical benefit of new cancer therapies. The ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) ranks the clinical benefit in a structured manner, by taking into account reported outcomes in terms of

longer survival (progression free survival (PFS), overall survival (OS)) and better survival (quality of life (QoL), toxicity). Furthermore, what is also important, the ESMO-MCBS seems to be very reliable in advanced or metastatic diseases throughout all treatment settings in daily practice [12].

The primary objective of this study is to assess the clinical benefit of new therapies studied for advanced or metastatic NSCLC by applying the ESMO-MCBS v1.1 to a cohort of RCTs published between 2013 and 2018. Additionally, we evaluate the reproducibility of the scale in this palliative setting by comparison with the corresponding ESMO-MCBS scorecards.

Methods

Search strategy and study selection criteria

A structured search was conducted to identify phase III and pivotal phase II RCTs published between 2013 and 2018 on chemotherapy, targeted therapies, or immunotherapy agents for patients with advanced NSCLC. MEDLINE (accessed via Ovid SP) and EMBASE (Ovid SP) were consulted using the following search terms: non-small cell lung, cancer OR carcinoma, humans, advanced OR metastatic, drug therapy, randomized controlled trials, phase II AND phase III.

The inclusion criterion was the comparison of at least two arms of drug therapies in patients with advanced NSCLC. To a lesser extent, single-arm phase II trials were included if they were pivotal, that is key studies aimed to demonstrate the efficacy and safety of a new drug to obtain its marketing approval by regulatory authorities. We also considered those RCTs comparing different dosage regimens of the same

agent or combination of agents. For trials with two or more experimental arms, the arm selected for evaluation in this review was the one which obtained the best primary endpoint result. When different publications of the same RCT (including further data on survival or quality of life) were available within our period of study, the latest data were considered. *PubMed* was additionally searched particularly for publication of survival updates or quality of life assessments specified within the original study.

Exclusion criteria were: other than stages IIIB or IV NSCLC studies; exploratory (non-pivotal) phase I/II trials; not pre-planned subgroup analyses; any intervention study not including drug therapies; non-randomized and non-pivotal clinical trials; meta-analyses or reviews reporting data from multiple RCTs; prematurely stopped RCTs due to futility or unacceptable toxicity and studies in a language other than English. Selected trials were scrutinized to identify potential duplication or overlap.

Data extraction and management

Two investigators (RGF and CFL) independently reviewed all abstracts applying the exclusion criteria and extracted data from the eligible studies. A data abstraction form was developed to record details regarding study design, endpoints (including response rates, PFS, OS, QoL and toxicity), and conclusions. Disagreements were discussed between both investigators to reach a consensus.

ESMO-MCBS scoring

The ESMO-MCBS v1.1 was applied to the selected RCTs that demonstrated either a statistically significant result for the primary outcome or a conclusion that supported

non-inferiority, as the ESMO-MCBS v1.1 states [9]. For the noncurative setting reviewed there are two forms (2a and 2b) available that consider the absolute gain in the predefined primary and secondary endpoints and the lower limit of the 95% confidence interval (CI) of the corresponding hazard ratio (HR). For non-inferiority trials, the form 2c was developed and considers QoL/toxicity data for assigning the score. Another form (form 3) is available for the scoring of single-arm studies. The preliminary score was adjusted according to different ESMO stipulations on toxicity, QoL, long-term survival data, etc. Palliative treatments were eventually graded 5 to 1, where scores 5 and 4 represent a substantial clinical benefit.

As proposed in the ESMO framework [9], the lower limit of the 95% CI of the HR was used to assign the preliminary ESMO-MCBS grade. Additionally, we generated the scores using the point estimate HR for comparison. Subsequently, the preliminary score was upgraded or downgraded, where required, according to the adjustments included in the ESMO-MCBS v1.1 forms [9]. For scoring of single-arm pivotal phase II studies, we employed the form 3 which does not consider the HR values but the median PFS, ORR and duration of response rates.

At the same time, to evaluate the ESMO-MCBS daily practicability and reproducibility we compared our grade estimations with those published scores available on the ESMO website as ESMO-MCBS scorecards (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>). Not only discrepancies in the final grade value but also those in the application of the MCBS in terms of form utilization, analyzed studies, and adjustments were detected.

Statistical analysis

Data were collected in an Excel file designed for this review, and imported into SPSS 19.0 (IBM, Chicago, IL) for statistical analysis. Given the non-parametric distribution of medians, a bivariate analysis using the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests was conducted to evaluate how the ESMO-MCBS v1.1 scores were influenced by median OS and median PFS. Substantial benefit scores of 4 to 5 versus scores 1 to 3 were analyzed. Results were considered significant at P value < 0.05 .

Results

As shown in Figure 1 [*Figure 1 near here*], the structured search resulted in 775 studies but only 92 studies were selected after applying the study eligibility criteria. The 42 trials finally included were those in which the ESMO-MCBS v1.1 scoring could be performed (statistically significant result favoring the experimental arm) and involved a total of 21,051 patients with advanced NSCLC. Out of these studies, 25 (59.5%) investigated first-line therapies and 17 (40.5%) examined second or subsequent lines of therapy. Phase III trials comprised 37 (88.1%) of all the studies included. There was a single-arm, phase II clinical trial leading to registration of the examined drug, lorlatinib. The primary endpoint was PFS in 59.5% of trials and OS in 28.6%. QoL data were available for 29 of 42 (69.0%) included trials. Other characteristics are listed in Table 1. [*Table 1 near here*]

Final ESMO-MCBS grades given to the studies included were based on OS data (form 2a) in 45.2% (19/42) of the trials; on PFS differences (form 2b) in 42.9% (18/42); on the non-inferiority design of the studies (form 2c) in 9.5% (4/42); and based on ORR (form 3) in 2.4% (1/42) of the total. Detailed scoring and adjustments on ESMO-MCBS v1.1 application to our cohort is available in Table 2 and

Supplementary Table S1 (available online) for first-line setting studies and second and subsequent lines of therapy, respectively. **[Table 2 near here]**

Trials meeting the ESMO-MCBS threshold for a clinically meaningful benefit, attaining a final grade of 4 or 5, represented 54.8% (23/42) of the total. When considering the point estimate of the HR instead of the lower limit of its 95% CI, the percentage of the therapies that met that threshold decreased (40.5% vs 54.8%), as shown in Table 3. **[Table 3 near here]** Stratifying by final scores demonstrates that 7.1% of the cohort (3/42) reached a final score of 1; 9.5% (4/42) a score of 2 and 28.6% (12/42) a score of 3. Grade 4 was achieved by the studied treatment in 18 (42.9%) trials while grade 5 only by 5 (11.9%). However, not all the drugs that obtained such grades of significant benefit did eventually access the market; 4 experimental therapies (nedaplatin, S-1, rmhTNF, and anlotinib) corresponding to 5 trials did not undergo further research. Among the trials that achieved a score of 4 or 5, 3/23 (13.0%) corresponded to cytotoxic agents, 13/23 (56.5%) examined targeted therapies, and 7/23 (30.5%) evaluated immunotherapeutic drugs. Trials on monoclonal antibodies (bevacizumab, ramucirumab and necitumumab) did not reach this threshold. Furthermore, toxicity/QoL adjustments were needed in 20/23 (87.0%) of trials to achieve the ESMO threshold for substantial clinical benefit.

Median PFS and median OS were slightly higher for clinical trials achieving the ESMO threshold for significant clinical benefit (scores 4 to 5) than for those that did not (scores 1 to 3). However, no statistically significant differences were found in median PFS ($P = 0.734$) and median OS ($P = 0.849$) between both groups of trials.

When comparing our final ESMO-MCBS scores with the pertinent ESMO-MCBS scorecards available on the ESMO website, we found that 21/42 (50.0%) of the trials had no published scorecard; 15 of them on experimental therapies that had granted the market authorization by the *Food and Drug Administration* and/or the *European Medicines Agency*, and continue to be authorized for human use. Discrepancies affected a total of 11 (26.2%) studies for the following reasons: study selection for the ESMO-MCBS scoring (n = 8); toxicity and/or quality of life adjustment (n = 4); and cohort of patients contemplated for scoring (n = 1). However, final scores differed in value only in 4 of the 21 trials with published scorecards (9.5% of the total): *PROFILE 1014* on crizotinib, *J025567* on bevacizumab plus erlotinib, *KEYNOTE-024* on first-line pembrolizumab and *KEYNOTE-010* on second-line pembrolizumab 10 mg/Kg. Details on this comparison are summarized in Table 4.

[Table 4 near here]

Discussion

In the present study, we have applied the ESMO framework [9] to measure the magnitude of clinical benefit into which the results from phases II and III trials on drug therapy for advanced NSCLC are translated. Our cohort of 42 studies comprises diverse treatment options with palliative intent, from first-line to salvage therapies, published between 2013 and 2018.

Phase III studies represent 90.5% (38/42) of the total, leading to a higher quality of evidence in contrast to phase II design. The remaining four phase II trials included in our review examine therapies that granted a market authorization based on preliminary efficacy results. This tendency of accelerated authorization from

regulatory authorities may contribute to reducing the timeframe for new drugs to enter the market at the expense of clear evidence that they improve patients' OS or QoL, even in post-marketing studies [13].

The utilization of MCBS grading forms based on OS and those based on PFS is comparable (45.2% vs 42.9%, respectively). Our results reveal that despite the primary endpoint of the included studies was PFS in 59.5% of the total, only 42.9% of trials were evaluated with the form 2b. The remaining proportion (16.6%, 7 trials) was thus assessed as if their primary endpoint was OS instead, just as ESMO-MCBS states. An evaluation according to the form designed for OS (form 2a) is required by the ESMO framework when this outcome is presented as a secondary endpoint and shows an advantage. However, this scoring system might overestimate conclusions based on PFS findings in these clinical trials as they are statistically powered to only detect significant differences in PFS, not in OS. This trend toward the use of PFS as the primary endpoint in advanced NSCLC clinical trials has already been confirmed in a recent retrospective cohort study [14], where concerns about how clinical benefits are measured in this setting were also displayed.

To our knowledge, there is no other review on ESMO-MCBS v1.1 application conducted exclusively in advanced NSCLC. *Broekman et al.* [15] analyzed controversial therapeutic options in advanced-stage ovarian cancer. They could only apply the ESMO-MCB scale to 20% (11/55) of the studies included, in contrast to the 45% (42/92) in which we were able to apply the scale, but concluded that the ESMO threshold for clinical benefit should be considered when designing future clinical trials. *Del Paggio et al.* [16] reached the same conclusion when evaluating

226 RCTs published between 2011 and 2015 in different cancer types, including NSCLC. They could apply the ESMO-MCBS to 50% of their total cohort and also assessed the proportion of trials that met the ESMO-MCBS threshold for clinical benefit using both the lower limit of 95% CI of the HR and the point estimate. They found that the percentage of trials meeting that threshold was 31% and decreased by 6% when the point estimate was used [16]. In our cohort, 54.8% (23/42) of trials meet the threshold for meaningful benefit but the comparison with the point estimate HR scores also reduces that percentage, in this case to 40.5%, meaning a difference of 14.3%. These findings suggest that the ESMO-MCBS v1.1 could be somewhat permissive when using the lower limit of 95% CI of the HR instead of the point estimate HR.

An increasing debate has been emerging on the validity and reproducibility of the ESMO-MCBS v1.1 [17–19]; toxicity grade adjustments, for example, might be confusing. The ESMO-MCBS v1.1 only applies a toxicity penalty when the primary endpoint and thus ‘scoreable’ outcome is PFS, and only for high-grade adverse events that compromise global QoL. These apparent differences in toxicity penalties within each grading form constitute one of the unresolved criticisms of the ESMO-MCBS framework [17]. The opportunity exists for the ESMO-MCBS Working Group to consider the introduction of toxicity penalties in form 2a; based on OS findings.

As a result of the data below, discrepancies between scores were found to affect a notable proportion of our cohort (26.2%); however, most of the reasons for discrepancy do not lead to a different final ESMO-MCBS score. Differences in the

analyzed studies for scoring can be amended by updating the database, considerably reducing the discrepancy rate observed. Disparities in toxicity or QoL adjustments occur when evaluating pembrolizumab in two different trials. In KEYNOTE-024, no statistically significant differences are shown in QoL assessed by the validated questionnaire EQ-5D-3L visual analog scale (VAS), but two other scales are applied (QLQ-LC13 and QLQ-C30) and show an advantage, although the clinical significance of this advantage is not clear at all. In KEYNOTE-010, though adverse events grades 3 or higher differ between treatment arms, the statistical significance is not available within the publication, and the percentages include any adverse event of grade ≥ 3 but not only those affecting patients' daily well-being, as denoted in the ESMO-MCBS v1.1 forms. Further versions of ESMO-MCBS that address these limitations in evaluating toxicity profiles are highly expected and desirable.

Although a substantial percentage of discrepancies were found when our scores were compared with the corresponding ESMO scorecards, discrepancies in the value of final scores were minimum. Naturally, the ESMO-MCB scale adds a useful tool for categorizing and processing clinical trial data of the examined drugs. Combined with pharmaceutical costs, the ESMO framework may help clinicians and regulatory authorities to select the most valuable therapeutic option among those competing drugs developed for the same clinical entity [20,21]. Furthermore, it should be considered in the statistical design of future RCTs [15,17] to ensure reaching the thresholds of meaningful clinical benefit and the maximum validity of research data.

A major caveat is that solely 54.8% of all the evaluated clinical trials achieved the ESMO thresholds for meaningful clinical benefit despite the statistically significant

difference favoring the experimental arm they had shown. Thus, almost 1 out of 2 positive clinical trials is unable to demonstrate a substantial clinical benefit according to the ESMO framework. As mentioned above, only 5/42 (11.9%) of the clinical trials correspond to not commercialized drugs, leading to a high proportion of commercialized drugs that do not meet the ESMO-MCBS threshold for clinical benefit. Some authors have criticized this issue after evaluating market approvals for cancer drugs in recent periods of time [3,4,13].

One of the main limitations of reviews and meta-analyses is publication bias, a form of selection bias. However, we minimized it by applying an organized searching strategy where two researchers independently selected the studies conforming to predefined inclusion and exclusion criteria. To only assess new therapies that had shown enough efficacy and toxicity data, we discarded phase I and non-pivotal phase II RCTs. Thus, the RCTs included mainly represent commercialized drugs used in daily clinical practice.

Some other limitations might have affected our results. For example, we could not evaluate the effect of permitted cross-over on the OS rates in such studies, which might influence the final ESMO-MCBS grade and lead to suboptimal decisions [22]. Besides, the limited toxicity data available within a publication of a clinical trial prevent from properly adjusting the preliminary grades. In other cases, the lack of QoL estimations results in a less accurate evaluation of the magnitude of clinical benefit, as adjustments related to QoL data cannot be contemplated. We consider that no measure could be taken to minimize these sources of bias.

In conclusion, a great proportion of clinical trials, mostly on commercialized drugs, did not meet the ESMO thresholds for meaningful clinical benefit in our study. Despite the ESMO-MCBS v1.1 constitutes a useful and reproducible instrument for assessing the clinical benefit of drugs for advanced NSCLC, a more detailed approach to toxicity penalties that accounts for those persistent, low-grade adverse events is required, as well as an adapted scoring for those studies based on PFS, ensuring that the limitations of PFS, as a surrogate for improved OS, are duly expressed in the final scores.

Figure legends

Figure 1. Flow diagram depicting the trial selection process for the review. RCT = randomized controlled trial; ESMO-MCBS = ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale.

Acknowledgments

This article is part of the Doctoral Thesis of Ricardo García Fumero, within the Doctoral Program in Pharmacy of the University of Granada (UGR), Spain.

Data availability statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.

- [2] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Am Cancer Soc. 2020:1–52.
- [3] Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ*. 2019;366.
- [4] Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V. Limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1108–15.
- [5] Hwang T, Ross J, Vokinger K, Kesselheim A. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3434.
- [6] Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: Origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:381–90.
- [7] Goulart BHL. Value: The Next Frontier in Cancer Care. *Oncologist*. 2016;21:651–3.
- [8] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26:1547–73.

- [9] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28:2340–66.
- [10] Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol*. 2015;33:2563–77.
- [11] Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol*. 2016;34:2925–33.
- [12] Kiewewetter B, Raderer M, Steger GG, et al. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale in daily practice: a single institution, real-life experience at the Medical University of Vienna. *ESMO Open*. 2016;1(4):e000066.
- [13] Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
- [14] Fernández-López C, Calleja-Hernández MÁ, Balbino JE, et al. Trends in endpoint selection and result interpretation in advanced non-small cell lung cancer clinical trials published between 2000 and 2012: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer*. 2019;10:904–8.
- [15] Broekman KE, Jalving M, van Tinteren H, et al. Clinical benefit of controversial first line systemic therapies for advanced stage ovarian cancer –

- ESMO-MCBS scores. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:233–42.
- [16] Del Paggio JC, Azariah B, Sullivan R, et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? *Ann Oncol.* 2017;28:157–62.
- [17] Del Paggio JC. Toxicity adjustment in the ESMO-MCBS: A gestalt approach? *Ann Oncol.* 2018;29:520–1.
- [18] Wild C, Grössmann N, Bonanno PV, et al. Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA. *Ann Oncol.* 2016;27:2134–6.
- [19] Emprechtinger R, Grössmann N, Wild C. ESMO-MCBS v1.1: Statistical and patient-relevant shortcomings. *Ann Oncol.* 2018;29:1070–1.
- [20] Giuliani J, Remo A, Bonetti A. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) applied to pivotal phase III randomized-controlled trials of tyrosine kinase inhibitors in first-line for advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017;17(1):5-8.
- [21] Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Feldhamer I, et al. The ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for novel oncology drugs: correspondence with three years of reimbursement decisions in Israel. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(1):119-122.[22] Jönsson L, Sandin R, Ekman M, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Heal.* 2014;17:707–13.

Table 1. Characteristics of the 42 clinical trials included.

Characteristic	N	%
Histology		
Squamous NSCLC	4	9.5
Non-squamous NSCLC	15	35.7
Both histology types	23	54.8
Therapy		
Cytotoxic	7	16.7
Targetet	23	54.8
Monoclonal antibody	3	7.1
Immunotherapy	9	21.4
Primary endpoint		
Overall survival (OS)	12	28.6
Progression-free survival (PFS)	25	59.5
Co-primary endpoints (OS+PFS)	4	9.5
Overall response rate	1	2.4
Sample size		
Mean	347	
Median	387	
Range	289 – 601	
Industry sponsorship		
Yes	39	92.8
No	3	7.2

Table 2. Characteristics of trials on first-line therapies for advanced NSCLC stratified by histology and their corresponding final ESMO-MCBS scores

Trial name or first author(s)	Year(s) of publication	Control arm	Experimental arm	Primary outcome (PO)	PO control arm (mo)	PO gain (mo)	PO HR (95%CI)	QoL assessment	Toxicity adjustment or comment	Final score and form	Led to EMA approval ^a
SQUAMOUS (SQ) ADVANCED NSCLC											
Shukuya T	2015	CsP + DCX	Nedaplatin + DCX	OS	11.4	2.2	0.81 (0.65-1.02)	No	Less grades 3-4 toxic effects. Adj 1	4 (form 2a)	No
SQUIRE	2015	CsP + GEM	CsP + GEM + Necitumumab	OS	9.9	1.6	0.84 (0.74-0.96)	EQ-5D-3L, LCSS	NA	1 (form 2a)	Yes: 1L, SQ, EGFR
NON-SQUAMOUS (nSQ) ADVANCED NSCLC											
AVAPERL	2013, 2014	Bevacizumab	Bevacizumab + PMX	PFS	3.7	3.7	0.57 (0.44-0.75)	QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	2 (form 2b)	No
PARAMOUNT	2013, 2014	Placebo	PMX	PFS (OS improved)	11	2.9	0.78 (0.64-0.96)	EQ-5D	NA	3 (form 2a)	Yes: maintenance therapy, nSQ
LUX-Lung 3	2013, 2018	CsP + PMX	Afatinib	PFS	6.9	4.2	0.58 (0.43-0.78)	QLQ-LC13, QLQ-C30	Diarrhea G3-4 (0 vs 14.4%). Rash G3-4 (0 vs 16.2%). Adj d	4 (form 2b)	Yes
PROFILE 1014	2014, 2018	CbP or CsP + PMX	Crizotinib	PFS (OS improved)	19.2	40.6	0.346 (0.081-0.718)	QLQ-LC13, QLQ-C30, EQ-5D	Adj 1 for QoL	5 (form 2a)	Yes: 1L, ALK
J025567	2014, 2018	Erlotinib	Bevacizumab + Erlotinib	PFS	9.7	6.3	0.54 (0.36-0.79)	FACT-L	No OS advantage and not improved QoL (Adj c)	2 (form 2b)	Yes: 1L, nSQ
LUX-Lung 6	2014, 2015	CsP + GEM	Afatinib	PFS	5.6	5.4	0.28 (0.20-0.39)	QLQ-LC13, QLQ-C30	Improved (adjustment d)	4 (form 2b)	Yes
LUX-Lung 7	2016, 2017	Gefitinib	Afatinib	PFS	10.9	0.1	0.73 (0.57-0.95)	EQ-5D	NA	1 (form 2b)	Yes: 1L, EGFR
ASCEND-4	2017	CsP or CbP + PMX	Ceritinib	PFS	8.1	8.5	0.55 (0.42-0.73)	EQ-5D-5L, QLQ-LC13, QLQ-C30, LCSS	Improved QoL. Adj d	4 (form 2b)	Yes: 2L, ALK
ARCHER 1050	2017, 2018	Gefitinib	Dacomitinib	PFS (OS improved)	26.8	7.3	0.76 (0.58-0.99)	EQ-5D, QLQ-LC13, QLQ-C30	Increased toxicity	3 (form 2a)	Yes: 1L, EGFR

FLAURA	2018, 2020	Erlotinib or Gefitinib	Osimertinib	PFS (OS improved)	31.8	6.8	0.80 (0.64-1.00)	No	Improved QoL	4 (form 2a)	Yes: 1L, EGFR
KEYNOTE-189	2018	CbP or CsP + PMX	CbP or CsP + PMX + Pembrolizumab	OS	11.3	>3.0	0.49 (0.38-0.64)	No	NA	4 (form 2a)	Yes: 1L, nSQ
IMpower 150	2018	CbP + PCX + Bevacizumab	CbP + PCX + Bevacizumab + Atezolizumab	OS	14.7	4.5	0.78 (0.64-0.96)	No	NA	3 (form 2a)	Yes: 1L, nSQ
BOTH SQ and nSQ ADVANCED NSCLC											
ATLAS	2013	Bevacizumab maintenance	Bevacizumab + Erlotinib	PFS	3.7	1.1	0.71 (0.58-0.86)	No	NA	2 (form 2b)	Yes: 1L, nSQ
FASTACT-2	2013	CbP or CsP + GEM	CbP or CsP + GEM + Erlotinib	PFS (OS improved)	15.2	3.1	0.79 (0.64-0.99)	FACT, TOI	Rash G3-4 (0.4% vs 5%). No adjustment	4 (form 2a)	No
OPTIMAL	2015	CbP + GEM	Erlotinib	PFS	4.6	8.5	0.16 (0.10-0.26)	FACT-L, LCS	Improved (adjustment d)	4 (form 2b)	Yes: 1L, EGFR
ENSURE	2015	CsP + GEM	Erlotinib	PFS	5.5	5.5	0.34 (0.22-0.51)	No	NA	3 (form 2b)	Yes: 1L, EGFR
INFORM	2015	Placebo	Gefitinib	PFS	2.6	2.2	0.42 (0.33-0.55)	FACT-L	Toxic deaths incremental rate = 2% (adj b). Improved QoL (adj d)	3 (form 2b)	Yes: EGFR
Kubota K	2015	CsP + DCX	CsP + S-1	Non-inferiority	17.1	1.0	1.013 (0.837-1.227)	QLQ-LC13, QLQ-C30	Improved	4 (form 2c)	No
KEYNOTE-024	2016, 2017, 2019	CbP+PMX or CsP+PMX or CbP+GEM or CsP+GEM or CbP+PCX	Pembrolizumab	PFS	14.2	15.8	0.63 (0.47-0.86)	EQ-5D-3L, QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	4 (form 2a)	Yes: 1L, PD-L1 ≥50%
ALEX	2017	Crizotinib	Alectinib	PFS	10.4	15.3	0.47 (0.34-0.65)	No	NA	3 (form 2b)	Yes: 1L, ALK
Ferry D	2017	CsP 80mg + GEM	CsP 50mg + GEM	Non-inferiority	9.5	0.5	1.13 (0.99-1.29)	EQ-5D, QLQ-LC13, QLQ-C30	NA	3 (form 2c)	No

Ouyang X	2018	CsP + VNR	CsP + VNR + Dulanermin	PFS	3.5	2.9	0.403 (0.318-0.512)	No	NA	3 (form 2b)	No
ALTA-1L	2018, 2020	Crizotinib	Brigatinib	PFS	11.0	13.0	0.49 (0.35-0.68)	No	NA	3 (form 2b)	Yes: 1L, ALK

NA: not applicable; adj: adjustment; HR: hazard ratio; MCBS: magnitude of clinical benefit scale; QoL: quality of life; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; 1L: first-line setting; 2L: second or subsequent line of therapy; CbP: carboplatin; CsP: cisplatin; GEM: gemcitabine; PCX: paclitaxel; PMX: pemetrexed; DCX: docetaxel; rmhTNF: recombinant mutated human tumor necrosis factor.

^a Trials that led to approval are those which appear alongside the 'EPAR' for EMA or the 'Label' for FDA approvals. Indication for use in advanced NSCLC setting is also reported.

References of the clinical trials included are available online as Supplementary material.

Table 3. Trials that show disparity between the ESMO-MCBS score based on the lower limit of the 95% confidence interval of hazard ratio (final score) and the reported or point estimate hazard ratio ESMO-MCBS score

Analyzed treatment(s)	Setting	Primary outcome (PO)	PO HR (95%CI)	Toxicity adjustment/comment	Final score and form	HR point estimate MCBS
Bevacizumab + Erlotinib	First-line, SQ and nSQ	PFS	0.71 (0.58-0.86)	-	2 (form 2b)	1
PMX	First-line, nSQ, maintenance	PFS (OS improved)	0.78 (0.64-0.96)	-	3 (form 2a)	1
CbP or CsP + GEM + Erlotinib	First-line, SQ and nSQ	PFS (OS improved)	0.79 (0.64-0.99)	Rash G3-4 (0.4% vs 5%). No adjustment.	4 (form 2a)	2
Nedaplatin + DCX	First-line, SQ	OS	0.81 (0.65-1.02)	Less G3-4 toxic effects. Adjustment 1	4 (form 2a)	2
Afatinib	First-line, nSQ	PFS	0.73 (0.57-0.95)	-	1 (form 2b)	1
Dacomitinib	First-line, nSQ	PFS (OS improved)	0.76 (0.58-0.99)	-	3 (form 2a)	1
Osimertinib	First-line, nSQ	PFS (OS improved)	0.80 (0.64-1.00)	Improved QoL	4 (form 2a)	1
CbP + PCX + Bevacizumab + Atezolizumab	First-line, nSQ	OS	0.78 (0.64-0.96)	-	3 (form 2a)	1
CsP/CbP + DCX + rmhTNF	Second or subsequent line, SQ and nSQ	OS	0.75 (0.63-0.89)	Less G3-4 nausea and vomiting	5 (form 2a)	2
Atezolizumab	Second or subsequent line, SQ and nSQ	OS	0.73 (0.53-0.99)	-	3 (form 2a)	1
Atezolizumab	Second or subsequent line, SQ and nSQ	OS	0.75 (0.64-0.89)	Improved	5 (form 2a)	2
Anlotinib	Second or subsequent line, SQ and nSQ	OS	0.68 (0.54-0.87)	Improved	4 (form 2a)	3

NA: not applicable; HR: hazard ratio; MCBS: magnitude of clinical benefit scale; QoL: quality of life; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; CbP: carboplatin; CsP: cisplatin; GEM: gemcitabine; PCX: paclitaxel; DCX: docetaxel; rmhTNF: recombinant mutated human tumor necrosis factor

Table 4. Trials showing discrepancies in applying the ESMO framework when compared with the ESMO-MCBS score cards and reasons for discrepancy

Analyzed treatment(s)	Setting	Primary outcome (PO)	PO HR (95%CI)	Toxicity adjustment/comment	Final score and form	ESMO-MCBS score card value	Reason(s) for discrepancy
Afatinib	First-line, nSQ	PFS	0.58 (0.43-0.78)	Diarrhea G3-4 (0 vs 14.4%); rash G3-4 (0 vs 16.2%)	4 (form 2b)	4	Analyzed studies
Crizotinib	First-line, nSQ	PFS (OS improved)	0.35 (0.08-0.72)	Improved QoL (adj 1)	5 (form 2a)	4	Analyzed studies and toxicity adjustment
Bevacizumab + Erlotinib	First-line, nSQ	PFS	0.54 (0.36-0.79)	No OS advantage and not improved QoL (adj c)	2 (form 2b)	3	Analyzed studies and QoL adjustment
Pembrolizumab	First-line, SQ and nSQ	PFS	0.63 (0.47-0.86)	EQ-5D-3L VAS differences show no statistical significance	4 (form 2a)	5	Toxicity/QoL adjustment
Nivolumab	Second or subsequent line, SQ	OS	0.62 (0.47-0.80)	Improved QoL	5 (form 2a)	5	Analyzed studies
Nivolumab	Second or subsequent line, nSQ	OS	0.75 (0.63-0.91)	Improved QoL	5 (form 2a)	5	Analyzed studies
Crizotinib	Second or subsequent line, SQ and nSQ	PFS	0.49 (0.37-0.64)	Improved QoL	4 (form 2b)	4	Analyzed studies
DCX + Ramucirumab	Second or subsequent line, SQ and nSQ	OS	0.86 (0.75-0.98)	NA	1 (form 2a)	1	Analyzed studies
Pembrolizumab 10mg/Kg	Second or subsequent line, SQ and nSQ, PDL1 ≥1%	OS	0.61 (0.49-0.75)	No statistically significant differences observed in the adverse events included on the ESMO-MCBS form	4 (form 2a)	5	Toxicity adjustment
Osimertinib	Second or subsequent line, SQ and nSQ	PFS	0.30 (0.23-0.41)	Improved QoL	4 (form 2b)	4	Analyzed studies
Lorlatinib	Second or subsequent line, SQ and nSQ	ORR	NA	Selected cohort included EXP2-5 groups	3 (form 3)	3	Cohort selection

NA: not applicable; adj: adjustment; QoL: quality of life; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; MCBS: magnitude of clinical benefit scale; VAS: visual analogue scale.