INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-484/V1/03112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de serplulimab (Hetronifly®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 y que presentan CPNM localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia, o CPNM metastásico

Fecha de publicación: 03 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 13
5.- Grupo de expertos 14
6.- Referencias 15

1.- Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, con una incidencia global estimada de 2,4 millones de casos en 2022 y 1,8 millones de muertes. En Europa, la incidencia por cada 100.000 personas varía entre 33,3-49 en hombres y 11,6-26,8 en mujeres. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el número de cánceres diagnosticados en 2026 alcanzará los 301.884 casos, de ellos, más de 34.908 nuevos casos de cáncer de pulmón. La mortalidad más reciente publicada en nuestro país, correspondiente a 2023, fue de 22.825 personas (16.582 de las muertes en hombres y 6.245 en mujeres). Aunque la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo en España, este cáncer sigue siendo el más mortal entre los hombres causando el 25% del total de defunciones por cáncer entre los varones. En las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón entre 2002 y 2020 se ha duplicado, y también se ha duplicado la mortalidad (1–3).

La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años. El tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo de CP en la mayoría de los pacientes (71%). Aproximadamente el 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres (3,4).

El CP se puede clasificar en dos grandes grupos en función del tamaño y apariencia de las células malignas: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM) (el 85% de los casos) y CP de células pequeñas o microcítico (CPM). Se

trata de tumores totalmente distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa (35% aprox.) y los subtipos no escamosos (55% aprox.) (4).

En el momento del diagnóstico, el 15%, 15-20%, y 60-70% de cánceres de pulmón se diagnostica en estadios I-II, III, y IV, respectivamente. El estadio es uno de los factores pronósticos más importantes. Según el estadio, la supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en localmente avanzado y del 7-18% en la enfermedad metastásica.

En los últimos años se han producido avances en el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, sin embargo, la supervivencia global (SG) de los pacientes con histología escamosa ha experimentado menor beneficio, y las opciones de tratamiento son más limitadas. Históricamente a los pacientes con CP se les trataba con cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero en los últimos años se han incorporado a las guías de práctica clínica tratamientos con inmunoterapia y tratamientos dirigidos contra determinadas mutaciones. Hasta la fecha, los biomarcadores relevantes para CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos de ALK y ROS1, mutaciones de BRAF V600, KRAS, fusión de NTRK1, mutaciones de HER2 y MET y genes de fusión en RET. Asimismo, otro de los biomarcadores de mayor relevancia en el CPNM es el PD-L1 o ligando 1 de muerte programada; una proteína de superficie que actúa como un punto de control inmunitario. Los linfocitos T tienen en su superficie PD-1, una molécula que cuando se une al PD-L1 de las células tumorales se inhibe la respuesta inmunitaria, siendo este un mecanismo de resistencia del tumor (5).

Existen tratamientos dirigidos frente a los puntos de control inmunitario PD-1/PD-L1, como los anti-PD-L1 durvalumab, atezolizumab y sugemalimab, y los anti-PD-1 nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab, tislelizumab y serplulimab. Asimismo, los anticuerpos anti-CTLA-4, como ipilimumab y tremelimumab, se utilizan en combinación con nivolumab y durvalumab, respectivamente. El papel de estas estrategias se basa en la reversión de la inmunotolerancia y la promoción de un microambiente tumoral efector frente a las células tumorales. En pacientes sin alteraciones moleculares tratables con tratamiento dirigido aprobado en primera línea (EGFR, ALK, ROS1...), la elección del tratamiento está basada principalmente en el nivel de expresión de PD-L1 y la histología del tumor, aunque también se deberá tener en cuenta el estado funcional de cada paciente (6–8).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) con indicaciones autorizadas en la UE para pacientes con CPNM localmente avanzado que no son candidatos a resección quirúrgica o tratamiento con intención radical, sin alteraciones moleculares accionables, en primera línea son: cemiplimab en monoterapia en tumores con PD-L1 ≥50%; cemiplimab en combinación con pemetrexed y carboplatino o cisplatino en CPNM no escamoso con PD-L1 ≥1%; tislelizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM no escamoso cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥50% de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o ALK; y serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed en pacientes con CPNM no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 (9–11).

Los ICI con indicaciones autorizadas en la UE para CPNM no escamoso estadio IV en primera línea son: durvalumab en combinación con tremelimumab, pemetrexed y carboplatino o cisplatino; nivolumab en combinación con ipilimumab y dos ciclos de pemetrexed y carboplatino o cisplatino; atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino; atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino; atezolizumab en monoterapia en tumores con PD-L1 ≥50% en células tumorales o ≥10% en células inmunes infiltrantes y sin EGFR/ALK; pembrolizumab en monoterapia en tumores con PD-L1 ≥50%; pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino o cisplatino; cemiplimab en monoterapia en tumores con PD-L1 ≥50%; cemiplimab en combinación con pemetrexed y carboplatino o cisplatino en tumores con PD-L1 ≥1%; tislelizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en CPNM no escamoso con PD-L1 ≥50% y sin mutaciones positivas de EGFR o ALK; sugemalimab en combinación con carboplatino y pemetrexed en CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni aberraciones tumorales en ALK, ROS1 o RET; y serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed en CPNM no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 (9–18).

Adicionalmente, atezolizumab dispone de una indicación autorizada en pacientes adultos con CPNM avanzado no candidatos a tratamiento basado en platino. Esta población difiere de la evaluada en el presente informe, por lo que no constituye un comparador directo de serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed.

Las guías clínicas ESMO recomiendan como tratamiento de primera línea del CPNM metastásico no escamoso, independientemente de la expresión de PD-L1, un régimen basado en doblete de platino combinado con un inhibidor de PD-1/PD-L1 como atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab, tislelizumab, sugemalimab o durvalumab. No obstante, en su última actualización, diferencian entre pacientes con CPNM metastásico con estado funcional ECOG 0-2 y PD-L1 ≥50%, para los que recomiendan pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab, todos ellos en monoterapia; pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y PD-L1 ≥ 50% para los que recomiendan (independientemente de la histología) tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino, nivolumab e ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia basada en platino y durvalumab + tremelimumab en combinación con quimioterapia basada en platino; y pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y cualquier nivel de expresión de PD-L1, para los que se recomiendan combinaciones de dobletes de platino, principalmente pemetrexed con carboplatino o cisplatino en CPNM no escamoso, con pembrolizumab, atezolizumab con o sin bevacizumab, nivolumab en combinación con ipilimumab, cemiplimab, sugemalimab y durvalumab en combinación con tremelimumab (6).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) Nº 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 30/04/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de serplulimab (Hetronifly®) en combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 y que presentan: CPNM localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia o CPNM metastásico, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento serplulimab (Hetronifly®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (11,19).

3.- Discusión

La eficacia y seguridad de serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed para la indicación objeto de este informe se evaluaron principalmente en el ensayo HLX10-002-NSCLC301/ASTRUM-002, un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado en pacientes adultos con CPNM no escamoso localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia, o metastásico, sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni alteraciones en ALK o ROS1, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó pacientes con enfermedad en estadio IIIB, IIIC o IV según la 8.ª edición del AJCC, ECOG 0-1, edad ≥18 y ≤75 años, y al menos una lesión medible según RECIST v1.1. Se excluyeron, entre otros, pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa, aunque se permitieron metástasis cerebrales asintomáticas o estables durante al menos un mes tras su tratamiento; enfermedad autoinmune activa o sospechada; necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos; antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial relevante; radioterapia radical en los tres meses previos; y tratamiento previo con ICI (19).

El estudio constó de una fase inicial de seguridad y una fase III aleatorizada de tres brazos: serplulimab en combinación con carboplatino-pemetrexed; serplulimab en combinación con HLX04, un anticuerpo anti-VEGF biosimilar de bevacizumab, y carboplatino-pemetrexed; y placebo en combinación con carboplatino-pemetrexed. La combinación triple con serplulimab, HLX04 y quimioterapia no demostró una mejora estadísticamente significativa frente a serplulimab más quimioterapia, por lo que no se continuó su desarrollo para la autorización de comercialización. Por este motivo, la evaluación se centró en la comparación entre serplulimab más carboplatino-pemetrexed y placebo más

carboplatino-pemetrexed. La aleatorización se estratificó según expresión de PD-L1, antecedentes de tabaquismo y presencia de metástasis cerebrales. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC, por sus siglas en inglés) según RECIST v1.1. La supervivencia global (SG) fue una variable secundaria, y entre las restantes variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) (19).

En el análisis principal, con fecha de corte de 15 de junio de 2023, correspondiente al análisis final de SLP y al análisis intermedio de SG, serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP frente a carboplatino-pemetrexed. La mediana de SLP fue de 11,0 meses en el brazo de serplulimab más quimioterapia frente a 5,6 meses en el brazo control, con una HR de 0,55 (IC95%: 0,430-0,694; p<0,0001). En este mismo corte, la mediana de SG, variable secundaria, fue de 25,0 meses en el brazo de serplulimab más quimioterapia frente a 20,4 meses en el brazo control, con una HR de 0,81 (IC95%: 0,615-1,060; p=0,1234), sin alcanzar significación estadística en dicho análisis intermedio. Posteriormente, se realizó el análisis final de SG, previsto en el diseño secuencial del estudio, con fecha de corte de 7 de agosto de 2025. La mediana de SG fue de 26,8 meses (IC95%: 21,2-30,9) con serplulimab más quimioterapia frente a 20,3 meses (IC95%: 16,2-24,6) con quimioterapia, con una HR estratificada de 0,66 (IC95%: 0,518-0,829; p<0,001), alcanzándose significación estadística (19,20).

La TRO confirmada fue del 52,8% (IC95%: 45,88-59,65) en el brazo de serplulimab más quimioterapia frente al 27,6% (IC95%: 21,69-34,19) en el brazo de quimioterapia. La mediana de DR fue de 15,4 meses (IC95%: 11,04-21,16) en el brazo de serplulimab más quimioterapia frente a 9,7 meses (IC95%: 5,52-13,93) en el brazo control. En la actualización con fecha de corte de 7 de agosto de 2025, los resultados de TRO se mantuvieron sin cambios y la mediana de DR fue de 15,4 meses (IC95%: 11,07-23,72) frente a 8,3 meses (IC95%: 5,45-12,52), respectivamente. Los resultados de los análisis de subgrupos fueron, en general, coherentes con los de la población global, si bien se observó una tendencia a una menor magnitud del efecto en los subgrupos con menor expresión de PD-L1, tanto por TPS (*Tumor Proportion Score*) como por CPS (*Combined Positive Score*). Las estimaciones no sugirieron un efecto perjudicial que justificase restringir la indicación en función de la expresión de PD-L1 (19).

La seguridad se evaluó en la población que recibió al menos una dosis del tratamiento asignado en el estudio pivotal. Se notificó al menos un evento adverso (EA) durante el estudio en el 99,1% de los pacientes tratados con serplulimab más carboplatino y pemetrexed y en el 99,5% de los pacientes del brazo control. La incidencia de EA emergentes del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) de grado ≥3 fue del 71,5% y del 67,9%, respectivamente, mientras que los TEAE graves se notificaron en el 44,9% y el 40,7% de los pacientes. Los TEAE que motivaron la interrupción de serplulimab/placebo se produjeron en el 58,9% frente al 38,3%, y los que ocasionaron su discontinuación definitiva en el 10,7% frente al 5,7%. Los TEAE con desenlace mortal se notificaron en el 8,4% de los pacientes del brazo de serplulimab más quimioterapia y en el 13,4% del brazo control (19).

Entre los TEAE de grado ≥3 más frecuentes se describieron la disminución del recuento de neutrófilos (43,9% frente a 35,9%), la disminución del recuento de leucocitos (22,4% frente a 19,6%), la anemia (22,4% frente a 21,5%) y la disminución del recuento de plaquetas (14,0% frente a 15,8%). Los TEAE inmunomediados fueron más frecuentes con serplulimab que con placebo (30,4% frente a 12,4%), al igual que los TEAE inmunomediados graves (9,8% frente a 1,4%). Entre los inmunomediados más frecuentes se incluyeron el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la enfermedad pulmonar inmunomediada. No se identificaron nuevas señales de seguridad y el perfil observado se consideró consistente con el conocido para los inhibidores de PD-1/PD-L1 (19).

El diseño del ensayo HLX10-002-NSCLC301 permite estimar el efecto incremental de añadir serplulimab a carboplatino y pemetrexed frente al mismo esquema de quimioterapia. La población estudiada se corresponde, en términos generales, con la indicación autorizada y el régimen evaluado coincide con el autorizado: cuatro ciclos de serplulimab, carboplatino y pemetrexed, seguidos de mantenimiento con serplulimab y pemetrexed. La elección de la SLP como variable principal permite valorar el efecto del tratamiento sobre el control de la enfermedad, aunque la SG constituye

una variable de mayor relevancia clínica en este contexto. Los resultados de TRO y DR fueron coherentes con la mejora observada en SLP.

Se incluyeron pacientes con ECOG 0-1 y una edad máxima de 75 años, por lo que la aplicabilidad de los resultados a pacientes de mayor edad, con peor estado funcional o con comorbilidades relevantes es incierta. Además, todos los pacientes fueron reclutados en China y el 94% eran de etnia Han, lo que limita la representatividad de la población de origen europeo. La experiencia acumulada con otros inhibidores del eje PD-1/PD-L1 en esta enfermedad atenúa parcialmente esta incertidumbre, pero no sustituye a la evidencia obtenida directamente en una población internacional.

La evidencia procede principalmente de pacientes con enfermedad metastásica, que representaron el 86% del brazo de serplulimab y el 85% del brazo control. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada en estadio IIIB o IIIC representaron el 14% y el 15%, respectivamente. Por tanto, aunque esta población está incluida en la indicación autorizada, la evidencia disponible en pacientes localmente avanzados no candidatos a cirugía o radioterapia es más limitada que en aquellos con enfermedad metastásica.

La interpretación de los análisis de subgrupos debe realizarse con cautela, dado su carácter exploratorio y el reducido número de pacientes en algunas categorías. Se observaron estimaciones de menor magnitud o mayor imprecisión en los pacientes con baja expresión de PD-L1, especialmente en el subgrupo con CPS <1, así como en mujeres y pacientes no fumadores. Estos análisis no permiten establecer diferencias concluyentes en el efecto del tratamiento entre subgrupos. La población incluida estuvo constituida mayoritariamente por hombres, pacientes con antecedentes de tabaquismo y tumores con CPS ≥1, por lo que persiste una mayor incertidumbre en los grupos menos representados.

La SG, variable secundaria, se evaluó mediante un análisis intermedio y un análisis final previstos en el diseño secuencial del estudio. Aunque el análisis intermedio realizado junto con el análisis principal de SLP no alcanzó significación estadística, el análisis final demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG con serplulimab más quimioterapia frente a quimioterapia. No obstante, su interpretación debe considerar que el protocolo permitía que los pacientes del brazo control recibieran serplulimab y HLX04 tras la progresión, lo que pudo atenuar las diferencias en SG entre los grupos. Los análisis de sensibilidad realizados para tener en cuenta este cambio de tratamiento fueron coherentes con el análisis final de SG, lo que respalda la robustez del resultado, aunque no permite excluir completamente la influencia de los tratamientos posteriores. Los resultados de calidad de vida son de interpretación limitada debido a la información incompleta sobre las tasas de cumplimentación de los cuestionarios, sin que se haya observado un deterioro evidente asociado al tratamiento.

La principal limitación del estudio para el posicionamiento terapéutico es la elección de carboplatino y pemetrexed como comparador. Aunque este esquema permite estimar el efecto incremental de la adición de serplulimab, la quimioterapia sola no representa actualmente en el contexto europeo el tratamiento estándar de primera línea en pacientes sin contraindicaciones para la inmunoterapia. Esta limitación ya estaba presente al inicio del reclutamiento, en noviembre de 2019, cuando en Europa se encontraban autorizados pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, así como diferentes combinaciones de atezolizumab con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico. Por tanto, desde la perspectiva del contexto terapéutico europeo, el brazo control era ya poco representativo de las opciones disponibles para la mayor parte de la población metastásica incluida. El estudio demuestra el beneficio de añadir serplulimab a carboplatino-pemetrexed frente a quimioterapia sola, pero no permite determinar su eficacia y seguridad relativas frente a las alternativas inmunoterápicas disponibles en la misma población o en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1. La valoración comparada requiere, por tanto, contextualizar estos resultados con los datos de eficacia y seguridad disponibles para dichas opciones terapéuticas.

Las opciones terapéuticas autorizadas en la UE para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso localmente avanzado no candidato a tratamiento local definitivo o metastásico incluyen diferentes inhibidores de PD-1 o PD-L1,

administrados en combinación con quimioterapia o en monoterapia en poblaciones seleccionadas según la extensión de la enfermedad, la expresión de PD-L1 y las alteraciones moleculares excluidas en sus respectivas indicaciones. Cemiplimab y tislelizumab disponen de indicaciones que incluyen tanto la enfermedad localmente avanzada no candidata a tratamiento definitivo como la enfermedad metastásica, con requisitos específicos de expresión de PD-L1. En la enfermedad metastásica, las opciones incluyen pembrolizumab, nivolumab junto con ipilimumab, durvalumab junto con tremelimumab, atezolizumab, cemiplimab, tislelizumab y sugemalimab, administrados en combinación con los correspondientes esquemas de quimioterapia. Pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab disponen, además, de indicaciones en monoterapia en pacientes con expresión elevada de PD-L1.

Los resultados que se presentan a continuación proceden de ensayos independientes y, en algunos casos, de poblaciones que incluyeron tanto pacientes con histología escamosa como no escamosa. Por tanto, las magnitudes de efecto observadas no deben interpretarse como comparaciones entre tratamientos ni como estimaciones específicas para la histología no escamosa cuando el estudio no proporcionó resultados diferenciados para esta población.

Cemiplimab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradioterapia definitiva, o con CPNM metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥1% de las células tumorales y no presenten alteraciones en EGFR, ALK o ROS1. En el ensayo EMPOWER-Lung 3, con una mediana de seguimiento de 60,9 meses, la mediana de SG fue de 21,1 meses con cemiplimab más quimioterapia frente a 12,9 meses con quimioterapia, con un HR=0,66 (IC95%: 0,53-0,83; p=0,0002). La mediana de SLP fue de 8,2 frente a 5,5 meses, respectivamente, con un HR=0,58 (IC95%: 0,47-0,72; p<0,0001) y la TRO fue del 43,6% (IC95%: 38,0-49,3) frente al 22,1% (IC95%: 15,8-29,5). El ensayo incluyó tanto pacientes con histología escamosa como no escamosa (21,22).

Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradioterapia definitiva, o metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥50% de las células tumorales y no presenten alteraciones en EGFR, ALK o ROS1. En el ensayo EMPOWER-Lung 1, la mediana de SG fue de 26,1 meses con cemiplimab frente a 13,3 meses con quimioterapia con un HR=0,57 (IC 95% 0,46-0,71), p<0,0001, y la mediana de SLP fue de 8,1 frente a 5,3 meses, respectivamente con un HR=0,51 (IC 95% 0,42-0,62), p<0,0001 (23).

Tislelizumab está autorizado en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥50% de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o ALK, con enfermedad localmente avanzada no candidata a resección quirúrgica o quimiorradioterapia basada en platino, o con enfermedad metastásica. La evidencia correspondiente a la indicación autorizada procede de un análisis exploratorio del subgrupo con expresión de PD-L1 ≥50% del ensayo RATIONALE-304, que incluyó 110 pacientes, de los cuales 74 recibieron tislelizumab más quimioterapia y 36 quimioterapia. En el análisis actualizado de este subgrupo, la mediana de SLP fue de 17,2 meses con tislelizumab más quimioterapia frente a 4,6 meses con quimioterapia, con una HR=0,29 (IC95%: 0,17-0,50). La mediana de SG fue de 41,9 frente a 13,1 meses, respectivamente, con un HR=0,38 (IC95%: 0,23-0,62). La TRO confirmada fue del 73,0% frente al 41,7% en el análisis exploratorio a 4 años, y la mediana de DR no se había alcanzado con tislelizumab frente a 8,5 meses con quimioterapia en el análisis inicial. Estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el carácter exploratorio del análisis, el reducido tamaño muestral y la realización del estudio exclusivamente en China (24,25).

Pembrolizumab está autorizado en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no presenten mutaciones positivas de EGFR o ALK, independientemente del nivel de expresión de PD-L1. En el ensayo KEYNOTE-189, tras una mediana de seguimiento de 64,6 meses, la mediana de SG fue de 22,0 meses (IC95%: 19,5-24,5) con pembrolizumab más quimioterapia frente a 10,6 meses (IC95%: 8,7-13,6) con placebo más quimioterapia, con una HR de 0,60 (IC95%: 0,50-0,72). La mediana de SLP fue de 9,0 meses (IC95%: 8,1-10,4) frente a 4,9 meses (IC95%: 4,7-5,5), respectivamente, con una

HR de 0,50 (IC95%: 0,42-0,60). La TRO fue del 48,3% con pembrolizumab más quimioterapia y del 19,9% con placebo más quimioterapia (26).

Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con un TPS ≥50% y no presenten mutaciones positivas de EGFR o ALK. En el ensayo KEYNOTE-024, con un seguimiento de cinco años, la mediana de SLP fue de 7,7 meses con pembrolizumab frente a 5,5 meses con quimioterapia, con una HR de 0,50 (IC95%: 0,39-0,65). La mediana de SG fue de 26,3 frente a 13,4 meses, respectivamente, con una HR de 0,62 (IC95%: 0,48-0,81) (27).

Nivolumab está autorizado en combinación con ipilimumab y dos ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no presenten mutaciones sensibilizantes de EGFR ni alteraciones de ALK. En el ensayo CheckMate 9LA, la combinación mejoró la SG frente a cuatro ciclos de quimioterapia, con medianas de 15,8 y 11,0 meses, respectivamente, y un HR=0,74 (IC95%: 0,63-0,87). La mediana de SLP fue de 6,7 meses con nivolumab, ipilimumab y quimioterapia frente a 5,3 meses con quimioterapia, con un HR=0,70 (IC95%: 0,59-0,83) (28).

Durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni alteraciones de ALK. En el ensayo POSEIDON, la combinación de durvalumab, tremelimumab y quimioterapia mejoró la SG frente a quimioterapia, con medianas de 14,0 y 11,7 meses, respectivamente, y un HR=0,77 (IC95%: 0,65-0,92; p=0,00304). La mediana de SLP fue de 6,2 frente a 4,8 meses, con una HR=0,72 (IC95%: 0,60-0,86; p=0,0003), y la TRO fue del 38,8% frente al 24,4% (29).

En pacientes adultos con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones de EGFR ni alteraciones de ALK, atezolizumab está autorizado en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, o con nab-paclitaxel y carboplatino. En el ensayo IMpower150, la mediana de SG fue de 19,5 meses con atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino frente a 14,7 meses con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (HR=0,80; IC95%: 0,67-0,95). La mediana de SLP fue de 8,4 frente a 6,8 meses, respectivamente (HR=0,57; IC95%: 0,48-0,67) (30).

En el ensayo IMpower130, la mediana de SG fue de 18,6 meses con atezolizumab, nab-paclitaxel y carboplatino frente a 13,9 meses con nab-paclitaxel y carboplatino (HR=0,79; IC95%: 0,64-0,98; p=0,033). La mediana de SLP fue de 7,0 frente a 5,5 meses, respectivamente (HR=0,64; IC95%: 0,54-0,77; p<0,0001) (31).

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores presenten una expresión de PD-L1 ≥50% en las células tumorales o ≥10% en las células inmunes infiltrantes del tumor y que no presenten mutaciones de EGFR ni alteraciones de ALK. En el ensayo IMpower110, la mediana de SG fue de 20,2 meses con atezolizumab frente a 13,1 meses con quimioterapia (HR=0,59; IC95%: 0,40-0,89; p=0,0106), y la mediana de SLP fue de 8,2 frente a 5,0 meses, respectivamente (HR=0,59; IC95%: 0,43-0,81) (32).

Sugemalimab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico sin alteraciones en EGFR, ALK, ROS1 o RET. En la histología no escamosa se administra con carboplatino y pemetrexed, seguido de mantenimiento con sugemalimab y pemetrexed. En el ensayo GEMSTONE-302, la mediana de SLP fue de 9,0 meses con sugemalimab más quimioterapia frente a 4,9 meses con quimioterapia (HR=0,48; IC95%: 0,39-0,60; p<0,0001), y la mediana de SG fue de 25,4 frente a 16,9 meses, respectivamente (HR=0,65; IC95%: 0,50-0,84; p=0,0008). La TRO fue del 63,4% frente al 40,3%. Con aproximadamente cuatro años de seguimiento, la mediana de SG fue de 25,2 frente a 16,9 meses (HR=0,68; IC95%: 0,54-0,85). Los resultados principales corresponden a la población global del estudio, de la que aproximadamente el 60% presentaba histología no escamosa y que fue reclutada íntegramente en China. En el análisis exploratorio inicial de este subgrupo, la SLP tenía un HR=0,59 (IC95%: 0,45-0,79) y en el análisis actualizado a cuatro años, la SLP obtuvo un HR=0,57 (IC95%: 0,44-0,75) (33,34).

Las opciones terapéuticas presentan diferencias en cuanto a la extensión de la enfermedad contemplada en la indicación, el nivel de expresión de PD-L1 requerido, las alteraciones moleculares excluidas, la histología incluida, el esquema de quimioterapia asociado y la duración del seguimiento. Los resultados proceden de ensayos independientes y no permiten establecer comparaciones directas entre serplulimab y los demás esquemas inmunoterápicos actualmente autorizados en la UE.

Se ha identificado una revisión sistemática con metanálisis en red que evaluó la eficacia de los tratamientos inmunoterápicos de primera línea en el CPNM avanzado mediante análisis diferenciados por histología. El estudio incluyó 41 ensayos fase III y 31 regímenes basados en inmunoterapia. ASTRUM-002 se incorporó a la red de SLP del CPNM no escamoso utilizando el resultado del análisis principal de serplulimab más quimioterapia frente a quimioterapia (HR 0,55; IC95%: 0,43-0,69). Sin embargo, serplulimab no se incluyó en la red de SG, dado que la publicación no disponía todavía de resultados maduros para esta variable. Por tanto, este metanálisis no permite realizar una comparación indirecta de la SG final de serplulimab frente a las alternativas disponibles (35).

Las estimaciones de SLP se obtuvieron fundamentalmente mediante comparaciones indirectas conectadas a través de la quimioterapia como comparador común. En el análisis del subgrupo con CPNM no escamoso y expresión de PD-L1 ≥1%, las comparaciones indirectas no identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las combinaciones evaluadas. No obstante, la ausencia de significación estadística no permite establecer equivalencia, no inferioridad ni una eficacia comparable entre los tratamientos. Su interpretación está limitada por las diferencias entre los estudios en las poblaciones incluidas, la región geográfica, los criterios de expresión de PD-L1, los esquemas de quimioterapia, la extensión de la enfermedad y la duración del seguimiento (35).

En la búsqueda realizada no se identificaron comparaciones indirectas ajustadas mediante MAIC *(Matching-Adjusted Indirect Comparison* o Comparación indirecta ajustada por emparejamiento), STC (*Simulated Treatment Comparison* o Comparación de tratamientos simulados) metodología de Bucher entre serplulimab más carboplatino-pemetrexed y los comparadores inmunoterápicos autorizados en la población objeto de este informe. Aunque la publicación del análisis final de ASTRUM-002 contextualiza el resultado de SG frente a los comunicados con otros inhibidores de PD-1/PD-L1, esta comparación no permite establecer la eficacia relativa de serplulimab frente a los comparadores del informe.

La guía actualizada de ASCO 2026 para el tratamiento del CPNM estadio IV sin alteraciones oncogénicas estratifica las recomendaciones según la expresión de PD-L1. En pacientes con histología no escamosa y TPS ≥50%, recomienda en monoterapia pembrolizumab, cemiplimab o atezolizumab; las combinaciones con quimioterapia pueden utilizarse en casos seleccionados. Con TPS entre 1% y 49%, recomienda principalmente pembrolizumab o cemiplimab en combinación con carboplatino y pemetrexed, mientras que con TPS <1% contempla diferentes esquemas de quimioinmunoterapia o doble inmunoterapia. La actualización incorpora también retifanlimab más quimioterapia basada en platino como opción condicional, independientemente de la expresión de PD-L1. Serplulimab no figura entre las opciones evaluadas (8).

La guía NCCN versión 6.2026 considera opciones preferentes de categoría 1, para pacientes con CPNM no escamoso avanzado o metastásico, PS 0-2, sin contraindicaciones para inmunoterapia y sin alteraciones en EGFR, ALK, RET o ROS1, pembrolizumab o cemiplimab en combinación con pemetrexed y carboplatino o cisplatino. Entre otras opciones recomendadas incluye atezolizumab con quimioterapia, con o sin bevacizumab; nivolumab más ipilimumab, con o sin dos ciclos de quimioterapia; y durvalumab más tremelimumab y quimioterapia. En pacientes con expresión de PD-L1 ≥50%, pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab en monoterapia se consideran también opciones preferentes de categoría 1 (7).

La guía ESMO de 2023 para el CPNM metastásico sin adicción oncogénica, junto con su actualización de 2025, considera la combinación de quimioterapia basada en platino con un inhibidor de PD-1/PD-L1 como el abordaje habitual en pacientes con PS 0-1, independientemente de la expresión de PD-L1. En histología no escamosa se recomiendan

pembrolizumab con pemetrexed y platino; las combinaciones de atezolizumab con quimioterapia, con o sin bevacizumab; cemiplimab más quimioterapia en pacientes con PD-L1 ≥1%; y sugemalimab más quimioterapia, además de los esquemas basados en nivolumab-ipilimumab o durvalumab-tremelimumab. En pacientes con PD-L1 ≥50%, pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab en monoterapia constituyen opciones estándar, y tislelizumab con pemetrexed y platino es una alternativa adicional en histología no escamosa. Serplulimab no está incorporado en la actualización actualmente publicada (6).

En España, no se ha identificado una guía o consenso nacional actualizado que aborde específicamente el tratamiento sistémico de primera línea de la población objeto de este informe. La guía SEOM de 2018 es anterior a la incorporación generalizada de las combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia, mientras que los consensos GECP de 2024 y 2025 se centran en la enfermedad precoz y localmente avanzada susceptible de estrategias con intención radical, por lo que sus recomendaciones no resultan directamente aplicables en este contexto (36).

La escala ESMO-MCBS (*European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale*) es una herramienta desarrollada para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos oncológicos. En el contexto de enfermedad avanzada o no curativa, clasifica los tratamientos con una puntuación de 1 a 5. Serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed ha recibido una puntuación de 3, inferior al umbral de beneficio clínico sustancial. No consta que esta valoración incorpore el análisis final de SG publicado posteriormente y, en el momento de elaboración del informe, no se identificó una actualización oficial de la puntuación (37,38).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Serplulimab + QT (11)	Tislelizumab + QT (10)	Sugemalimab + QT (18)	Pembrolizumab ± QT (14)	Atezolizumab ± QT ± bevacizumab(13)	Durvalumab + tremelimumab + QT (12,17)	Nivolumab + ipilimumab+QT(15,16)	Cemiplimab ± QT (9)
Presentación	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 30 mg/ml para solución para perfusión. Cada vial de 20 ml contiene 600 mg de sugemalimab.	Concentrado 25 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 60 mg/ml para solución para perfusión.	Durvalumab:Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión Tremelimumab: Concentrado 20 mg/ml para solución para perfusión	Nivolumab: Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión. Ipilimumab:Concentrado 5 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión
Posología	4,5 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. Durante la fase de inducción (4 ciclos), se administra en combinación con carboplatino y pemetrexed. Posteriormente puede continuarse pemetrexed en mantenimiento a criterio del médico.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, por perfusión intravenosa.	1200 mg en pacientes con peso ≤115 kg o 1500 mg en pacientes con peso >115 kg, administrados por perfusión intravenosa cada 3 semanas. Durante la fase de tratamiento con quimioterapia basada en platino, se administra seguido de carboplatino y pemetrexed el día 1 de cada ciclo, hasta 4 ciclos cada 3 semanas. Posteriormente, sugemalimab se administra cada 3	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, por perfusión intravenosa.	840 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas, o 1200 mg cada 3 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas. 1875 mg administrados por vía subcutánea cada 3 semanas	CPNM metastásico: Durante la quimioterapia basada en platino: 1500 mg de durvalumab iv y 75 mg de tremelimumab iv cada 3 semanas, durante 4 ciclos (12 semanas). Después de la quimioterapia basada en platino: 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas en monoterapia y terapia de mantenimiento con pemetrexed en función de la	360 mg de nivolumab por perfusión intravenosa cada 3 semanas. 1 mg/kg de ipilimumab por perfusión intravenosa cada 6 semanas.	350 mg cada 3 semanas por perfusión intravenosa.

			semanas en combinación con pemetrexed de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.			histología[e] cada 4 semanas. Se debe administrar una quinta dosis de tremelimumab 75 mg en la semana 16 junto con durvalumab.		
Indicación aprobada en FT	En combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 y que presentan CPNM localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia, o CPNM metastásico.	En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.	En combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni aberraciones tumorales genómicas en ALK, ROS1 o RET	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral ≥ 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos	En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. En combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK.	En combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.	En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.	En monoterapia para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (≥50%) sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva. En combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (≥1%) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a

				tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.	En monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino. En monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK.			quimiorradiación definitiva.
Características diferenciales								

4.- Conclusión

Serplulimab en combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia, o metastásico, sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni alteraciones en ALK o ROS1. Su eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el ensayo fase III HLX10-002-NSCLC301/ASTRUM-002, que comparó serplulimab más carboplatino-pemetrexed frente a placebo más carboplatino-pemetrexed. Serplulimab demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP, con medianas de 11,0 y 5,6 meses, respectivamente (HR 0,55; IC95%: 0,430-0,694; p<0,0001). En el análisis final de SG, las medianas fueron de 26,8 y 20,3 meses, respectivamente (HR 0,66; IC95%: 0,518-0,829; p<0,001). La TRO fue del 52,8% frente al 27,6% y la mediana de DR de 15,4 frente a 9,7 meses.

El perfil de seguridad fue consistente con el conocido para los inhibidores de PD-1 administrados en combinación con quimioterapia. La incidencia de TEAE de grado ≥3 fue del 71,5% con serplulimab más quimioterapia frente al 67,9% con quimioterapia, y la de TEAE graves del 44,9% frente al 40,7%. La adición de serplulimab se asoció con una mayor frecuencia de interrupciones y discontinuaciones del componente serplulimab/placebo, así como de EA inmunomediados, sin que se identificaran nuevas señales de seguridad.

El ensayo ASTRUM-002 proporciona evidencia comparativa directa frente a carboplatino-pemetrexed y demuestra que la adición de serplulimab aporta un beneficio clínico frente a quimioterapia sola, con mejoras estadísticamente significativas en SLP y SG. No obstante, la quimioterapia sola no representaba el estándar terapéutico habitual en el contexto europeo para la mayoría de los pacientes candidatos a inmunoterapia. No se dispone de comparaciones directas frente a las demás opciones inmunoterápicas autorizadas. La comparación indirecta identificada incluyó serplulimab únicamente en el análisis de SLP y presenta limitaciones que impiden establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica frente a dichas opciones.

En pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado no candidatos a cirugía o radioterapia, serplulimab más carboplatino-pemetrexed se considera una opción terapéutica adicional, independientemente de la expresión de PD-L1. Su indicación amplía las opciones autorizadas para los pacientes que no cumplen los umbrales de expresión de PD-L1 requeridos para cemiplimab o tislelizumab (≥1% y ≥50% respectivamente). No obstante, la evidencia específica en enfermedad localmente avanzada es limitada, dado que estos pacientes representaron aproximadamente el 15% de la población del estudio, y no puede establecerse una preferencia frente a las demás opciones disponibles.

En pacientes con CPNM no escamoso metastásico sin las alteraciones moleculares contempladas en la indicación, serplulimab más carboplatino-pemetrexed se considera una opción terapéutica adicional, al igual que pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, nivolumab-ipilimumab, durvalumab-tremelimumab, tislelizumab y sugemalimab, administrados conforme a sus respectivas indicaciones en combinación con quimioterapia, así como pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab en monoterapia en pacientes con expresión elevada de PD-L1. En ausencia de comparaciones directas o indirectas adecuadas, no puede establecerse una preferencia de serplulimab frente a estas opciones, por lo que la elección deberá individualizarse según la expresión de PD-L1, las características clínicas del paciente, el perfil de seguridad y las particularidades de los distintos esquemas terapéuticos.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020. 2p. [Internet]. [citado 24 de junio de 2026]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers

2. Las_Cifras_del_Cancer_en_España_2026.pdf [Internet]. [citado 24 de junio de 2026]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.pdf

3. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer de pulmón [Internet]. [citado 24 de junio de 2026]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer

4. Grupo Español de Cáncer de Pulmón. GECP [Internet]. [citado 24 de junio de 2026]. Disponible en: https://gecp.org/publicaciones/

5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol. 1 de mayo de 2019;European cancer mortality predictions for 201930(5):863-70. doi:10.1093/annonc/mdy474

6. Hendriks LEL, Cortiula F, Martins-Branco D, Mariamidze E, Popat S, Reck M. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline. Ann Oncol. 1 de octubre de 2025;36(10):1223-7. doi:10.1016/j.annonc.2025.06.004

7. NCCN NSCLC v6.2026 [Internet]. [citado 23 de junio de 2026]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

8. Bazhenova L, Ismaila N, Durm G, Freeman-Daily J, Horinouchi H, MacVicar GR, et al. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.1. J Clin Oncol. 20 de junio de 2026;44(18):e101-12. doi:10.1200/JCO-26-00842

9. FICHA TECNICA LIBTAYO 350 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html

10. FICHA TECNICA TEVIMBRA 100 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT_1231758001.html

11. FICHA TECNICA HETRONIFLY 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 23 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241870001/FT_1241870001.html

12. FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.htm

13. FICHA TECNICA TECENTRIQ 1200 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html

14. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html

15. FICHA TECNICA OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html

16. FICHA TECNICA YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html

17. FICHA TECNICA IMJUDO 20 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221713002/FT_1221713002.html

18. FICHA TECNICA CEJEMLY 600 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 25 de junio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241833001/FT_1241833001.html

19. European Assessment ReportEMA/VR/0000282407 Hetronifly, INN - serplulimab.

20. Hao X, Wang L, Hao Y, Hu Y, Chen C, Chen B, et al. Serplulimab Plus Chemotherapy, with or without HLX04, versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Nonsquamous NSCLC: Final Survival Analysis of the Phase III ASTRUM-002 Study. Cancer Commun. 10 de junio de 2026;46:0034. doi:10.34133/cancomm.0034

21. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol. 1 de junio de 2023;18(6):755-68. doi:10.1016/j.jtho.2023.03.008

22. Baramidze A, Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC: 5-Year Results From Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol. 15 de junio de 2026;103980. doi:10.1016/j.jtho.2026.103980

23. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a mutlicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 1 de septiembre de 2023;24(9):989-1001. doi:10.1016/S1470-2045(23)00329-7

24. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Wangjun L, et al. First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy in Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: PD-L1 ≥ 50% Subgroup Analysis from the RATIONALE-304 Trial. Oncol Ther. 1 de diciembre de 2025;13(4):1087-104. doi:10.1007/s40487-025-00378-8

25. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). ESMO Open. 1 de octubre de 2024;9(10). doi:10.1016/j.esmoop.2024.103728 PubMed PMID: 39461773.

26. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol. 10 de abril de 2023;41(11):1992-8. doi:10.1200/JCO.22.01989

27. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50%. J Clin Oncol. 20 de julio de 2021;39(21):2339-49. doi:10.1200/JCO.21.00174

28. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo M, Bordenave S, Juan-Vidal O, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. J Immunother Cancer. 12 de febrero de 2024;12(2). doi:10.1136/jitc-2023-008189 PubMed PMID: 10.1136/jitc-2023-008189.

29. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2023;41(6):1213-27. doi:10.1200/JCO.22.00975

30. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 1 de noviembre de 2021;16(11):1909-24. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.009

31. 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. 1 de julio de 2019;20(7):924-37. doi:10.1016/S1470-2045(19)30167-6

32. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 1 de noviembre de 2021;16(11):1872-82. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.019

33. Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. Lancet Oncol. 1 de febrero de 2022;23(2):220-33. doi:10.1016/S1470-2045(21)00650-1

34. Zhou C, Wang Z, Sun M, Cao L, Ma Z, Wu R, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 1 de julio de 2025;26(7):887-97. doi:10.1016/S1470-2045(25)00198-6

35. Li S, He T, Chen J, Liu T, Zhao X, Dang J. Effect of histology on the efficacy of first-line immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 3 de junio de 2026;17. doi:10.3389/fimmu.2026.1850384

36. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018) | Clinical and Translational Oncology | Springer Nature Link [Internet]. [citado 17 de julio de 2026]. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-1978-1

37. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Ann Oncol. 1 de agosto de 2025;36(8):866-908. doi:10.1016/j.annonc.2025.04.006 PubMed PMID: 40409995.

38. ESMO MCBS Scorecard ASTRUM-002.