

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-343/V1/13022025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva

Fecha de publicación: 13 de febrero de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Pembrolizumab (Keytruda®).....	3
Farmacología (15).....	3
Eficacia (20).....	4
Diseño del estudio.....	4
Resultados.....	6
Análisis de subgrupos.....	7
Seguridad.....	8
Discusión.....	9
Comparaciones indirectas.....	11
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	18
Anexo.....	19
Referencias.....	23

## 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 personas en 2022 y 1,8 millones de muertes (1). En Europa, la incidencia por cada 100.000 personas varía entre 33,3-49 en hombres y 11,6-26,8 en mujeres (1). La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el número de cánceres diagnosticados en 2024 alcanzará los 286.664 casos, de ellos, habrá más de 32.768 nuevos casos de cáncer de pulmón. La mortalidad más reciente publicada en nuestro país, correspondiente a 2022, fue de 22.727 personas (16.760 de las muertes en hombres y 5.967 en mujeres) (2). La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años (3). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4).



El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa aproximadamente el 85% de todos los CP, y los subtipos histológicos más frecuentes son adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes (5).

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 19% de los pacientes con CPNM tienen enfermedad localizada (estadio I), el 22% enfermedad localmente avanzada o regional (estadios II y III) y el 55% enfermedad metastásica (estadio IV). El estadio es uno de los factores pronósticos más importantes. La supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en el regional y del 7% en la enfermedad a distancia (6).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular, con implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento. Varios oncogenes representan factores predictivos y excelentes dianas terapéuticas. Hasta la fecha, los biomarcadores relevantes para CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), KRAS, BRAF V600E, HER2 y MET, reordenamientos de ALK y ROS1, fusión de NTRK1, NRG1 y genes de fusión en RET (7).

En el CPNM en estadio temprano, tanto el pronóstico como la estrategia terapéutica, en particular la resección quirúrgica y el uso de quimioterapia adyuvante, son dependientes del estadio de la enfermedad (8). El objetivo del tratamiento en pacientes con CP en estadio temprano es la curación.

Según las guías ESMO, la resección quirúrgica es el tratamiento estándar del CPNM estadios I-IIIa. Los pacientes con estadio IIIB son considerados potencialmente operables si las metástasis se limitan a ganglios linfáticos N2. La quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de doblete basado en platino debe ser ofrecida a los pacientes con CPNM reseccionado estadios IIB a III y se puede considerar en estadio IIA con tumor reseccionado mayor de 4 cm (8ª edición AJCC) (9). Se aceptan diferentes combinaciones con cisplatino, reservando pemetrexed sólo para histologías no escamosas (10). Con la administración de quimioterapia adyuvante se ha observado un beneficio en supervivencia global (SG) a 5 años del 5% en estadios tempranos respecto a cirugía sola (11).

La radioterapia puede proporcionar un control local adecuado de la enfermedad y es el tratamiento de elección en pacientes médicamente inoperables u operados con enfermedad residual (resección R1/R2). Sin embargo, un 10-15% de los pacientes sufren una recaída local y un 15-60% una recidiva a distancia.

El CPNM tiene una alta tasa de recidivas locales y a distancia, incluso en estadios tempranos y con resección completa. El porcentaje de pacientes que tienen recurrencia de la enfermedad o que mueren después de la cirugía sigue siendo alto, desde aproximadamente el 35% entre los pacientes con enfermedad en estadio IB hasta el 65% entre aquellos con enfermedad en estadio III tras un seguimiento de aproximadamente 5 años (12, 13, 14).

En los últimos años, han recibido aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) varios inhibidores de puntos de control inmunitario para el tratamiento del CPNM temprano. Pembrolizumab (15) ha recibido aprobación en febrero de 2024 en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante; y también está indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino. Atezolizumab (16) está indicado para el tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1  $\geq$  50% en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo. Nivolumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseccionable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1  $\geq$  1% (17) (ver tabla 1 del anexo con características diferenciales de las alternativas).

Entre las terapias dirigidas, se encuentra osimertinib para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico estadios IB-IIIa tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones de EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) (18). Alectinib se aprobó para el tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva (19).

## Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva en adultos (15). Esta indicación obtuvo en febrero de 2024 una opinión positiva por parte de la Agencia Europea del medicamento (EMA) y es objeto de este informe.

Otras indicaciones de pembrolizumab en CPNM son (15):

- En monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino.
- En monoterapia 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 (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq$  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 tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos.
- En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq$  1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir pembrolizumab.

Además, pembrolizumab tiene otras indicaciones oncológicas: melanoma, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, de intestino delgado o biliar, carcinoma de esófago, cáncer de mama y cáncer de cuello uterino (15).

Para el tratamiento del CPNM reseccable neoadyuvante se administra pembrolizumab en combinación con quimioterapia en 4 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 2 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en monoterapia en 13 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 7 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante.

Se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y no precisa premedicación. No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de pembrolizumab, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de alguna dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual (15).

Keytruda® se presenta como concentrado para solución para perfusión, en viales de 4 ml con 100mg de pembrolizumab (15).

## Farmacología (15)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.

Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

## Eficacia (20)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva proceden del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-671 (NCT03425643), un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

## Diseño del estudio

Se incluyeron pacientes de al menos 18 años con CPNM estadios IIA, IIB, IIIA o IIIB (según la 8ª clasificación de la AJCC) que no habían sido previamente tratados, con un ECOG (escala Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1 y adecuada función orgánica.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recidiva que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con estadio II a IIIB según la 8ª edición del sistema de estadificación:

- tamaño del tumor > 4 cm;
- o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de estadio N1 o N2;
- o tumores que sean invasivos de estructuras torácicas (invadan directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina);
- o tumores que afecten el bronquio principal > 4 cm;
- o tumores > 4 cm que causen atelectasia obstructiva que se extiendan al hilio;
- o tumores con nódulo(s) separados en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente que el cáncer de pulmón primario.

Se excluyeron pacientes con CPNM que incluyera el surco pulmonar superior, carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón y carcinoma sarcomatoide. También los que tuvieran o hubieran tenido neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial que requiriera corticoides, una enfermedad autoinmune activa con requerimiento de tratamiento sistémico en los últimos 2 años, infección por VIH, hepatitis B, hepatitis C activa o tuberculosis activa. Se excluyeron pacientes con una inmunodeficiencia o que recibieran terapia sistémica con corticoides (>10mg de prednisona o equivalente) o fármacos inmunosupresores. No se incluyeron pacientes con un cáncer que hubiera requerido tratamiento en los últimos 5 años ni los pacientes que hubieran recibido terapia con anti-PD-(L)1 o con otros fármacos dirigidos frente a receptores co-inhibitorios de linfocitos T.

La expresión de PD-L1 se determinó de forma centralizada con la prueba PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

La aleatorización se realizó 1:1 a los brazos de pembrolizumab + quimioterapia o placebo + quimioterapia. Se estratificó a los pacientes según el estadio de la enfermedad (II, III), expresión de PD-L1 (TPS <50%, ≥50%), histología (escamoso, no escamoso) y región (este de Asia, otra región).

Los pacientes recibieron 4 ciclos de pembrolizumab + quimioterapia o placebo + quimioterapia en la fase neoadyuvante, seguido de cirugía en las 4-8 semanas tras el tratamiento neoadyuvante. Posteriormente, en la fase adyuvante los pacientes recibieron hasta 13 ciclos de pembrolizumab o placebo, según su brazo asignado. Los pacientes a los que se

les realizó cirugía y no recibieron radioterapia debían empezar pembrolizumab o placebo adyuvante en las 4-12 semanas posteriores a la cirugía. Los pacientes que rechazaron la cirugía o no se realizó por decisión del investigador, enfermedad u otra razón diferente de progresión tumoral o enfermedad metastásica debían recibir radioterapia en las 8 semanas posteriores al día 1 del último ciclo de quimioterapia y continuar con la fase adyuvante. Los pacientes con enfermedad residual en el lecho tumoral tras cirugía recibieron radioterapia en las 4-8 semanas posteriores a la cirugía y el tratamiento adyuvante debía iniciarse en las 2-4 semanas tras completar la radioterapia.

En ambos brazos de tratamiento el esquema de quimioterapia incluía cisplatino + gemcitabina para histología escamosa (4 ciclos de 21 días cada uno compuesto por cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> día 1 + gemcitabina 1.000mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) o pemetrexed para histología no escamosa (4 ciclos de 21 días cada uno compuesto por cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> día 1).

El objetivo primario del estudio era dual e incluía supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG). El estudio se consideró positivo si se demostraba superioridad en SLE o SG en un análisis intermedio o final. La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad, incapacidad para reseca el tumor, recurrencia local o distante o muerte, evaluado por el investigador. La SG se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios fueron respuesta patológica mayor (RPM) definida como  $\leq 10\%$  de células tumorales viables en el tumor reseca y todos los ganglios linfáticos reseca; respuesta patológica completa (RPC) definida como la ausencia de cáncer residual invasivo de la pieza de pulmón reseca y los ganglios linfáticos tras la terapia neoadyuvante (ypT0/Tis ypN0); cambio en la calidad de vida global desde el estado basal en la fase neoadyuvante y adyuvante medido mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30; y seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab + quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y pembrolizumab adyuvante. La RPM y RPC fueron evaluadas por un patólogo ciego de un laboratorio central.

Los objetivos exploratorios eran la evaluación de cambios en la calidad de vida desde el estado basal en la fase neoadyuvante y adyuvante, la caracterización de resultados en salud en las fases neoadyuvante y adyuvante utilizando el EQ-5D-5L y la identificación de biomarcadores moleculares indicativos de respuesta clínica o resistencia, seguridad, farmacodinamia y/o mecanismo de acción de pembrolizumab + quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y pembrolizumab adyuvante.

Para la SLE, basado en un objetivo de 416 eventos en el análisis intermedio 2, el estudio se calculó con una potencia estadística del 90,1% para detectar un hazard ratio (HR) de 0,7 con  $\alpha=0,01$  (p de una cola). La potencia alcanza el 94,9% con  $\alpha=0,025$  (p de una cola). Para la SG, basado en un objetivo de 386 muertes en el análisis final, el estudio tiene una potencia estadística del 90% ( $\alpha=0,0148$ ) o 93,2% ( $\alpha=0,025$ ) para detectar un HR de 0,7 (p de una cola).

Basado en 786 participantes, hay una potencia del 99,1% para detectar una diferencia en RPM con  $\alpha=0,0001$  asumiendo un ratio del 22% de RPM en el grupo control y un 42% en el grupo experimental. Hay un 99,3% de potencia para detectar una diferencia en RPC con  $\alpha=0,0001$  asumiendo un ratio del 8% de RPC en el grupo control y un 24% en el grupo experimental.

Esta evaluación se basa en los resultados del primer análisis intermedio (fecha de corte 29 de julio de 2022). En la población global, la mediana de seguimiento era de 21,4 meses (rango 0,4-50,6 meses). También se incluyeron resultados del análisis intermedio 2 con fecha de corte 10 de julio de 2023 y una mediana de seguimiento de 29,8 meses (0,4-62,0).

## Resultados

Se aleatorizaron 797 pacientes, y se incluyeron 397 en el brazo de pembrolizumab y 400 en el de placebo.

Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos. El 70,6% eran hombres. La mediana de edad fue de 64,0 años (rango: 26-83) y el 45,4% tenía una edad  $\geq 65$  años. El 61,4% de los pacientes eran de raza blanca y el 33,5% de la Unión Europea. El 5,1% de los pacientes tenía un CPNM estadio IIA, el 24,8% estadio IIB, el 55,3% estadio IIIA y el 14,7% estadio IIIB. El 33,4% de los pacientes tenía una expresión de PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , el 30,4% TPS=1-49% y el 36,3% TPS  $< 1\%$ . Eran fumadores activos el 25,0%, exfumadores el 62,4% y el 12,7% nunca había sido fumador. En cuanto al ECOG, el 62,6% tenía un ECOG 0 y el 37,4% un ECOG 1. El 43,2% de los tumores eran escamosos y el 56,8% no escamosos. El 4,1% de los pacientes tenía una mutación de EGFR positiva, era negativa en el 29,9% y no se realizó en el 66,0%. La traslocación de ALK era positiva en el 2,6% de los pacientes, negativa en el 29,7% y desconocida en el 67,6%.

El 81,9% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab recibió cirugía y el 79,3% en el grupo de placebo. El motivo más frecuente de la suspensión de la cirugía fue un evento adverso (EA) (6,3%) en el grupo de pembrolizumab y progresión de la enfermedad (6,5%) en el brazo de placebo. Entre los pacientes que recibieron cirugía, se consiguió una resección completa R0 en el 92,0% de los pacientes con pembrolizumab y en el 84,2% de los pacientes con placebo, resección incompleta R1 en el 5,2% de los pacientes con pembrolizumab y en el 9,8% de los pacientes con placebo, resección incompleta R2 en el 1,2% de los pacientes con pembrolizumab y en el 1,3% de los pacientes con placebo e irreseccable en el 1,5% de los pacientes con pembrolizumab y en el 4,7% de los pacientes con placebo. Recibieron radioterapia 35 (8,8%) y 53 (13,3%) pacientes en los brazos de pembrolizumab y placebo, respectivamente.

El 73,0% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab recibió tratamiento adyuvante y el 66,7% en el brazo de placebo. La discontinuación del tratamiento por EA fue más frecuente en el brazo experimental (21,0% vs 9,3%), mientras que la discontinuación por progresión de la enfermedad fue más frecuente en el brazo control (15,2% vs 24,6%).

En el análisis intermedio 1, se obtuvo un resultado positivo en SLE evaluada por el investigador con una mediana no alcanzada (NA) en el grupo de pembrolizumab (IC 95% 34,1, NA) y de 17,0 meses en el grupo de placebo (IC 95% 14,3, 22,0), con un HR 0,58 (IC 95% 0,46, 0,72),  $p < 0,00001$  (ver figura 1 del anexo). El tipo de evento más frecuente fue progresión/recurrencia (23,7% vs 38,8%), seguido de muerte (10,1% vs 7,3%), imposibilidad para la resección del tumor (1,3% vs 3,8%) y progresión local que impidió la cirugía (0% vs 1,5%). En un análisis de sensibilidad, se determinó la SLE evaluada por un comité independiente. Tras un seguimiento de 21,4 meses (primer análisis intermedio realizado) el grupo de pembrolizumab no alcanzó la mediana (IC 95% 31,5, NA) mientras que fue de 18,4 meses en el grupo control (IC 95% 14,6, 26,2), con un HR 0,66 (IC 95% 0,53, 0,83).

La SG obtuvo un resultado positivo en el análisis intermedio 2, con una mediana que no se alcanzó en el grupo de pembrolizumab (IC 95% NA, NA) y de 52,4 meses en el grupo de placebo (IC 95% 45,7, NA) con un HR de 0,72 (IC 95% 0,56, 0,93),  $p = 0,00517$  (ver figura 2 del anexo). El valor de la p se encuentra por debajo del límite para considerarlo significativo ( $p = 0,005426$ ).

**Tabla 1.** Resumen de los resultados de eficacia de la población por intención de tratar (análisis intermedio 2 del ensayo clínico KEYNOTE-671).

	Pembrolizumab	Placebo
<b>SLE</b>		
<b>Nº de acontecimientos (%)</b>	174 (43,8)	248 (62,0)
<b>Mediana (meses)</b>	47,2 (32,9, NA)	18,3 (14,8, 22,1)
<b>HR (IC 95%)</b>	0,59 (0,48, 0,72)	
<b>SG</b>		
<b>Nº de acontecimientos (%)</b>	110 (27,7)	144 (36,0)
<b>Mediana (meses)</b>	NA (NA, NA)	52,4 (45,7, NA)
<b>HR (IC 95%)</b>	0,72 (0,56-0,93)	
<b>Valor de p</b>	0,00517*	

SLE=supervivencia libre de eventos; SG=supervivencia global; IC=intervalo de confianza; NA=no alcanzado

\*p de una cola

Los resultados de RPC y RPM fueron positivos en el primer análisis. El 30,2% (IC 95% 25,7, 35,0) de los pacientes en el grupo de pembrolizumab obtuvo una RPM frente al 11,0% (IC 95% 8,1-14,5) en el grupo de placebo, con una diferencia del 19,2% (IC 95% 13,9, 24,7),  $p < 0,00001$ . El 18,1% (IC 95% 14,5, 22,3) de los pacientes en el grupo de pembrolizumab obtuvo una RPC frente al 4,0% (IC 95% 2,3, 6,4) en el grupo de placebo, con una diferencia del 14,2% (IC 95% 10,1, 18,7),  $p < 0,00001$ .

El cambio en la calidad de vida medida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 en la fase neoadyuvante se calculó comparando el estado basal con el estado en la semana 11. En el brazo de tratamiento con pembrolizumab el cambio fue de -9,30 (IC 95% -11,67, -6,94) y en el brazo de placebo fue de -10,68 (IC 95% -13,02, -8,34), con una diferencia entre ambos de 1,37 (-1,69, 4,44),  $p = 0,3794$ . En la fase adyuvante, el cambio desde el estado basal se comparó en la semana 10. En el brazo de tratamiento con pembrolizumab el cambio fue de -1,51 (IC 95% -3,67, 0,65) y en el brazo de placebo fue de -3,81 (IC 95% -6,05, -1,58), con una diferencia entre ambos de 2,31 (-0,52, 5,13),  $p = 0,1092$ .

El 17,1% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab y el 37,3% del grupo de placebo recibieron una o más terapias oncológicas tras la progresión.

## Análisis de subgrupos

En el análisis por subgrupos de la SG (ver figura 3 del anexo), los resultados de los subgrupos preespecificados fueron en general consistentes con el global del estudio (análisis intermedio 2).

Se observó una mayor eficacia en los pacientes menores de 65 años (HR 0,57 (IC 95% 0,40, 0,80)) frente a los mayores de 65 años (HR 0,96 (IC 95% 0,67, 1,38)), con interacción estadística, plausibilidad biológica y consistencia con lo observado en otros estudios.

No existe interacción entre los subgrupos de pacientes con CPNM estadio II (HR 0,67 (IC 95% 0,41, 1,10)) y estadio III (HR 0,74 (IC 95% 0,55, 0,98)). Tampoco en función de la histología (escamoso HR 0,71 (IC 95% 0,51, 0,99), no escamoso HR 0,73 (IC 95% 0,50, 1,06)); ni del ECOG (ECOG 0 HR 0,74 (IC 95% 0,53, 1,03), ECOG 1 HR 0,72 (IC 95% 0,50, 1,04)).



Los pacientes se estratificaron en función de la expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$ 50% vs <50%). Se observa un beneficio más probable de pembrolizumab en pacientes con alta expresión de PD-L1 en cuanto a SLE y SG. En el análisis intermedio 2 de SLE según la expresión de PD-L1, el HR en el grupo con TPS $\geq$ 50% fue de 0,48 (IC 95% 0,33, 0,71); en el grupo con TPS=1-49%, el HR fue de 0,52 (IC 95% 0,36, 0,73); y en el grupo con TPS<1%, el HR fue de 0,75 (IC 95% 0,56, 1,01). En cuanto a la SG, el HR en el grupo con TPS $\geq$ 50% fue de 0,55 (IC 95% 0,33, 0,92); en el grupo con TPS=1-49%, el HR fue de 0,69 (IC 95% 0,44, 1,07); y en el grupo con TPS<1%, el HR fue de 0,91 (IC 95% 0,63, 1,32). Este análisis estaba preespecificado y el resultado tiene plausibilidad biológica, siendo consistente con lo observado en otros estudios de inmunoterapia en CPNM, aunque no llega a presentar interacción.

La expresión de PD-L1 TPS<1% no fue un factor de estratificación en el momento de la aleatorización; este grupo de pacientes representa alrededor del 36% de la población por intención de tratar. Los datos de SG en este subgrupo son difíciles de interpretar por el bajo número de eventos, pero la mejoría observada de HR de SG entre los análisis intermedios 1 y 2 no sugiere un perjuicio en SG en este grupo de pacientes.

Se realizó un análisis exploratorio de subgrupos no estratificado de la SLE según la RPC y RPM alcanzadas tras el tratamiento neoadyuvante. Pese a que el número de pacientes en algunos grupos es bajo, se observó un beneficio más probable en los pacientes tratados con pembrolizumab, tanto si alcanzan RPC (HR 0,33, IC 95% 0,09, 1,22) como si no (HR 0,69, IC 95% 0,55, 0,85). De forma similar, los pacientes tratados con pembrolizumab que alcanzan RPM obtienen un HR 0,54 (IC 95% 0,24, 1,22) y los que no alcanzan RPM un HR 0,73 (IC 95% 0,58, 0,92), a favor de pembrolizumab. Estos resultados no presentan interacción.

El número de pacientes tanto con mutación en EGFR como con translocación en ALK fue muy pequeño, por lo que no se pueden extraer conclusiones respecto a la eficacia de pembrolizumab perioperatorio en pacientes con EGFR mutado ni translocación ALK.

## Seguridad

Los datos de seguridad se basan en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado (393 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 399 en el grupo de placebo). Los datos de seguridad provienen del análisis intermedio 2, con una mediana de seguimiento de 29,8 meses.

La frecuencia, tipo y severidad de los eventos adversos (EA) fueron consistentes con el perfil de seguridad ya establecido de pembrolizumab en monoterapia y del conocido de cada componente de quimioterapia.

Los pacientes que sufrieron al menos un EA fueron 99,5% en el brazo de pembrolizumab y 98,5% en el brazo control. La incidencia de EA fue similar en ambos brazos de tratamiento. Los EA de mayor incidencia en el brazo de quimioterapia + pembrolizumab fueron náuseas (57,6%), bajo número de neutrófilos (43,7%), anemia (42,4%), estreñimiento (38,6%), fatiga (31,6%), apetito disminuido (28,8%), bajo número de linfocitos (28,3%), disnea (18,7%). Algunos de estos EA están causados por la adición de quimioterapia al tratamiento con pembrolizumab. Se observaron diferencias entre ambos brazos en la incidencia de erupción (16,9% vs 8,5%), incremento de ALT (14,6% vs 9,5%), prurito (13,1% vs 8,3%), insomnio (12,6% vs 6,5%), pirexia (12,4% vs 7,8%) e hipotiroidismo (11,1% vs 1,8%), que fueron más frecuentes en el brazo de pembrolizumab, aunque el análisis no está potenciado para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Los EA relacionados con el tratamiento se dieron en el 96,7% en el brazo experimental y en el 95,0% en el brazo control. No se identificaron nuevos EA inmunomediados asociados con la administración concomitante de pembrolizumab y quimioterapia seguido de pembrolizumab adyuvante en monoterapia. Los EA de especial interés del brazo de pembrolizumab vs placebo con mayor incidencia fueron hipotiroidismo (11,1% vs 1,8%), hipertiroidismo (5,6% vs 3,3%) y neumonitis (5,6% vs 1,8%).



El 44,9% y el 37,3% en los brazos de pembrolizumab y placebo, respectivamente, sufrieron un EA de grado 3-5 relacionado con el tratamiento. Los más frecuentes en el brazo de quimioterapia + pembrolizumab fueron neutrófilos disminuidos (20,7%), anemia (7,3%), linfopenia (5,3%), plaquetas disminuidas (5,1%) y neutropenia febril (0,8%).

Hubo una mayor incidencia de EA severos relacionados con el tratamiento en el brazo de pembrolizumab durante la fase neoadyuvante (33,6%) que en la adyuvante (14,1%).

Las discontinuaciones debido a un EA relacionado con el tratamiento se dieron en el 18,7% y 13,3% de los pacientes en los brazos de pembrolizumab y placebo, respectivamente. Los EA más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en el brazo de pembrolizumab fueron diarrea (1,0%), neumonitis (1,0%), enfermedad pulmonar inmunomediada (0,5%) y enfermedad pulmonar intersticial (0,5%).

Un mayor número de pacientes en el brazo de pembrolizumab (6,3%) comparado con placebo (4,3%) no pudo recibir cirugía debido a EA. Debido al bajo número de pacientes, no se puede establecer una correlación clara con el tratamiento con pembrolizumab.

4 pacientes (1,0%) en el brazo de pembrolizumab y 3 pacientes (0,8%) en el brazo de placebo fallecieron debido a un EA relacionado con el tratamiento en el momento del análisis intermedio 1. Estos fueron fibrilación auricular (1), enfermedad pulmonar intersticial (1), neumonía (1) y muerte súbita cardíaca (1) en el brazo de pembrolizumab. Las causas de muerte relacionados con el tratamiento en el brazo control fueron neumonía (1), síndrome agudo coronario (1) y hemorragia pulmonar (1). En ambos brazos, 3 pacientes fallecieron durante la fase neoadyuvante. Los EA que causaron la muerte en los 30 días posteriores a la cirugía estaban relacionados con el procedimiento quirúrgico en los dos brazos. En el análisis intermedio 2, se registraron 2 EA de grado 5 adicionales: neoplasia maligna de pulmón en el brazo de pembrolizumab y fallo respiratorio en el brazo control.

En la fase adyuvante, se observó una tendencia hacia una mayor incidencia de AE en el brazo de pembrolizumab frente al brazo de placebo. Sin embargo, la incidencia de EA (incluyendo los EA de grado 3-5, EA graves y muertes) es inferior comparada con la de la fase neoadyuvante.

En los pacientes  $\geq 65$  años, el perfil de seguridad fue similar al del resto de la población, exceptuando los EA de grado 3-5, EA graves y discontinuaciones del tratamiento debido a un EA.

La proporción de pacientes que sufrió un EA fue similar en la población con ECOG 0 y 1.

## Discusión

El EC KEYNOTE-671 ha demostrado una mejora en SLE en el primer análisis intermedio y en SG en el segundo análisis intermedio, aunque el resultado de SG refleja un beneficio pequeño e inmaduro.

El diseño del EC KEYNOTE-671 no permite distinguir la contribución de pembrolizumab a cada fase de tratamiento, ni si pembrolizumab neoadyuvante y/o adyuvante son necesarios en todos los pacientes. Esto habría sido posible si se hubiera realizado una segunda aleatorización tras la cirugía.

Una enmienda al protocolo contribuyó a aumentar la población durante el reclutamiento para incluir los estadios IIA y IIIB resecable (N2); previamente solo los estadios IIB y IIIA eran candidatos. Ninguna de las enmiendas del protocolo afectó al tamaño muestral ni al cálculo de la potencia estadística. El número de desviaciones del protocolo fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

Los criterios de inclusión y exclusión del EC KEYNOTE-671 fueron en general aceptables, en línea con otros EC con inhibidores de puntos de control inmunitario. La determinación de EGFR y ALK no fue necesaria y, aunque los resultados se recogieron si estaban disponibles, únicamente hay datos del 30% de los pacientes aproximadamente. En el momento de realización del EC no existían terapias dirigidas para el CPNM en estadios tempranos.

La quimioterapia administrada (cisplatino + gemcitabina o pemetrexed según la histología) se encuentra en línea con las guías ESMO. La duración total del tratamiento (neoadyuvancia, cirugía, (radioterapia) y adyuvancia) fue de unos 12-18 meses.

La administración de pembrolizumab neoadyuvante no comprometió la posibilidad de someterse a cirugía ni incrementó la incidencia de complicaciones post-quirúrgicas.

Los datos presentados se consideran maduros para evaluar el beneficio de la terapia teniendo en cuenta la duración del seguimiento y los ratios de eventos de SLE. La diferencia observada en SLE entre ambos brazos de tratamiento (19% a los 30 meses) se considera clínicamente relevante.

Las curvas de Kaplan-Meier de SLE se separan a los 4 meses aproximadamente y continúan separadas, aunque se observa una alta tasa de censuras y aún no se aprecia un aplanamiento de la curva.

De forma similar a lo observado con la SLE, hay una alta tasa de censuras en las curvas de Kaplan-Meier de SG tras el mes 18. Las curvas prácticamente se solapan hasta el mes 16, momento en el que claramente se dividen a favor de pembrolizumab. El análisis de las muertes de los primeros 8 meses (35 en el brazo experimental vs 28 en el control) mostró una mayor tasa de muertes por progresión en el brazo de placebo (22,9% vs 42,9%). Las muertes por EA relacionados con el tratamiento están distribuidas de forma uniforme (3 en cada brazo).

La RPC y RPM se dirigen en la misma dirección que la SLE en este estudio, pero, hasta el momento, no están reconocidas como objetivos subrogados en CPNM temprano, a diferencia de otros tumores, ni se han incorporado en las guías clínicas internacionales (21, 22).

No se observan características basales diferentes entre los pacientes que alcanzan RPC o RPM y los que no. Un análisis exploratorio de subgrupos no estratificado de los pacientes que alcanzan y no alcanzan RPC y RPM tras la neoadyuvancia sugiere mejor SLE en los pacientes que alcanzan RPM/RPC. El efecto del tratamiento es siempre a favor del brazo de pembrolizumab, incluso en los pacientes que no alcanzan RPM/RPC, lo que sugiere que la adyuvancia con pembrolizumab aporta beneficio añadido a la neoadyuvancia y cirugía. Sin embargo, este análisis tiene limitaciones porque se basa en un resultado post-aleatorización y el número de pacientes/eventos es bajo en los pacientes con RPC y RPM, especialmente en el brazo control. No está claro el beneficio de añadir pembrolizumab adyuvante en pacientes que consiguen una respuesta mayor patológica. Este dato se debería explorar en estudios futuros.

La calidad de vida en la fase neoadyuvante disminuyó a lo largo del tiempo en ambos brazos de tratamiento. En la fase adyuvante, la puntuación se mantuvo estable en los dos brazos.

Los datos de los subgrupos pre-especificados mostraron en general resultados consistentes con el resultado global. Aunque los pacientes con estadio II parecen obtener un menor beneficio de pembrolizumab que los pacientes con estadio III, al igual que los pacientes que nunca habían sido fumadores frente a los fumadores y exfumadores, no se observa significación estadística. Además, estos subgrupos son pequeños con bajas tasas de eventos y amplios intervalos de confianza, lo que conlleva una gran incertidumbre. El beneficio de pembrolizumab es similar en pacientes con histología escamosa y no escamosa.

El beneficio de pembrolizumab está relacionado con el nivel de expresión de PD-L1, con mejores resultados en SLE, SG, RPC y RPM en el subgrupo con mayor expresión de PD-L1. En el subgrupo con PD-L1 TPS <1% (aproximadamente el 36% de la población por intención de tratar), en el segundo análisis intermedio los resultados de SLE y SG son HR 0,75 (IC 95% 0,56, 1,01) y HR 0,91 (IC 95% 0,63, 1,32) respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier de SLE en el subgrupo con PD-L1 TPS <1% se separan a partir del mes 12 a favor de pembrolizumab y se mantienen separadas en el tiempo. Con respecto a la SG, aunque los datos son aún inmaduros, las curvas se cruzan en el mes 24. Sin embargo, el HR se encuentra a favor del brazo experimental y va mejorando según aumenta el tiempo de seguimiento desde HR 1,01 en el primer análisis a HR 0,91 en el segundo análisis, lo que no va en perjuicio de la SG.



Los pacientes que recibieron placebo tuvieron más líneas de tratamiento posteriores que los pacientes en el brazo experimental (17,1% vs 37,3%). En el momento del segundo análisis intermedio, no hubo una diferencia en ORR entre los pacientes que recibieron anti-PD(L)1 tras la administración de pembrolizumab comparado con pacientes naive, ni tampoco hubo una diferencia clara entre utilizar un fármaco anti-PD(L)1 inmediatamente tras pembrolizumab o utilizarlo después de otro tipo de tratamiento. Sin embargo, los datos son limitados por el carácter del análisis post-aleatorización, la falta de datos de la mitad de los pacientes y el limitado número de pacientes que impide obtener conclusiones sobre el retratamiento con anti-PD(L)1.

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v1.1) de las terapias antineoplásicas. Esta escala aporta una orientación para evaluar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien, su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría el formulario para terapias potencialmente curativas, teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-671. Aplicando el formulario 1, pembrolizumab en esta indicación obtiene la "categoría A", el valor más alto de una escala de 3 (A, B, C), considerado como beneficio clínico relevante, aunque con los datos disponibles aún inmaduros (24). Es necesario esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio.

Las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión 11 (2024) (25) recomiendan en pacientes con CPNM estadios IB (tumores  $\geq 4$  cm), IIA, IIB, IIIA y IIIB el tratamiento con pembrolizumab neoadyuvante junto con quimioterapia seguido de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante. Otras alternativas recomendadas son nivolumab neoadyuvante junto con quimioterapia basada en platino; y durvalumab neoadyuvante junto con quimioterapia seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante. Otras opciones serían pembrolizumab o atezolizumab adyuvantes. Sin embargo, durvalumab perioperatorio para CPNM aún no está autorizado en la UE. En el caso de tumores con mutación en EGFR recomiendan tratamiento adyuvante con osimertinib y en tumores con translocaciones ALK tratamiento adyuvante con alectinib.

## Comparaciones indirectas

Para entender el beneficio de la adición de pembrolizumab neoadyuvante, se realizó una comparación indirecta entre los EC KEYNOTE-671 y KEYNOTE-091 (pembrolizumab adyuvante para CPNM tras quimioterapia basada en platino) utilizando los datos de pacientes individuales.

La comparación indirecta de los EC KEYNOTE-091 y KEYNOTE-671 está bien realizada desde el punto de vista metodológico, aunque existen varias limitaciones del análisis. Ambos estudios son diferentes en cuanto a su diseño y población objetivo. El análisis se basa en la suposición de que la contribución de la quimioterapia administrada antes y después de la cirugía es la misma. La aleatorización se realizó en distintos momentos respecto a la cirugía, por lo que los datos recogidos del EC KEYNOTE-671 pueden no reflejar de forma adecuada el estado basal de los pacientes del EC KEYNOTE-091. Además, la definición de evento en el EC KEYNOTE-091 incluyó segundos y nuevos tumores (n=21, 3,6%), mientras que el KEYNOTE-671 no.

Se incluyeron los pacientes de ambos estudios tratados con pembrolizumab adyuvante que recibieron quimioterapia, pero no radioterapia, con una resección R0, ECOG 0 o 1 y que estaban libres de enfermedad antes de la administración de pembrolizumab adyuvante. Para alcanzar la misma mediana de seguimiento, los datos del EC KEYNOTE-091 se ajustaron con una nueva fecha de corte censurando las evaluaciones de la enfermedad y el seguimiento realizado tras esta fecha. La puntuación de propensión se calculó usando una regresión logística multivariante como la probabilidad de ser tratado con pembrolizumab adyuvante en el EC KEYNOTE-671 vs KEYNOTE-091. Se utilizó una puntuación de propensión para balancear las características basales de los pacientes y ajustar por factores confusores en las comparaciones de los EC. Se identificaron factores pronósticos y posibles confusores y se incluyeron como covariables en el modelo de regresión logística los siguientes: raza, género, histología, tabaquismo, estadio de la enfermedad (8ª ed

AJCC), expresión de PD-L1, ECOG y edad. La probabilidad inversa del peso del análisis del tratamiento basado en la puntuación de propensión se obtuvo para cada participante y se usó para balancear las características anteriores.

Se incluyeron 259 y 493 pacientes de los brazos de tratamiento con pembrolizumab de los EC KEYNOTE-671 y KEYNOTE-091, respectivamente. Las características basales balanceadas de ambos grupos fueron similares.

La probabilidad inversa de ponderación del tratamiento basada en la puntuación de propensión se usó en el modelo de Cox ponderado para el análisis de SLE y para estimar el efecto del tratamiento ajustado por el desequilibrio de la población en los dos estudios. Se usó el método de Xie y Liu para estimar las curvas de Kaplan-Meier de SLE ajustadas. El tiempo de origen del análisis de SLE fue la fecha en la que se inició el tratamiento con pembrolizumab adyuvante.

Con una mediana de seguimiento de 19,2 meses desde el inicio de pembrolizumab adyuvante, el HR de SLE fue de 0,86 (IC 95% 0,60, 1,24) a favor del brazo de pembrolizumab del EC KEYNOTE-671. Este resultado debe ser interpretado con precaución, teniendo en cuenta las limitaciones reflejadas anteriormente.

Existen varios EC evaluando la eficacia y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en CPNM reseccable. Los EC AEGEAN y Checkmate-77T han evaluado la terapia perioperatoria del CPNM reseccable, aunque ambos fármacos aún no están autorizados en la UE.

El ensayo clínico AEGEAN (NCT03800134) de fase 3 y doble ciego estudió la eficacia y seguridad de durvalumab perioperatorio en pacientes con CPNM estadios IIA a IIIB (8ª ed AJCC) (26). Se aleatorizaron 802 pacientes a recibir 4 ciclos de quimioterapia basada en platino más durvalumab 1.500 mg o placebo intravenoso cada 3 semanas, seguido de cirugía. Tras la cirugía, los pacientes continuaron recibiendo durvalumab o placebo cada 4 semanas durante 12 ciclos. La aleatorización se estratificó según el estadio de la enfermedad (II, III) y la expresión de PD-L1 (<1%, ≥1%). Se permitió la administración de radioterapia postoperatoria. En una enmienda al protocolo se excluyeron pacientes con mutación en EGFR o traslocación ALK, a raíz de la aprobación de osimertinib adyuvante en pacientes con CPNM reseccado con mutación en EGFR. La población por intención de tratar modificada (excluyendo 62 pacientes con mutación en EGFR o traslocación de ALK) se componía de 740 pacientes, 366 en el grupo de durvalumab y 374 en el grupo de placebo. Solo el 6,4% de los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria.

Los dos objetivos principales fueron SLE y RPC. En el primer análisis intermedio de SLE (con un 31,9% de madurez de los datos), se obtuvo un HR para progresión de la enfermedad, recurrencia o muerte de 0,68 (IC 95% 0,53, 0,88, p=0,004). En el análisis a los 24 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes con SLE fue del 63,3% en el grupo de durvalumab (IC 95% 56,1, 69,6) y de 52,4% en el grupo de placebo (IC 95% 45,4, 59,0). El beneficio en SLE de durvalumab se mantuvo en la mayoría de subgrupos preespecificados, incluyendo los pacientes con expresión de PD-L1<1%. En el análisis final de RPC, para el cual no se realizó un análisis estadístico formal, se observó en el grupo de durvalumab una RPC en mayor proporción (17,2%, IC 95% 13,5, 21,5) que en el grupo de placebo (4,3%, IC 95% 2,5, 6,9). El ratio de respuesta objetiva analizada de forma independiente antes de la cirugía fue del 56,3% (IC 95% 51,0, 61,4) en el grupo de durvalumab y del 38,0% (IC 95% 33,0, 43,1) en el grupo de placebo.

En el EC Checkmate 77T se evaluó la administración de nivolumab perioperatorio en pacientes con CPNM estadios IIA a IIIB según la 8ª edición de la AJCC (27). Se excluyeron pacientes con mutaciones en EGFR y traslocaciones en ALK. Se estratificó según el estadio de la enfermedad (II, III), histología del tumor (escamoso, no escamoso) y expresión de PD-L1 (<1%, ≥1%, no evaluable o indeterminado). En la fase neoadyuvante, los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino más nivolumab 360 mg o placebo cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras la cirugía, en la etapa adyuvante, los pacientes recibieron nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas durante 1 año.

El porcentaje de pacientes con SLE a los 18 meses fue del 70,2% en el grupo de nivolumab y del 50,0% en el grupo de placebo (HR 0,58, IC 95% 0,42, 0,81, p<0,001). Se observó un beneficio en pacientes con expresión de PD-L1≥1% (HR 0,52, IC 95% 0,35, 0,78), mientras que en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1<1% se obtuvo un HR 0,73 (IC 95% 0,47, 1,15). Una RPC se dio en el 25,3% de pacientes en el grupo de nivolumab (IC 95% 19,8-31,5) y en el 4,7% en el grupo

de quimioterapia (IC 95% 2,4, 8,3), con un odds ratio de 6,64 (IC 95% 3,40, 12,97). Se obtuvo una mayor proporción de RPM en los pacientes tratados con nivolumab (35,4%, IC 95% 29,2, 41,9) que con placebo (12,1%, IC 95% 8,2, 17,0) con un odds ratio de 4,01 (IC 95% 2,48, 6,49). En un análisis exploratorio, la SLE desde la cirugía pareció favorecer a nivolumab frente a placebo tanto en pacientes que consiguieron una RPC como en los que no.

La inmunoterapia adyuvante se ha estudiado en los EC de fase 3 KEYNOTE-091 e IMpower010.

Pembrolizumab está aprobado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (28). Esta indicación se estudió en el EC KEYNOTE-091 en pacientes en estadios IB, II o IIIA (7ª ed AJCC) después de resección completa, con independencia del estado de la expresión tumoral de PD-L1 (29). Los pacientes podían o no haber recibido quimioterapia adyuvante según lo recomendado por las guías locales. La aleatorización se estratificó por estadio (IB, II, IIIA), quimioterapia adyuvante (sí, no), expresión de PD-L1 (TPS < 1%, TPS 1-49%, TPS ≥ 50%) y región geográfica (Europa Occidental, Europa Oriental, Asia, resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de pembrolizumab (n=590) o placebo (n=587) por vía intravenosa cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o 18 ciclos.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad en la población que había recibido quimioterapia (HR 0,76 (IC 95% 0,64, 0,91), p=0,00150) para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con los pacientes en el grupo placebo. La SG de estos pacientes obtuvo un HR 0,79 (IC 95% 0,62, 1,01), p=0,03224. Se vio una menor eficacia en los pacientes con PD-L1 ≥ 50%. En los pacientes que recibieron quimioterapia con PD-L1 TPS ≥ 50% (n=143), se obtuvo para la supervivencia libre de enfermedad un HR 0,83 (IC 95% 0,57, 1,19), los pacientes con PD-L1 TPS=1-49% (n=165) tuvieron HR 0,70 (IC 95% 0,51, 0,96) y los pacientes con PD-L1 TPS < 1% (n=198) tuvieron HR 0,75 (IC 95% 0,56, 0,99), sin embargo, no existe interacción significativa entre estos grupos.

Atezolizumab, otro inhibidor de PD-L1, tiene indicación en monoterapia como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 ≥ 50% en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (30). Esta indicación se estudió en el EC IMpower010 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto (31) que incluyó pacientes con CPNM estadio IB-III A (7ª ed AJCC) y características similares a las del EC KEYNOTE-091, aunque con una diferencia importante; únicamente fueron candidatos al EC los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa. Se incluyeron 1.005 pacientes para recibir atezolizumab 1.200 mg cada 3 semanas durante 16 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se estudió frente a la mejor terapia de soporte (BSC).

Se evaluaron los resultados de forma jerárquica. Se cumplieron los objetivos primarios de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM en estadio II-III A con PD-L1 ≥ 1% (HR 0,66, IC 95% 0,50, 0,88, p=0,0039) y de supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes aleatorizados con CPNM en estadio II-III A con cualquier expresión de PD-L1 (HR 0,79, IC 95% 0,64, 0,96, p=0,0205). Atezolizumab demostró un mayor beneficio en supervivencia libre de enfermedad frente a BSC en la población con PD-L1 TPS ≥ 50% en estadios II-III A sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK. La mediana de supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó en el brazo de atezolizumab y fue de 37,3 meses (30,1-NA) en el brazo de BSC (HR 0,49, IC 95% 0,29, 0,81, p=0,0045). Sin embargo, no se alcanzó la significancia estadística para el criterio de valoración principal de supervivencia libre de enfermedad en la población por intención de tratar (estadio IB-III A, cualquier expresión de PD-L1), con HR 0,81 (IC 95% 0,67, 0,99, p=0,0395), a falta de los resultados del análisis final. Se realizó un análisis post hoc de SG de los pacientes con estadio II-III A y PD-L1 ≥ 50% y sin alteraciones en EGFR ni ALK con una mediana que no se alcanza en ningún brazo y un HR 0,42 (IC 95% 0,23, 0,78), p=0,005 (32).

La inmunoterapia neoadyuvante en CPNM se ha estudiado en el EC Checkmate-816.

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ . Se evaluó primero en el EC NADIM II y posteriormente en el EC Checkmate-816 de fase 3, aleatorizado y abierto (33). El ensayo Checkmate-816 incluyó pacientes con tumores reseccables en estadio IB, II o IIIA (7ª ed AJCC). Se excluyeron del ensayo los pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ , no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II, IIIA) y el sexo (hombre, mujer). Se aleatorizaron 358 pacientes a recibir nivolumab 360 mg en combinación con quimioterapia basada en platino (n=179) o quimioterapia basada en platino (n=179) cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos, seguido de resección quirúrgica. La quimioterapia adyuvante era opcional, con o sin radioterapia.

La mediana de SLE fue de 31,6 meses (IC 95% 30,2, NA) en el grupo de nivolumab y de 20,8 meses (IC 95% 14,0, 26,7) en el grupo de quimioterapia (HR 0,63; IC 97,38% 0,43, 0,91; p=0,005). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos, con un HR 0,57 (IC 99,67% 0,30, 1,07), p=0,008. La tasa de RPC fue del 24,0% (IC 95% 18,0, 31,0) en el grupo de nivolumab y de 2,2% (IC 95% 0,6, 5,6) en el grupo de quimioterapia. La diferencia de RPC es de 21,6% (IC 99% 13,0, 30,3) con un odds ratio de 13,94 (IC 99% 3,49, 55,75), p<0,001. Alcanzaron una RPM el 36,9% de los pacientes en el grupo de nivolumab y el 8,9% en el grupo de placebo, con un odds ratio de 5,70 (IC 95% 3,16, 10,26).

No es posible realizar una comparación indirecta entre los EC Checkmate-816 y KEYNOTE-671, dadas las diferencias en criterios de inclusión (estadios IB-III A vs II-III B), protocolo (3 vs 4 ciclos de terapia neoadyuvante, regímenes de quimioterapia permitidos y adición de inmunoterapia adyuvante) y madurez de los datos (análisis completo vs intermedio). Había diferencias entre los EC en la expresión de PD-L1 y se utilizaron diferentes tests para medirlo. Es importante destacar que las conclusiones de los datos son consistentes; las tasas de RPC y RPM en ambos EC son similares y la adición de inmunoterapia demostró una ventaja importante en términos de SLE frente a la quimioterapia sola. Sin embargo, los resultados de RPC y RPM son variables subrogadas que no han demostrado estar relacionadas con beneficio clínico en el entorno de la neoadyuvancia en CPNM.

Por otro lado, osimertinib, un fármaco dirigido frente a la mutación en EGFR está aprobado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CPNM estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras de EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta los 3 años de tratamiento (18). Esta indicación se estudió en el EC ADAURA de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con CPNM estadios IB-III A (7ª ed AJCC) con tumores con mutación en EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) (34, 35).

Los resultados de SLE obtenidos en este ensayo se comunicaron 2 años antes de lo planeado, siguiendo la recomendación del comité de monitorización independiente debido al beneficio clínico obtenido. Osimertinib mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad en la población objetivo con enfermedad en estadios IB-III A, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 65,8 meses en el grupo de osimertinib (IC 95% 61,7, NA) y de 28,1 meses en el grupo de placebo (IC 95% 22,1, 35,0) y un HR 0,27 (IC 95% 0,21, 0,34; p<0,0001). El beneficio en supervivencia libre de enfermedad con osimertinib se observó en todos los subgrupos predefinidos e independientemente de si los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante o no.

En el análisis final del EC, con una mediana de seguimiento de 60 meses, se demostró un beneficio significativo en SG. En la población total (estadios IB-III A), la SG a 5 años fue del 88% (IC 95% 83, 91) y del 78% (IC 95% 73, 82) en el grupo de osimertinib y placebo, respectivamente (HR 0,49, IC 95% 0,34, 0,70, p<0,0001).

Alectinib, un inhibidor de ALK, está aprobado en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva. Se estudió en el EC ALINA abierto de fase 3 (36). Los pacientes elegibles debían tener CPNM en estadio IB (tumores  $\geq 4$  cm) – IIIA (7ª ed AJCC) con un tumor ALK positivo y resección tumoral completa. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir alectinib o



quimioterapia basada en platino tras la resección tumoral. Alectinib se administró durante 2 años o hasta recidiva del cáncer o toxicidad inaceptable. La quimioterapia basada en platino se administró durante 4 ciclos. Se incluyeron 130 pacientes en el brazo de alectinib y 127 en el de quimioterapia.

Con un tiempo de seguimiento medio de 27,8 meses, la mediana de SLE en la población por intención de tratar no se alcanzó en el grupo de alectinib (IC 95% NA, NA) y fue de 41,3 meses (IC 95% 28,5, NA) en el grupo de quimioterapia. El HR para recurrencia de la enfermedad o muerte de alectinib comparado con placebo fue 0,24 (IC 95% 0,13, 0,43),  $p < 0,0001$ . Los datos de SG son aún inmaduros, con 2 eventos en el grupo de alectinib y 4 en el de quimioterapia.

La terapia neoadyuvante presenta algunas ventajas frente a la adyuvante, como un mejor estado funcional del paciente, la disminución del tamaño del tumor antes de la cirugía, la posibilidad de realización de una cirugía mínimamente invasiva, la erradicación temprana de las micrometástasis y la evaluación directa del efecto terapéutico en el tumor resecado. Además, el tratamiento neoadyuvante de tumores que presentan alta carga de neoantígenos puede facilitar la expansión de linfocitos T de memoria. Por otro lado, esta aproximación conlleva el riesgo de que el paciente deje de ser candidato a cirugía. En los EC que incluyen tratamiento neoadyuvante, el 16-22% de los pacientes aproximadamente no son candidatos a cirugía tras el tratamiento neoadyuvante; y en el 75% de los casos la razón fue progresión de la enfermedad (37, 38, 39, 40).

Las terapias perioperatorias combinan los efectos de las terapias adyuvantes y de las neoadyuvantes. El periodo de tratamiento adyuvante permite mejorar la supervivencia de los pacientes que no han alcanzado una RPC; en el EC KEYNOTE-671 el HR de SLE para estos pacientes fue de 0,69 (IC 95% 0,55, 0,85) y en el Checkmate-816 el HR fue 0,84 (IC 95% 0,61, 1,17). Existe evidencia de mecanismos que interrumpen las funciones del sistema inmunitario en la etapa postoperatoria. Este estado inmunosupresor puede favorecer el crecimiento de las células tumorales presentes en las inmediaciones del sitio quirúrgico, por lo que el tratamiento adyuvante puede ser beneficioso (41).

Es importante recalcar que la comparación directa de los objetivos entre las terapias adyuvantes, neoadyuvantes y perioperatorias es imposible porque la aleatorización ocurre más tarde en los EC de tratamiento adyuvante, tras la cirugía y quimioterapia adyuvante. Además, en las estrategias adyuvantes se seleccionan a los pacientes con características más favorables, mientras que los EC que aleatorizan al inicio del estudio (momento del diagnóstico) la población es más heterogénea en el momento de la adyuvancia.

Muchas incógnitas siguen sin respuesta, como la duración y la necesidad de tratamiento adyuvante en pacientes que han alcanzado RPC, que tienen un pronóstico bueno y quizá se beneficiarían de una adyuvancia más corta. La adyuvancia de 6 meses con nivolumab ha demostrado resultados prometedores en pacientes con RPC en un EC de fase 2 (42).

Un metanálisis evaluó la eficacia de la inmunoterapia perioperatoria de los EC KEYNOTE-671, NADIM II y AEGEAN (43). La SLE en el grupo de inmunoterapia fue superior a la de placebo, con un HR 0,61 (0,52, 0,72),  $p < 0,00001$ . La SG de la inmunoterapia perioperatoria también demostró superioridad frente a placebo, con un HR 0,63 (0,49, 0,81),  $p = 0,0003$ . En el análisis de subgrupos, la SLE tendía a estar a favor de la inmunoterapia en la mayoría de grupos. Esta ventaja se incrementaba en los pacientes con mayor expresión de PD-L1; en pacientes con PD-L1 TPS < 1% se obtuvo RR 0,77 (0,59, 1,00), en pacientes con PD-L1 TPS = 1-49% RR 0,56 (0,42, 0,73), y en pacientes con PD-L1 TPS > 50% RR 0,48 (0,35, 0,67). La tasa de respuesta objetiva (RR 2,21 (1,91, 2,54)), RPC (RR 4,36 (3,04, 6,25)) y RPM (RR 2,79 (2,25, 3,46)) también fueron más favorables en el grupo de inmunoterapia. Las tasas de cirugía fueron similares en ambos grupos y la resección R0 fue mayor en el grupo de inmunoterapia (RR 1,08 (1,01, 1,16)). Una mejor respuesta patológica se asoció con mayor ratio de cirugía (82,07% vs 79,58%) y resección R0 (75,24% vs 67,87%). No se compararon las diferencias de eficacia entre los distintos fármacos.



En cuanto a la seguridad, el tratamiento con inmunoterapia se tradujo en una mayor incidencia de EA severos (28,96% vs 23,51%, RR 1,24 (1,05, 1,46)) y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento (12,84% vs 5,81%, RR 2,21 (1,58, 3,10)). Los EA totales, EA de grado 3-5 y EA fatales tendían a favor del grupo de placebo sin presentar diferencias significativas.

Otro metanálisis incluyó 6 EC: CheckMate-816, NADIM-II, AEGEAN, NeoTORCH, KEYNOTE-671 y TD-FOREKNOW, con 2.473 pacientes en total (44). El 81% de los pacientes recibieron cirugía tras el tratamiento neoadyuvante, el 83% en el brazo experimental y 79% en el brazo control, OR 1,39 (IC 95% 1,02, 1,91). El 13% de los pacientes alcanzaron RPC tras el tratamiento neoadyuvante, de ellos el 22% fue en el brazo experimental y el 4% en el brazo control, OR 7,60 (IC 95% 4,34, 13,32). En el análisis de SLE se excluyeron los EC CheckMate-816 y TD-FOREKNOW, por su diseño (únicamente tratamiento neoadyuvante). El HR de SLE en el brazo experimental fue 0,55 (IC 95% 0,44, 0,69). No se encontraron diferencias en SLE entre los pacientes con CPNM estadio II y III ( $p=0,24$ ). El análisis por subgrupos de expresión de PD-L1 reveló una diferencia significativa en SLE entre los pacientes con PD-L1 positivo y PD-L1 negativo ( $p=0,02$ ). Sin embargo, existe un beneficio en SLE con el brazo experimental tanto en tumores con PD-L1 positivo como negativo. La SG también fue superior en el brazo experimental (HR 0,67, IC 95% 0,52, 0,85).

No se encontraron diferencias significativas en EA relacionados con el tratamiento (OR 1,26, IC 95% 0,80, 1,97) ni EA de grado  $\geq 3$  (OR 1,22, IC 95% 0,97, 1,54), sin embargo, un análisis de sensibilidad realizado con un modelo de efectos fijos reveló una mayor incidencia de EA de grado  $\geq 3$  en el brazo experimental.

El diseño del EC KEYNOTE-671 de inmunoterapia perioperatoria hace imposible evaluar la contribución relativa de la inmunoterapia neoadyuvante y adyuvante. Serían necesarios ensayos clínicos cuyo diseño permita observar el beneficio obtenido en la fase neoadyuvante y adyuvante por separado, con el objetivo de poder comparar las estrategias de administración de inmunoterapia neoadyuvante vs adyuvante vs perioperatorio.

Algunos autores recomiendan tratamiento neoadyuvante en el caso de alta carga tumoral, desarrollando así una gran activación de la inmunidad, al reconocer los neoantígenos por el sistema inmunitario de forma previa a la resección del tumor. Por otro lado, la estrategia únicamente adyuvante podría resultar más beneficiosa en caso de baja carga tumoral. El tratamiento neoadyuvante podría ayudar más en casos de alto riesgo o cáncer avanzado, mientras que la estrategia adyuvante podría ser prometedora cuando el retraso de la cirugía se deba evitar (45, 46).

## Conclusión

El EC de fase 3 KEYNOTE-671 demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo en SLE y SG en régimen perioperatorio de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y en monoterapia como tratamiento adyuvante en pacientes con CPNM resecable estadios IIA, IIB, IIIA y IIIB. Se observó también un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a respuesta patológica completa y respuesta patológica mayor.

Los resultados del estudio muestran un beneficio en SLE incluso en pacientes con menor expresión de PD-L1 (PD-L1 TPS  $<1\%$ ). Los datos de SG son aún inmaduros, pero no parecen indicar un efecto negativo y mostraron una tendencia favorable en esta población (PD-L1 TPS  $<1\%$ ).

El perfil de seguridad de pembrolizumab en este entorno es consistente con el ya conocido.

En pacientes con CPNM resecable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1  $<1\%$ , el tratamiento de elección es pembrolizumab, bien en combinación con quimioterapia basada en platino y tras la cirugía continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante (perioperatorio), o bien como tratamiento únicamente adyuvante. Ambas son opciones terapéuticas y, aunque los resultados de un análisis indirecto sugieren mayor beneficio en SLE de la estrategia perioperatoria, no hay estudios comparativos directos de ambos tipos de tratamiento y no es posible establecer qué pacientes se beneficiarían más de cada terapia.

En pacientes con CPNM reseccable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1 1-49%, pembrolizumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), pembrolizumab adyuvante y nivolumab neoadyuvante son opciones de tratamiento.

En pacientes con CPNM reseccable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  son opciones de tratamiento pembrolizumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), pembrolizumab adyuvante, nivolumab neoadyuvante y atezolizumab adyuvante.

No existen estudios comparativos directos ni indirectos de la eficacia entre los distintos inhibidores de puntos de control inmunitario en el entorno del CPNM reseccable. Basado en los datos disponibles, no es posible determinar si los pacientes se beneficiarían más de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y posteriormente pembrolizumab adyuvante, comparado con inmunoterapia únicamente neoadyuvante o adyuvante. No es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de las opciones terapéuticas por la ausencia de comparaciones directas o indirectas. Por lo tanto, la elección del tratamiento deberá individualizarse para cada paciente considerando que, a día de hoy, no es posible identificar qué tipo de paciente se beneficiaría más de una estrategia u otra.

En pacientes con CPNM con mutaciones dirigidas, osimertinib es de elección en CPNM con mutación en EGFR y alectinib es de elección en CPNM con translocación en ALK.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Ana Álvarez Yuste**, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de La Princesa

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 laboratorios 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), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

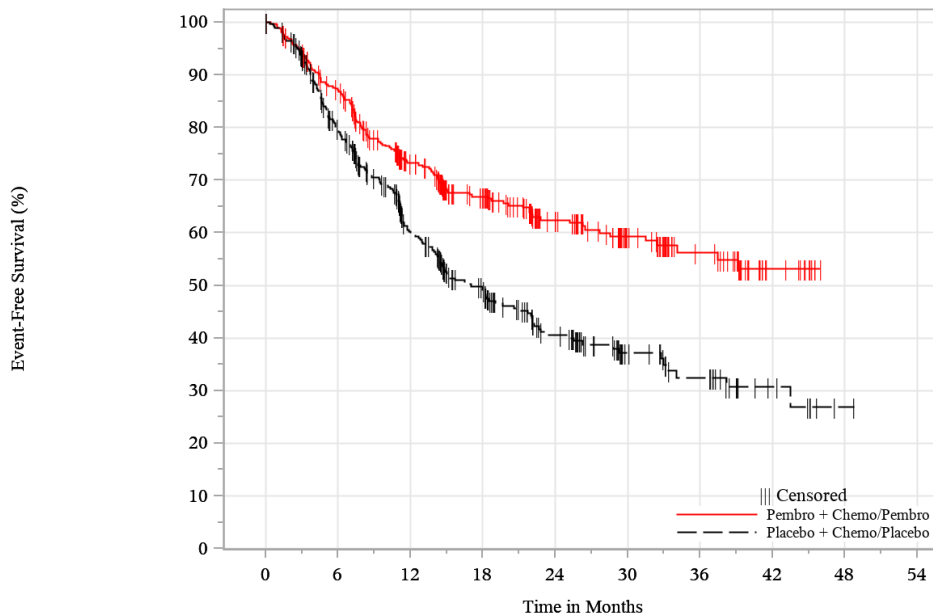
**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Nivolumab
<b>Presentación</b>	Vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab	Vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab	Vial de 14 ml de concentrado contiene 840 mg de atezolizumab Vial de 20 ml de concentrado contiene 1.200 mg de atezolizumab Vial de 15 ml contiene 1.875 mg de atezolizumab	Vial de 4 ml de concentrado contiene 40 mg de nivolumab Vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de nivolumab
<b>Posología</b>	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa	840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1.200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1.680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas 1.875 mg administrados por vía subcutáneo cada tres semanas	240 mg cada 2 semanas administrados por vía intravenosa
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento <b>neoadyuvante</b> y luego continuado en monoterapia como tratamiento <b>adyuvante</b> , está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva	En monoterapia está indicado para el tratamiento <b>adyuvante</b> en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino	En monoterapia está indicado como tratamiento <b>adyuvante</b> tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen <b>PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b> en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo	En combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento <b>neoadyuvante</b> del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de <b>PD-L1 <math>\geq</math> 1%</b>
<b>Efectos adversos</b>	<b>Muy frecuentes:</b> anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea,	<b>Muy frecuentes:</b> anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos,	<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Muy frecuentes:</b>

	<p>dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia</p> <p><b>Frecuentes:</b> neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardiaca, hipertensión, neumonitis, colitis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo, eczema, alopecia, dermatitis, acneiforme, miositis, dolor en una extremidad, artritis, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada</p>	<p>diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia</p> <p><b>Frecuentes:</b> neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardiaca, hipertensión, neumonitis, colitis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo, eczema, alopecia, dermatitis, acneiforme, miositis, dolor en una extremidad, artritis, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada</p>	<p>infecciones del tracto urinario, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, prurito, artralgia, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia</p> <p><b>Frecuentes:</b> trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, trastornos pericárdicos, hipotensión, neumonitis, hipoxia, rinofaringitis, colitis, dolor abdominal, disfagia, dolor orofaríngeo, sequedad de boca, elevación de AST, elevación de ALT, hepatitis, sequedad de piel, dolor musculoesquelético, aumento de creatinina en sangre, enfermedad tipo gripal, escalofríos</p>	<p>infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia</p> <p><b>Frecuentes:</b> neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia</p>
<b>Conveniencia</b>	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa. La dosis inicial se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 minutos.
<b>Otras características diferenciales</b>	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.	Indicación solo en tumores con PD-L1≥50%. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado.	Indicación solo en tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1%



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según la evaluación por un comité independiente en el análisis intermedio 1 (población por intención de tratar).

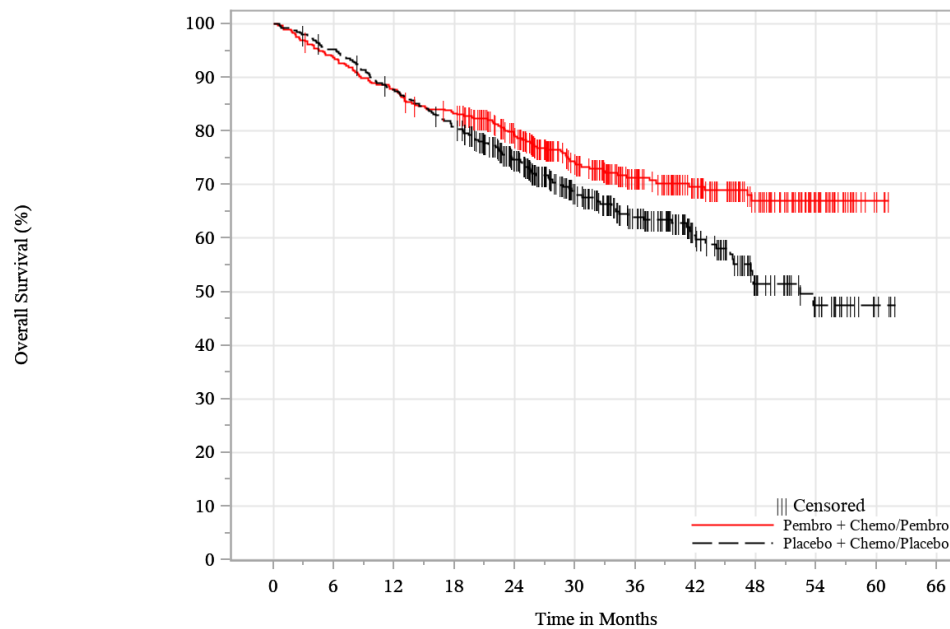


**Number of participants at risk**

Pembro + Chemo/Pembro	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

Database Cutoff Date: 29JUL2022

**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el análisis intermedio 2 (población por intención de tratar).



**Number of participants at risk**

Pembro + Chemo/Pembro	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Database Cutoff Date: 10JUL2023



**Figura 3.** Análisis de SG por subgrupos de la población por intención de tratar (análisis intermedio 2).

	Pembro + Chemo/ Pembro (N=397)			Placebo + Chemo/ Placebo (N=400)			Pembro + Chemo/ vs Placebo + Chemo/ Placebo  Hazard Ratio (95% CI) <sup>a</sup>
	N	Number of Events	(%)	N	Number of Events	(%)	
Overall	397	110	(27.7)	400	144	(36.0)	0.72 (0.56, 0.93)
<b>Age category</b>							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
≥ 65	176	56	(31.8)	186	62	(33.3)	0.96 (0.67, 1.38)
<b>Age category</b>							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
65-74	153	47	(30.7)	152	50	(32.9)	0.97 (0.65, 1.44)
75-84	23	9	(39.1)	34	12	(35.3)	1.01 (0.43, 2.41)
<b>Gender</b>							
Male	279	89	(31.9)	284	114	(40.1)	0.73 (0.55, 0.96)
Female	118	21	(17.8)	116	30	(25.9)	0.69 (0.39, 1.20)
<b>Race</b>							
White	250	73	(29.2)	239	97	(40.6)	0.66 (0.49, 0.90)
All Others	134	34	(25.4)	145	39	(26.9)	0.93 (0.59, 1.48)
<b>Overall cancer staging</b>							
II	118	26	(22.0)	121	39	(32.2)	0.67 (0.41, 1.10)
III	279	84	(30.1)	279	105	(37.6)	0.74 (0.55, 0.98)
<b>Detail Overall cancer staging</b>							
IIA	22	5	(22.7)	19	6	(31.6)	0.75 (0.23, 2.47)
IIB	96	21	(21.9)	102	33	(32.4)	0.65 (0.38, 1.13)
IIIA	217	62	(28.6)	224	79	(35.3)	0.74 (0.53, 1.03)
IIIB	62	22	(35.5)	55	26	(47.3)	0.69 (0.39, 1.22)
<b>Region (EU vs Ex EU)</b>							
EU	136	39	(28.7)	131	45	(34.4)	0.81 (0.53, 1.24)
Ex EU	261	71	(27.2)	269	99	(36.8)	0.68 (0.50, 0.92)
<b>Region (East-Asia vs Non-East Asia)</b>							
East Asia	123	32	(26.0)	121	30	(24.8)	1.05 (0.64, 1.73)
Non-East Asia	274	78	(28.5)	279	114	(40.9)	0.63 (0.48, 0.85)
<b>Histology</b>							
Squamous	171	61	(35.7)	173	80	(46.2)	0.71 (0.51, 0.99)
Non-Squamous	226	49	(21.7)	227	64	(28.2)	0.73 (0.50, 1.06)
<b>PDL1 expression level (50% cutoff)</b>							
TPS≥ 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS<50%	265	87	(32.8)	266	105	(39.5)	0.79 (0.60, 1.06)
<b>PDL1 expression level</b>							
TPS≥ 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS=1-49%	127	35	(27.6)	115	44	(38.3)	0.69 (0.44, 1.07)
TPS<1%	138	52	(37.7)	151	61	(40.4)	0.91 (0.63, 1.32)
<b>Smoking status</b>							
Never	54	10	(18.5)	47	9	(19.1)	1.00 (0.41, 2.46)
Former	247	69	(27.9)	250	87	(34.8)	0.76 (0.56, 1.05)
Current	96	31	(32.3)	103	48	(46.6)	0.59 (0.38, 0.93)
<b>ECOG</b>							
0	253	62	(24.5)	246	77	(31.3)	0.74 (0.53, 1.03)
1	144	48	(33.3)	154	67	(43.5)	0.72 (0.50, 1.04)
<b>EGFR activating mutation status</b>							
Yes	14	1	(7.1)	19	5	(26.3)	0.24 (0.03, 2.03)
No	111	20	(18.0)	124	33	(26.6)	0.64 (0.37, 1.11)
Unknown	272	89	(32.7)	257	106	(41.2)	0.75 (0.56, 0.99)
<b>ALK translocation status</b>							
No	104	22	(21.2)	132	38	(28.8)	0.70 (0.41, 1.18)
Unknown	281	87	(31.0)	259	105	(40.5)	0.72 (0.54, 0.96)
<b>EGFR OR ALK mutation</b>							
EGFR or ALK yes	25	2	(8)	27	5	(18.5)	0.20 (0.02, 1.70)



## Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020. 2p. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2024 [Internet]. Disponible en: [https://www.seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_2024.pdf](https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf)
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192–iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2022. Jan;72(1):7-33.
5. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017: cancer of the lung and bronchus (invasive). Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI); 2020.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI). Cancer stat facts: lung and bronchus cancer; [cited 2021 Sep 20]; [about 18 screens]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
7. Planchard D, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4): iv192–iv237 - Versión actualizada publicada el 15 de septiembre de 2020 por ESMO Guidelines Committee.
8. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. Ther Adv Med Oncol. 2017;9(9):599-609.
9. ESMO Clinical Practice Guidelines: Lung and Chest Tumours. Ann Oncol (2015) 26 (8): 1573-1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187. Authors: W. E. E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder, C. Le Péchoux, P. De Leyn, H. Hoffmann, V. Westeel, R. Stahel, E. Felip, S. Peters.
10. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1637-1642. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
11. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. 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. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
13. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-Small-Cell lung cancer. New Engl J Med 2004;350(4):351–60. doi: 10.1056/NEJMoa031644
14. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, Oki T, Omori T, Katsumata S, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg 2017;52(3):522–8. doi: 10.1093/ejcts/ezx127
15. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html) (Acceso julio 2024).
16. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html) (Acceso julio 2024)
17. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT\\_1151014001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html) (Acceso julio 2024)
18. Ficha técnica Tagrisso® (osimertinib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT\\_1161086002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT_1161086002.html) (Acceso julio 2024).
19. Ficha técnica Alecensa® (alectinib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161169001/FT\\_1161169001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161169001/FT_1161169001.html) (Acceso agosto 2024)
20. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0134.

21. IASLC. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15:709-740
22. Hines, JG, Cameron RB, Esposito A, et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *J Thorac Oncol* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.010>
23. FDA approves neoadjuvant/ adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer>. (Acceso en julio 2024)
24. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-402-1>
25. NCCN Guidelines Version 7.2024 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (Acceso agosto 2024)
26. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee KY, Antonuzzo L, Papai-Szekely Z, Akamatsu H, Biswas B, Spira A, Crawford J, Le HT, Aperghis M, Doherty GJ, Mann H, Fouad TM, Reck M; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Nov 2;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870974.
27. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N, Kuzdzal J, Petruzella LB, Wu L, Pujol JL, Ito H, Ciuleanu TE, de Oliveira Muniz Koch L, Janssens A, Alexandru A, Bohnet S, Moiseyenko FV, Gao Y, Watanabe Y, Coronado Erdmann C, Sathyanarayana P, Meadows-Shropshire S, Blum SI, Provencio Pulla M; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 May 16;390(19):1756-1769. doi: 10.1056/NEJMoa2311926. PMID: 38749033.
28. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0121.
29. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108662.
30. European Public Assessment Report (EPAR). Tecentriq® (atezolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004143/II/0064. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
31. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 6;398(10312):1686. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8. PMID: 34555333.
32. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467930.
33. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
34. European Public Assessment Report (EPAR) de Tagrisso® (osimertinib). Assessment Report Variation. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0039/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
35. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the



- Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3877. doi: 10.1200/JCO.23.00658. PMID: 36720083; PMCID: PMC10082285.
36. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ; ALINA Investigators. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Apr 11;390(14):1265-1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532. PMID: 38598794.
37. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 10;13(16):4035. doi: 10.3390/cancers13164035. PMID: 34439189; PMCID: PMC8391213.
38. Viscardi G, Vitiello F, Servetto A, Gristina V, Pizzutilo EG, Canciello MA, Medusa PM, Salomone F, Di Guida G, Mollica M, Aronne L, Scaramuzzi R, Napolitano F, Battiloro C, Caputo F, Gilli M, Totaro G, Curcio C, Rocco D, Montesarchio V. Moving Immune Checkpoint Inhibitors to Early Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 25;14(23):5810. doi: 10.3390/cancers14235810. PMID: 36497292; PMCID: PMC9735901.
39. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024 Feb;13(1):12. doi: 10.21037/cco-23-137. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38372058.
40. Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, Di Pietro M, Squeri A, Passalacqua MI, Marchesi S, Gregorc V, Santarpia M. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. *Curr Oncol*. 2023 Mar 27;30(4):3684-3696. doi: 10.3390/curroncol30040280. PMID: 37185393; PMCID: PMC10136903.
41. Tai, L.-H.; de Souza, C.T.; Bélanger, S.; Ly, L.; Alkayyal, A.A.; Zhang, J.; Rintoul, J.L.; Ananth, A.A.; Lam, T.; Breitbart, C.J.; et al. Preventing Postoperative Metastatic Disease by Inhibiting Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. *Cancer Res*. 2013, 73, 97-107
42. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:504-13.
43. Yu A, Fu F, Li X, Wu M, Yu M, Zhang W. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2024 Feb 22;14:1351359. doi: 10.3389/fonc.2024.1351359. PMID: 38454928; PMCID: PMC10917905.
44. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, Gelibter AJ, Roberto M, Verrico M, Melis E, Tajè R, Cecere FL, Landi L, Nisticò P, Porciello N, Occhipinti M, Brambilla M, Forde PM, Liu SV, Botticelli A, Novello S, Ciliberto G, Cortesi E, Facciolo F, Cappuzzo F, Santini D. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Dec;192:104190. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37871779.
45. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 10;13(16):4035. doi: 10.3390/cancers13164035. PMID: 34439189; PMCID: PMC8391213
46. Viscardi G, Vitiello F, Servetto A, Gristina V, Pizzutilo EG, Canciello MA, Medusa PM, Salomone F, Di Guida G, Mollica M, Aronne L, Scaramuzzi R, Napolitano F, Battiloro C, Caputo F, Gilli M, Totaro G, Curcio C, Rocco D, Montesarchio V. Moving Immune Checkpoint Inhibitors to Early Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 25;14(23):5810. doi: 10.3390/cancers14235810. PMID: 36497292; PMCID: PMC9735901.