INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-403/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1
Nivolumab (Opdivo®) 3
Farmacología 3
Eficacia 3
Diseño del estudio CA209977T 3
Resultados 5
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 11
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 20

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 2025 alcanzará los 296.103 casos, de ellos, habrá más de 34.506 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). Aproximadamente el 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres. El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (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), que representa el 85% de los casos, y CP de células pequeñas o microcítico (5). Se trata de tumores distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa y los subtipos no escamosos o adenocarcinomas.

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).

Históricamente los pacientes con CP se trataban 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 más relevantes en CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF V600, KRAS, HER2 y METex14, reordenamientos de ALK y ROS1 y fusiones de NTRK1 y de RET (7).

En el CPNM en estadio temprano, tanto el pronóstico como la estrategia terapéutica, en particular la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, son dependientes del estadio de la enfermedad (8). El objetivo del tratamiento en pacientes con CPNM 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. En su algoritmo de manejo de enfermedad resecable, la quimioterapia + inmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria se recomiendan en enfermedad resecable en estadio II-III sin mutación en EGFR o traslocación de ALK. La quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de doblete basado en platino debe ser ofrecida a los pacientes con CPNM resecado estadios IIB a III y se puede considerar en estadio IIA con tumor mayor de 4 cm (8ª edición AJCC) (9). Se aceptan diferentes combinaciones con cisplatino, reservando pemetrexed sólo para histología no escamosa (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, aunque estas cifras varían según el estadio y el tipo de combinación de quimioterapia (11).

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. Nivolumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%; y en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1% (12). Durvalumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (13). Pembrolizumab está indicado 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 CPNM con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (14). Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia (15). Atezolizumab 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 ≥ 50%

en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (16) (ver tabla 1 del anexo con características diferenciales de las alternativas).

Nivolumab (Opdivo®)

El objeto de este informe es una indicación de nivolumab que obtuvo la opinión positiva por parte de la EMA en marzo de 2025 (12): en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se incluyen en la indicación terapéutica y son reflejo de una población de pacientes con enfermedad en estadio IIA-IIIB según los criterios de estadificación de la 8ª edición de la AJCC/UICC: cualquier paciente con un tamaño del tumor > 4 cm; cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario); pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o en diferentes lóbulos ipsilaterales; pacientes con tumores invasivos de estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, 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 o la carina); o tumores que afecten al bronquio principal; o tumores asociados a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienda a la región hiliar o afecte a todo el pulmón.

La dosis recomendada de nivolumab es de 360 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos en la fase neoadyuvante, seguida del tratamiento adyuvante con 480 mg de nivolumab como monoterapia cada 4 semanas. Se recomienda el tratamiento hasta progresión o recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 13 ciclos. No se necesita ajuste de dosis en pacientes mayores ni pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada (12).

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor (12).

Eficacia

Diseño del estudio CA209977T

El ensayo clínico (EC) pivotal aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de fase 3 CA209977T (Checkmate 77T) (17) apoya la aprobación de la indicación de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%.

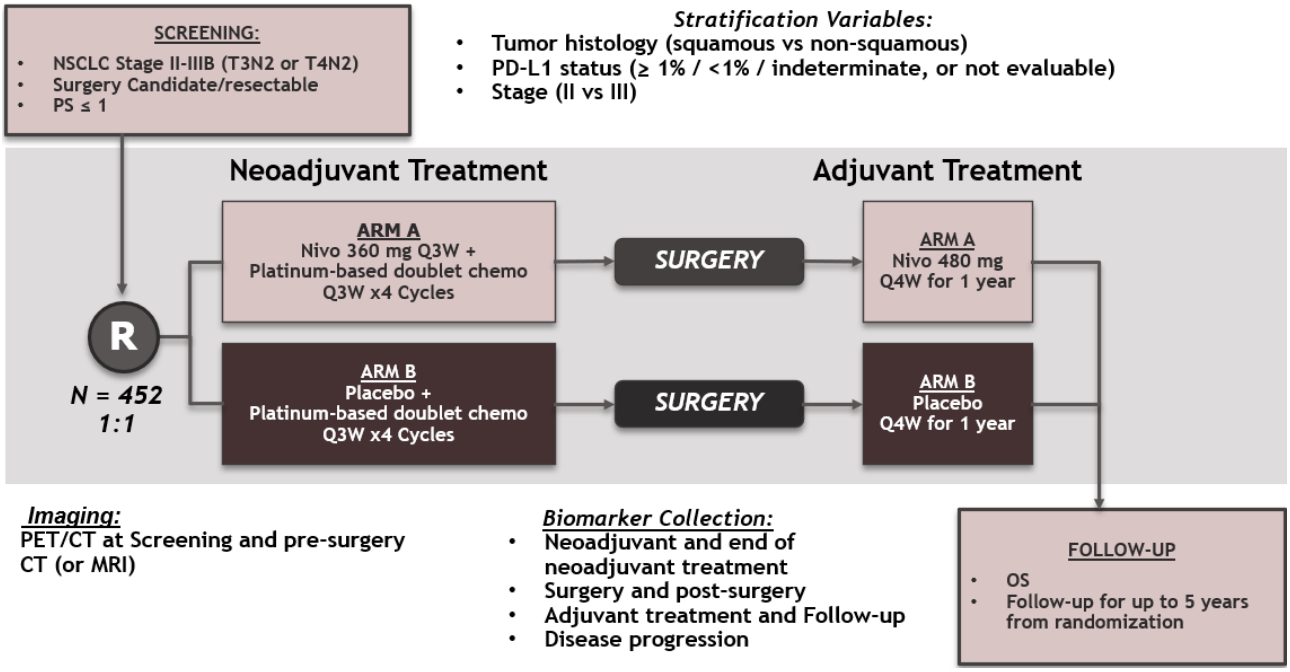
Los pacientes incluidos en el EC debían tener un CPNM estadio IIA (>4 cm) a IIIB (T3N2), excepto N3, con un tumor considerado completamente resecable y un ECOG ≤1. No debían haber recibido ningún tratamiento previo para el

CPNM. Se permitió radioterapia postoperatoria si estaba indicada. Se excluyeron pacientes con mutación en EGFR o ALK, así como los que tuvieran neuropatía periférica grado ≥2 o enfermedad autoinmune activa, excepto diabetes tipo I, hipotiroidismo y enfermedades cutáneas que no requirieran tratamiento sistémico. Se excluyeron pacientes en tratamiento sistémico con corticoides u otros inmunosupresores 14 días antes de la aleatorización y los que tuvieran enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis. Los pacientes con neoplasias malignas previas no fueron elegibles excepto si estaban en remisión completa 2 años antes del inicio del EC, así como pacientes infectados con VIH. No se incluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento con medicamentos oncológicos.

Se aleatorizaron los pacientes a recibir como tratamiento neoadyuvante nivolumab 360 mg vía intravenosa + quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos (brazo A) o placebo + quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos (brazo B). A continuación, todos los pacientes fueron sometidos a cirugía. Como tratamiento adyuvante, los pacientes recibieron nivolumab 480 mg (brazo A) o placebo (brazo B) cada 4 semanas durante 1 año (ver figura 1).

Los pacientes con histología escamosa recibieron carboplatino (AUC 5 o AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m^2 o 200 mg/m^2) o cisplatino (75 mg/m^2) + docetaxel (75 mg/m^2). Los pacientes con histología no escamosa recibieron carboplatino (AUC 5 o AUC 6) + pemetrexed (500 mg/m^2), cisplatino (75 mg/m^2) + pemetrexed (500 mg/m^2) o carboplatino (AUC 5 o AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m^2 o 200 mg/m^2).

Figura 1. Diseño del estudio CA209977T.



El objetivo primario fue la supervivencia libre de eventos (SLE) evaluado por un comité central independiente, definido como tiempo desde la aleatorización hasta cualquier evento que impida la cirugía; no hubo resección tumoral debido a un tumor irresecable o empeoramiento de la enfermedad; progresión o recurrencia de la enfermedad después de la cirugía; progresión o recurrencia de la enfermedad sin cirugía; o muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; respuesta completa patológica (RCp), definida como la ausencia de tumor viable evaluado por un comité central independiente; respuesta mayor patológica (RMp), definida como una tasa de tumor viable evaluado por un comité central independiente ≤10%; y la seguridad.

Se realizó una aleatorización 1:1 estratificada por histología (escamoso, no escamoso), estadio (II, III) y expresión de PD-L1 (≥1%, <1%, indeterminado/no evaluable).

Se calculó un total de 189 eventos para el análisis estadístico de SLE en el primer análisis intermedio. Aproximadamente 231 eventos de SLE aportarían una potencia del 90% para detectar un HR de SLE de 0,65 con error de tipo 1 de 0,05 (2 colas).

Resultados

Se aleatorizaron 461 pacientes, 229 en el brazo de nivolumab y 232 en el brazo de placebo en 18 países diferentes.

Se incluyeron 128 pacientes en cada brazo con expresión de PD-L1 ≥1%, con características demográficas similares. En el brazo A, la mediana de edad fue de 66 años, con un 53,1% de los pacientes ≥65 años. El 75,8% eran hombres, el 65,6% de raza blanca y el 31,3% asiáticos. El 6,3% tenía un tumor estadio IIA, el 31,3% IIB, el 44,5% IIIA, el 17,2% IIIB y el 0,8% IIIC. El 61,7% tenía un carcinoma de células escamosas, el 37,5% un adenocarcinoma y el 0,8% un carcinoma de células grandes. El 95,3% de los pacientes eran fumadores activos o exfumadores. El 59,4% tenía un ECOG 0 y el 40,6% un ECOG 1. En cuanto a la expresión de PD-L1, el 64,8% tenía una expresión de 1-49% y el 35,2% ≥50%.

La mediana de SLE de todos los pacientes aleatorizados evaluada por un comité central independiente en el brazo de nivolumab no se alcanzó (IC 95% 28,94 – NA), mientras que fue de 18,43 meses (IC 95% 13,63 – 28,06) en el brazo de placebo, con un HR 0,58 (IC 97,36% 0,42 – 0,81), p=0,00025. En un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 41 meses, la mediana de SLE de nivolumab fue de 46,55 meses frente a 16,92 meses del brazo de placebo (HR 0,61 (IC 95% 0,46 – 0,80)) (ver figura 2 del anexo).

Para la SG, en la población global y con una mediana de seguimiento de 41 meses, el HR de SG fue de 0,85 (IC 97,63% 0,58 – 1,25), p=0,33030. La mediana de SG no se alcanzó en ningún brazo (ver figura 3 del anexo).

Se observó una RCp en el 25,3% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 4,7% de los pacientes que recibieron placebo, odds ratio = 6,64 (IC 95% 3,40 – 12,97). Alcanzó una RMp el 35,4% de los pacientes tratados con nivolumab y el 12,1% de los pacientes del brazo placebo, odds ratio = 4,01 (IC 95% 2,48 – 6,49).

Se calculó la tasa de respuesta global previa a la cirugía. En el brazo de nivolumab, fue del 58,1% y en el brazo de placebo del 42,7%, con un odds ratio = 1,90 (IC 95% 1,30 – 2,76).

La indicación aprobada es únicamente en pacientes con expresión de PD-L1≥1%, ya que no se ha podido descartar un potencial efecto negativo en SG en pacientes con PD-L1<1%. En la tabla 1 se recogen los resultados de eficacia según la expresión de PD-L1. En las figuras 2 y 3 del anexo se recogen las curvas de Kaplan-Meier SLE y SG con expresión de PD-L1 ≥1%, respectivamente.

Los resultados reportados por los pacientes son, en general, similares en ambos brazos de tratamiento, incluyendo los cuestionarios de gravedad de los síntomas (NSCLC – SAQ), calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D-3L, FACT-L Total Score), función física (PROMIS Physical Function), estado de salud general (EQ-5D-3L UI). Sí se observa una diferencia a favor de nivolumab en los cuestionarios de tiempo hasta el deterioro.

En el análisis de subgrupos de SLE en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1%, se encuentran resultados consistentes con el resultado global en todos los subgrupos, incluyendo edad, sexo, raza, ECOG, estadio de la enfermedad, histología y expresión de PD-L1. El grupo de pacientes no fumadores es demasiado pequeño (n=44) como para obtener conclusiones claras.

Tabla 1. Resultados de eficacia según expresión de PD-L1 de la población por intención de tratar.

	PD-L1 <1%		PD-L1 ≥1%	
	Brazo A (n = 93)	Brazo B (n = 93)	Brazo A (n = 128)	Brazo B (n = 128)
Supervivencia libre de eventos				
Mediana (meses)	29,04	19,81	NA (IC 95% 28,94 – NA)	15,80 (IC 95% 9,33 – 35,06)
HR (IC 95%)	0,73 (0,47 – 1,15)		0,52 (0,35 – 0,78)	
Variables Secundarias				
Supervivencia global (HR)	1,19 (0,72 – 1,97)		0,61 (0,39 – 0,97)	
Tasa de respuesta patológica completa	12,9 (6,8 – 21,5)	4,3 (1,2 – 10,6)	35,2 (26,9 – 44,1)	4,7 (1,7 – 9,9)
Tasa de respuesta patológica mayor	21,5 (13,7 – 31,2)	9,7 (4,5 – 17,6)	45,3 (36,5 – 54,3)	13,3 (7,9 – 20,4)
Tasa de respuesta global	53,8 (43,1 – 64,2)	43,0 (32,8 – 53,7)	60,9 (51,9 – 69,4)	43,8 (35,0 – 52,8)

NA = no alcanzado.

Seguridad

Los datos de seguridad se obtienen de todos los pacientes tratados (n=458) que recibieron al menos una dosis de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una mediana de seguimiento de 25,4 meses. En general, el perfil de seguridad es consistente con el conocido de nivolumab en otros esquemas.

Una proporción similar de pacientes en ambos brazos completaron el tratamiento neoadyuvante (85,1% vs 89,1%), se realizó cirugía definitiva (77,7% vs 76,7%) y completaron el tratamiento adyuvante (59,9% vs 60,5%).

El 97,4% y 97,8% de los pacientes de los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente, tuvo algún evento adverso (EA). Los EA más comunes fueron anemia (39,5% vs 32,2%), estreñimiento (32,0% vs 27,8%) y náuseas (28,9% vs 34,3%). En general, la incidencia de EA fue similar en ambos grupos, aunque con algunas diferencias como hipotiroidismo (11,0% vs 1,7%), bajo recuento de linfocitos (12,3% vs 4,3%), bajo recuento de neutrófilos (16,2% vs 8,7%), incremento de creatinina en sangre (12,7% vs 5,2%) y prurito (14,0% vs 7,0%).

El 47,4% de los pacientes tratados con nivolumab tuvo un EA de grado 3 o 4, mientras que se dio en el 43,0% del brazo de placebo. En el brazo de nivolumab, los más frecuentes fueron disminución del recuento de neutrófilos (10,5%), anemia (7,9%) y disminución del recuento de glóbulos blancos (5,7%).

En el brazo de nivolumab, los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron anemia (25,0%), náuseas (23,2%) y alopecia (22,8%).

Se dieron EA graves en el 42,1% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 30,9% de los pacientes tratados con placebo. Los más frecuentes en el brazo de nivolumab fueron neumonía (3,5%), hemoptisis (2,2%) y neumonitis (2,2%).

Discontinuaron el tratamiento el 24,6% de los pacientes del brazo de nivolumab y el 10,9% del brazo de placebo. Las causas más frecuentes en el brazo de nivolumab fueron neumonitis (2,6%), neuropatía periférica (2,2%) y diarrea (1,3%).

Hubo 2 muertes causadas por toxicidad de nivolumab (0,9%). Ambas muertes fueron debidas a neumonitis y ocurrieron tras los 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante y antes de la cirugía.

La proporción de pacientes con anticuerpos anti-nivolumab al inicio (5,1%) y posterior (12,1%) fue baja y no parece afectar a la eficacia y seguridad del esquema. En uno de los pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes.

Discusión

El objetivo primario del EC Checkmate 77T fue SLE, que se considera un parámetro adecuado en el entorno perioperatorio.

El porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia fue alto y similar en ambos brazos (83,8% en el brazo de nivolumab y 89,1% en el brazo de placebo), con solo 1 paciente en cada brazo que discontinuó la quimioterapia. En ambos casos, la discontinuación fue por EA típicamente relacionados con la quimioterapia, por lo que no parece probable que nivolumab impacte de forma negativa en la administración de los ciclos planeados de quimioterapia.

De forma similar, se realizó la cirugía en el 77,7% y 76,7% de los pacientes de los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente. En este escenario, la resección quirúrgica tiene intención curativa, por lo que el hecho de que sea similar en ambos brazos es positivo. La razón principal para no realizar la cirugía fue rechazo del paciente (23,9% en el brazo de nivolumab y 16% en el brazo de placebo), decisión del cirujano (17,4% y 12%), progresión radiológica previa a cirugía (17,4% y 36%) y eventos adversos (15,2% y 8%). Estos datos son similares a los descritos en otros estudios aleatorizados de quimio-inmunoterapia neoadyuvante.

Tras la cirugía, 39 pacientes en el brazo de nivolumab y 29 pacientes en el de placebo no recibieron tratamiento adyuvante. En el brazo de nivolumab, las causas más comunes fueron toxicidad del fármaco en estudio (33,3%) y EA no relacionados con el fármaco en estudio (17,9%). En el brazo de placebo, la causa más frecuente fue progresión/recurrencia (48,3%).

En el análisis intermedio, el 37% de los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab y el 40% en el brazo de placebo completaron el tratamiento neoadyuvante + adyuvante. La causa más frecuente de discontinuación del tratamiento adyuvante en el brazo de nivolumab fue toxicidad del fármaco en estudio (12% vs 2% en el brazo de placebo), mientras que en el brazo de placebo fue progresión de la enfermedad/recurrencia (24,3% en el brazo placebo vs 11,3% en el brazo de nivolumab). Estos bajos porcentajes de finalización del esquema cuestionan la factibilidad del régimen propuesto.

En cuanto a la eficacia, la mediana de SLE en el brazo de nivolumab no se alcanza (IC 95% 28,94 – NA) y es de 15,80 meses en el brazo de placebo (IC 95% 9,33 – 35,06), HR 0,52 (IC 95% 0,35 – 0,78). Las curvas de Kaplan-Meier de SLE muestran una separación clara a partir del mes 3. Los análisis de sensibilidad demuestran la robustez de los resultados obtenidos.

Con relación a los resultados reportados por los pacientes, en general se obtuvieron respuestas similares en ambos brazos. Aunque ninguno de los pequeños cambios en las escalas alcanzó una diferencia significativa, el tiempo medio hasta el deterioro fue en general mayor con nivolumab que con placebo.

Los resultados actualizados del análisis de subgrupos de SLE son, en general, consistentes con los resultados del análisis primario. Los pacientes que solo recibieron nivolumab neoadyuvante también se beneficiaron del tratamiento; la SLE es mejor que la de los pacientes que recibieron placebo.

En ninguno de los brazos de tratamiento se alcanza la mediana de SG, con HR 0,61 (0,39 – 0,97).

En cuanto al análisis de subgrupos de SG, los resultados son variables según las características de los pacientes. En el grupo de pacientes con PD-L1 <1% (n=186), el HR de SG es de 1,19 (IC 95% 0,72 – 1,97), mientras que para el grupo con PD-L1 ≥1%, se obtiene un HR 0,61 (IC 95% 0,39 – 0,97). Teniendo en cuenta la curva de Kaplan-Meier de los pacientes con PD-L1 <1% no se puede descartar un efecto perjudicial de SG, con la curva de nivolumab por encima de la curva de placebo durante casi la totalidad del periodo de seguimiento. La SLE también es inferior en el subgrupo de PD-L1 <1% (HR 0,79, IC 95% 0,52 – 1,21) comparado con el de PD-L1 ≥1%, HR 0,53 (IC 95% 0,36 – 0,76). Además, son peores los resultados de RCp (12,9% vs 35,2%), RMp (21,5% vs 45,3%) y ORR (53,8% vs 60,9%) en los pacientes con PD-L1 <1%.

La posología aprobada para nivolumab perioperatorio es la misma que para la indicación neoadyuvante, excepto que en el caso del perioperatorio son 4 ciclos seguidos de cirugía, en vez de 3.

Aunque la SG fue un objetivo secundario del estudio, el posible efecto perjudicial del tratamiento en los pacientes con menor expresión de PD-L1 (40% del total de pacientes) es motivo de preocupación, considerando además la toxicidad añadida del tratamiento. Teniendo en cuenta la plausibilidad biológica de esta diferencia de efectos y los resultados similares que se han obtenido con otros inhibidores de PD/PD-L1 en CPNM (especialmente en el EC Checkmate 816 de nivolumab neoadyuvante), se restringió la indicación para pacientes con expresión de PD-L1 ≥1%.

Una de las limitaciones del estudio es la imposibilidad de comparar el efecto de la terapia neoadyuvante con el de la adyuvante debido al diseño del EC y de conocer la contribución de nivolumab a cada fase del tratamiento.

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v2.0) 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 aplica el formulario para terapias potencialmente curativas, teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal Checkmate 77T. Nivolumab 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 (18). Es necesario esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio.

La adición de fármacos anti-PD-1/PD-L1 ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento de CPNM resecable. Estos resultados han llevado a la aprobación de los siguientes fármacos en la UE: durvalumab neoadyuvante + adyuvante (13), pembrolizumab neoadyuvante + adyuvante (14), tislelizumab neoadyuvante + adyuvante (15), nivolumab neoadyuvante (PD-L1≥1%) (12), atezolizumab adyuvante (PD-L1 ≥50%) (16) y pembrolizumab adyuvante (14).

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) (19). 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 resecado 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 supervivencia libre de eventos (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 un segundo análisis posterior de la SLE, con un seguimiento de 25,9 meses, se obtuvo un HR 0,69 (IC 95% 0,55-0,88). En el análisis final de RPC, para el cual no se realizó un análisis estadístico formal dado que ya se había efectuado en el análisis primario y fue estadísticamente significativo, 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.

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 CPNM resecable con alto riesgo de recidiva en adultos (20). Esta indicación se estudió en el EC KEYNOTE-671, un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 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.

En el análisis intermedio 1, se obtuvo un resultado positivo en supervivencia libre de eventos (SLE) evaluada por el investigador con una mediana no alcanzada 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. 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.

Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia. Se evaluó en el EC RATIONALE-315, de fase 3 aleatorizado y doble ciego (21). Incluyó 453 pacientes con CPNM estadio II-IIIA de hospitales en China. Se aleatorizaron los pacientes a recibir tislelizumab (n=226) o placebo(n=227) cada 3 semanas más quimioterapia basada en platino, seguido de cirugía y tislelizumab o placebo adyuvante cada 6 semanas.

Los objetivos primarios fueron RPM y supervivencia libre de eventos (SLE). No se alcanzó la mediana de SLE en ninguno de los dos brazos. Tislelizumab obtuvo un HR de SLE de 0,56 (IC 95% 0,40 – 0,79), p=0,0003. La RPM también fue mejor en el brazo de tislelizumab (56% (IC 95% 50-63)) que en el brazo de placebo (15% (11-20)), p<0,0001. La RPC fue del 41% (34-47) y del 6% (3-10) en los brazos de tislelizumab y placebo, respectivamente (p<0,0001). La SG es mayor en el brazo de tislelizumab, con HR 0,62 (IC 95% 0,39-0,98), aunque no alcanza la significación estadística en el análisis intermedio (p=0,0193). En el análisis final, se mantuvo el beneficio en SLE (HR 0,58 (IC 95% 0,43-0,79)). Además, se observó una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global (HR 0,65 (IC 95% 0,45-0,93) p=0,009).

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%. Se evaluó primero en el EC NADIM II y posteriormente en el EC Checkmate-816 de fase 3, aleatorizado y abierto (22). El ensayo Checkmate-816 incluyó pacientes con tumores resecables 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 (≥ 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 supervivencia libre de eventos (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). En los resultados actualizados a 5 años, el HR para progresión de la enfermedad, recurrencia o muerte fue de 0,68 (IC 95% 0,51-0,91). El HR a los 5 años para muerte fue de 0,72 (IC 95% 0,52-1,00; p=0,048).

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 (23, 24, 25, 26).

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 (27). Esta indicación se estudió en el EC IMpower010 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto (28) que incluyó pacientes con CPNM estadio IB-IIIA (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 (SLE) en pacientes con CPNM en estadio II-IIIA 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-IIIA 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-IIIA 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 SLE en la población por intención de tratar (estadio IB-IIIA, 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-IIIA 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 (29). Datos posteriores con un seguimiento superior a 5 años, mostraron un beneficio mayor a favor de atezolizumab, tanto en SLE HR 0,49 (IC 95% 0,32-0,75) como SG 0,44 (IC 95% 0,26-0,74).

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 (30). 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 (31). 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 (SLE) 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.

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, si hubiera, 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.

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. 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 (32).

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 (33).

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 (34, 35).

Un metaanálisis realizado por investigadores chinos incluyó 8 EC para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia neoadyuvante en pacientes que reciben tratamiento perioperatorio para CPNM (36). Comparado con la quimioterapia sola, la inmunoterapia perioperatoria demostró mejor eficacia. La combinación de toripalimab y quimioterapia mostró la mejora más significativa en SLE (HR 0,40, IC 95% 0,28-0,58). El esquema que más mejoró la SG fue nivolumab combinado con quimioterapia (HR 0,62, IC 95% 0,36-1,07). Pembrolizumab más quimioterapia fue el esquema que consiguió una resección completa más frecuentemente (OR 2,15, IC 95% 1,30-3,56). En términos de incidencia de EA de grado 3 o más, durvalumab con quimioterapia mostró la menor incidencia (OR 1,05, IC 95% 0,79-1,38).

Conclusión

El EC de fase 3 Checkmate 77T evaluó la eficacia de nivolumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino y luego adyuvante en monoterapia para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia en

pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥1%. En la población con expresión de PD-L1 ≥1%, la mediana de SLE de nivolumab no se alcanza (IC 95% 28,94 – NA) frente a 15,80 meses (IC 95% 9,33 – 35,06) del brazo de placebo, HR 0,52 (IC 95% 0,35 – 0,78). El HR de SG fue de 0,61 (IC 97,63% 0,39 – 0,97).

El perfil de seguridad de nivolumab en este entorno es consistente con el ya conocido, destacando los EA inmunomediados.

En pacientes con CPNM resecable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1 <1% son opciones de tratamiento tislelizumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), durvalumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio y pembrolizumab únicamente adyuvante.

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

En pacientes con CPNM resecable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1 ≥50% son opciones de tratamiento nivolumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), durvalumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio, tislelizumab 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 resecable. Basado en los datos disponibles, no es posible determinar si los pacientes se beneficiarían más de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y posteriormente nivolumab 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. Por lo tanto, la elección del tratamiento deberá individualizarse para cada paciente considerando que no es posible identificar qué tipo de paciente se beneficiaría más de una estrategia u otra.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ana Álvarez Yuste. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Princesa

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

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 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 Pacientes con Cáncer (GEPC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón (AEACaP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

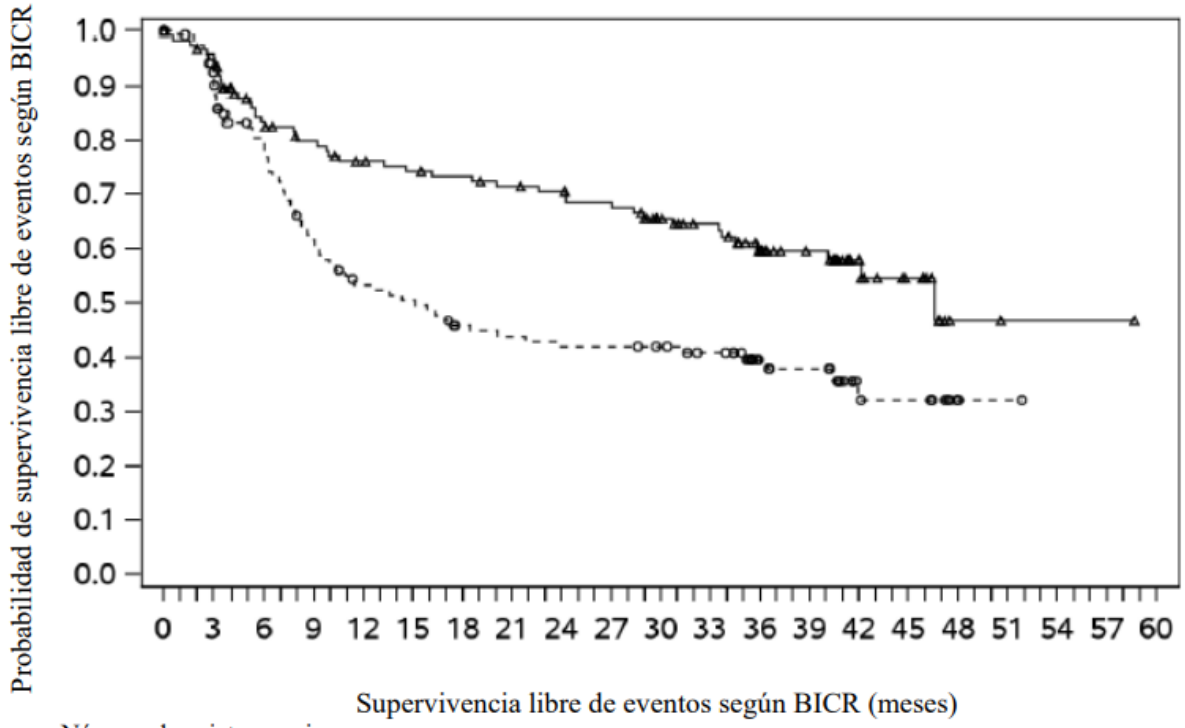
Nombre	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab	Tislelizumab
Presentación	Vial de 4 ml de concentrado contiene 40 mg de nivolumab Vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de nivolumab	Vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab	Vial de 14 ml de concentrado contiene 840 mg 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 10 ml de concentrado contiene 500 mg de durvalumab Vial de 2,4 ml de concentrado contiene 120 mg de durvalumab	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión
Posología	360 mg cada 3 semanas administrados por vía intravenosa durante 4 ciclos en la fase neoadyuvante, seguida del tratamiento adyuvante con 480 mg de nivolumab como monoterapia cada 4 semanas.	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	1500 mg cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas después de la cirugía.	200 mg cada 3 semanas administrados por vía intravenosa antes de la cirugía, seguido de 400 mg en monoterapia cada 6 semanas después de la cirugía.
Indicación aprobada en FT	En combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento **neoadyuvante** del cáncer de pulmón no	En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento **neoadyuvante** y luego continuado en monoterapia	En monoterapia está indicado como tratamiento **adyuvante** tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos	En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento **neoadyuvante**, seguido en monoterapia como	Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento **neoadyuvante** y luego en monoterapia como tratamiento **adyuvante** está

	microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de **PD-L1 ≥ 1%** En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento **neoadyuvante**, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento **adyuvante**, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de **PD-L1 ≥ 1%**	como tratamiento **adyuvante**, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva En monoterapia está indicado 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	con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen **PD-L1 ≥ 50%** en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo	tratamiento **adyuvante**, en adultos para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK	indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia.
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** 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,	**Muy frecuentes:** anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia **Frecuentes:** neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, insomnio,	**Muy frecuentes:** infecciones del tracto urinario, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, prurito, artralgia, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia **Frecuentes:** trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, trastornos pericárdicos, hipotensión,	**Muy frecuentes:** Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, neuropatía periférica, tos/tos productiva, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, aspartato aminotransferasa elevada o alanina aminotransferasa elevada, erupción, alopecia,	**Muy frecuentes:** Neumonía, anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipotiroidismo, hiperglucemia, hiponatremia, hipootasemia, tos, náuseas, diarrea, erupción, prurito, artralgia, fatiga, pirexia, disminución del apetito, aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina, creatinina **Frecuentes:**

	elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia **Frecuentes:** 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	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	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 cretinina en sangre, enfermedad tipo gripal, escalofríos	prurito, artralgia, pirexia, fatiga **Frecuentes:** Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones dentales y de los tejidos blandos de la boca, neutropenia febril, hipertiroidismo, neumonitis, disfonía, estomatitis, colitis, hepatitis, dermatitis, mialgia, creatinina en sangre elevada, disuria, edema periférico, reacción asociada a la perfusión	Hipotiroidismo, diabetes mellitus, miocarditis, hipertensión, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, hepatitis, mialgia, artritis, aumento de fosfatasa alcalina, reacción relacionada con la perfusión
Conveniencia	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa o subcutánea. La dosis inicial se debe administrar durante	Administración en Hospital de día. Durvalumab se debe	Administración en Hospital de día. La primera perfusión intravenosa se debe administrar durante 60

	durante un periodo de tiempo de 30 minutos.		60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.	administrar en perfusión intravenosa durante 1 hora.	minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos.
Otras características diferenciales	Indicación solo en tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1%	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.	Indicación solo en tumores con PD-L1≥50%. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamiento ALK.	Indicación independiente de la expresión de PD-L1. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamientos de ALK.	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.

Figura 2. Supervivencia libre de eventos evaluado por un comité central independiente de pacientes con PD-L≥1% (CA20977T).



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia/nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Placebo + quimioterapia/placebo

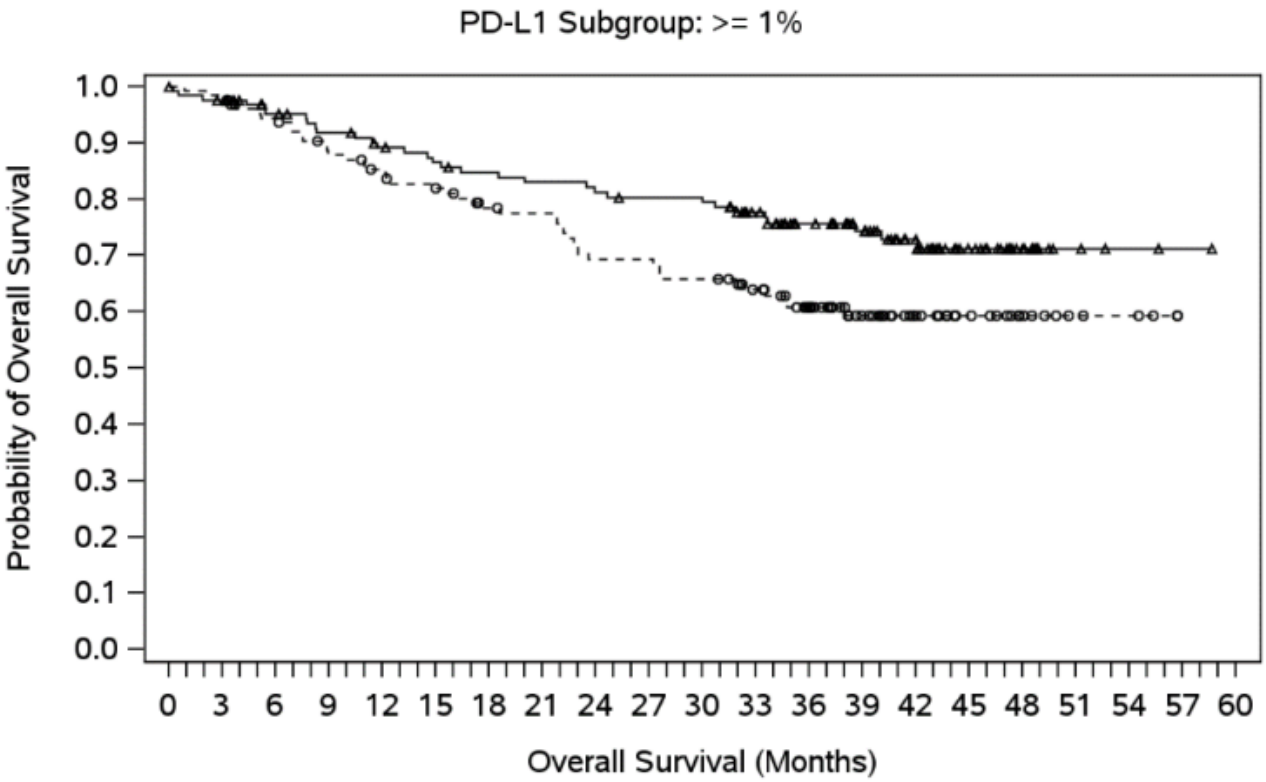
128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

—△—— Nivolumab + quimioterapia/nivolumab (acontecimientos: 47/128), mediana e IC del 95%: 46,55 (35,81; NE)

- - -○- - - Placebo + quimioterapia/placebo (acontecimientos: 70/128), mediana e IC del 95%: 15,08 (9,33; 31,41)

Basado en el corte de datos: 11 de noviembre de 2024, seguimiento mínimo de 31,3 meses

Figura 3. Supervivencia global de pacientes con PD-L≥1% (CA20977T).



Number of Subjects at Risk

Arm A: Nivo+Chemo/Nivo

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Arm B: Pla+Chemo/Pla

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Arm A: Nivo+Chemo/Nivo (events: 31/128), median and 95% CI: N.A.

- -⊖- - Arm B: Pla+Chemo/Pla (events: 46/128), median and 95% CI: N.A. (38.08, N.A.)

Arm A vs. Arm B - hazard ratio (95% CI): 0.61 (0.39, 0.97)

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

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 Ruysscher, 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. 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. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso julio 2025).

13. Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html (Acceso julio 2025).

14. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso julio 2025).

15. Ficha técnica Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT_1231758001.html(Acceso septiembre 2025).

16. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html (Acceso julio 2025).

17. European Public Assessment Report (EPAR). Opdivo® (nivolumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003985/II/0140

18. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=477-1

19. 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.

20. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0134.

21. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, Tan L, Xu S, Mao N, Hu J, Zhang L, Yao B, Wang S, Wang RH, Zheng W, Wang C; RATIONALE-315 investigators. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a

randomised clinical trial. Lancet Respir Med. 2025 Feb;13(2):119-129. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00269-8. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39581197.

22. 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, Saylors 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.

23. 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

24. 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.

25. 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.

26. 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

27. 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-reportvariation_en.pdf

28. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi 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, McCleland 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

29. 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.

30. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0121

31. 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 nonsmall-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

32. Tai, L.-H.; de Souza, C.T.; Bélanger, S.; Ly, L.; Alkayyal, A.A.; Zhang, J.; Rintoul, J.L.; Ananth, A.A.; Lam, T.; Breitbach, C.J.; et al. Preventing Postoperative Metastatic Disease by Inhibiting Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. Cancer Res. 2013, 73, 97–107

33. 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.

34. 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

35. 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

36. Chen K, Wang X, Yue R, Chen W, Zhu D, Cui S, Zhang X, Jin Z, Xiao T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in perioperative patients with non-small cell lung cancer: a network meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. Front Immunol. 2024 Oct 1;15:1432813. doi: 10.3389/fimmu.2024.1432813. PMID: 39416776; PMCID: PMC11480955