INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-318/V1/19112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en adyuvancia en cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 19 de noviembre de 2024

Índice

Introducción 1
Pembrolizumab (Keytruda®) 3
Farmacología (15) 4
Eficacia (16) 4
Resultados 5
Análisis de subgrupos 8
Seguridad (13) 9
Inmunogenicidad 10
Discusión 10
Conclusión 16
Grupo de expertos 17
Anexo 18
Referencias 22

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. Según el estadio, 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), reordenamientos de ALK y ROS1, mutaciones de BRAF V600, KRAS, fusión de NTRK1, mutaciones de HER2 y MET 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.

La quimioterapia adyuvante con hasta 4 ciclos de un doblete basado en platino se ha utilizado para reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Según las guías ESMO, la quimioterapia adyuvante se debe ofrecer a pacientes con CPNM resecado estadios IIB y III y se puede considerar en pacientes con CPNM resecado en estadio IIA y un tumor primario mayor de 4 cm (según la 8ª ed 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 en pacientes operados con enfermedad residual (resección R1/R2) y es el tratamiento de elección en pacientes médicamente inoperables. 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) cuatro medicamentos para el tratamiento del CPNM temprano; en junio de 2022 atezolizumab 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; en junio de 2023 nivolumab para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable en combinación con quimioterapia basada en platino con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%; en mayo de 2021 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)); y en mayo de 2024 alectinib como tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva (ver tabla A1 del anexo con características diferenciales de las alternativas).

Además, nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD L1 mayor o igual a 1%; y pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el CPNM resecable con alto riesgo de recidiva en adultos.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (15). Esta indicación es objeto de este informe.

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 IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA según la 7ª 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 < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina;
- o tumores que estén asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón;
- o tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o diferente lóbulo ipsilateral que el primario.

El ensayo clínico (EC) no incluyó a los pacientes que tenían estadio N2 con tumores que invadían también el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina, o con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente.

Otras indicaciones de pembrolizumab en CPNM son (15):

- 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 resecable con alto riesgo de recidiva en adultos
- en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) ≥ 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 ≥ 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 adyuvante, la dosis recomendada es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos durante 1 año a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 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 (16)

La eficacia y seguridad de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico, estadios IB a IIIA de la 7ª ed AJCC/UICC o estadios IIA a IIIA de la 8º ed AJCC, con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino se apoya en los resultados de un análisis intermedio del ensayo clínico pivotal de fase 3 KEYNOTE-091 (NCT02504372) aleatorizado triple ciego que compara pembrolizumab frente a placebo.

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con CPNM en estadio IB (tumores ≥4 cm), II y IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) según la clasificación 7ª ed AJCC que fueron sometidos a resección quirúrgica. Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con CPNM estadio II-IIIA según la clasificación 7ª ed AJCC:

- tamaño del tumor ≥ 4 cm; o
- tumores de cualquier tamaño que se acompañan de un estado N1 o N2; o
- tumores que son invasivos de las estructuras torácicas (invaden 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 afectan al bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o
- tumores que se asocian a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o
- tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

La 7ª clasificación TNM de la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) es la que estaba vigente en el momento del EC. En la clasificación utilizada en el ensayo el estadio IB incluía tumores de 3 a 5 cm sin afectación ganglionar mientras que en la actual clasificación (8ª edición AJCC) ese estadio incluye sólo tumores entre 3 y 4 cm. Por otro lado, el estadio IIIA era muy amplio (tumores T1-2N2, tumores T3N1-2 y tumores T4N0-1) y en la actualidad los tumores T3-4N2 son considerados estadio IIIB.

Se incluyeron pacientes con cualquier expresión de PD-L1 con una determinación realizada en un laboratorio central mediante el ensayo PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes debían tener una recuperación completa de la cirugía y de la quimioterapia postoperatoria estándar basada en platino en el momento de la aleatorización, con adecuada función

orgánica. Además, no debía haber evidencia de enfermedad en las 12 semanas previas al inicio del estudio. Se debía asegurar la ausencia de enfermedad ganglionar N2.

La adyuvancia con quimioterapia basada en platino no fue obligatoria, pero se debía considerar en pacientes con estadio IB y era altamente recomendada para los estadios II y IIIA. Los esquemas administrados basados en platino se ajustaron a las guías locales de cada centro.

No se permitió la administración de quimioterapia neoadyuvante ni de radioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes tampoco podían haber recibido tratamiento con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137, moduladores de CTLA-4 u otros agentes inmunomoduladores. Se excluyeron pacientes con infección por VIH y hepatitis B o C activas, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y cualquier cáncer de órgano sólido o hematológico en los 5 años anteriores al inicio del ensayo. No se permitió el uso de fármacos inmunosupresores y/o corticoides sistémicos.

Se incluyeron un total de 1177 pacientes que se sometieron a una resección completa del tumor y fueron elegibles para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en platino. La selección del régimen de quimioterapia fue a criterio del investigador previo a la inscripción en el estudio, según las guías clínicas locales. Los pacientes debían tener un ECOG (escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o placebo cada 3 semanas intravenoso durante 18 ciclos en total o hasta recurrencia de la enfermedad (según criterios RECIST versión 1.1), un nuevo tumor, toxicidad inaceptable, decisión del investigador o retirada del consentimiento. La aleatorización se estratificó por estadio de la enfermedad (estadio IB vs II vs IIIA), administración de quimioterapia adyuvante (sí vs no), expresión de PD-L1 (TPS <1% vs 1-49% vs ≥50%) y región geográfica (Asia vs Europa Occidental vs Europa Oriental vs resto del mundo).

La variable primaria fue dual y englobaba la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población con expresión de PD-L1≥50% y la SLE en la población total evaluadas por el investigador. La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de recurrencia de enfermedad o muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias fueron SLE en pacientes con PD-L1 positivo (TPS≥1%) evaluada por el investigador, SG en la población general (ITT), SG en la población con alta expresión de PD-L1, SG en la población con expresión positiva de PD-L1, *Lung Cancer Specific Survival* (LCSS) en la población total independientemente de la expresión de PD-L1 (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte causada por el cáncer de pulmón), y la seguridad de pembrolizumab tras cirugía radical y quimioterapia adyuvante.

Como variables exploratorias se determinaron la respuesta al tratamiento según la estratificación y marcadores predictivos y pronósticos del CPNM, eficacia y toxicidad del tratamiento en pacientes ≥70 años, influencia de la dosis y duración de quimioterapia adyuvante, alteraciones genéticas y biomarcadores, carga mutacional y análisis de ARN, calidad de vida medida por el EQ-5D, calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL), farmacocinética, anticuerpos antifármaco y calidad de la cirugía.

La realización de la determinación de mutaciones en EGFR o reordenamiento de ALK se dejaron a criterio del investigador.

Resultados

El primer paciente incluido fue el 10 de noviembre de 2015 y el último el 6 de mayo de 2020. Se aleatorizaron 1177 pacientes (población por intención de tratar) a recibir pembrolizumab (n=590) o placebo (n=587). La mediana de seguimiento del tercer análisis intermedio fue de 46,7 meses (rango: 0,6-84,2).

Las características demográficas y basales estaban, en general, balanceadas en ambos grupos. El 68,3% eran hombres, con una mediana de edad de 65 años (rango: 31 a 87); el 52,6% de los pacientes tenía una edad ≥65 años y el 10,3% ≥75 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (76,9%), seguido de asiáticos (18,2%). El 73% de los pacientes eran exfumadores, el 14% fumadores en activo y el 13% nunca habían sido fumadores. En el grupo de pembrolizumab, el 64,4% y 35,6% tenían ECOG de 0 y 1, respectivamente; y en el grupo de placebo, el 58,4% y 41,6% tenían ECOG de 0 y 1, respectivamente. En cuanto al estadio de la enfermedad (7ª ed AJCC), el 14,4% de los pacientes tenían una enfermedad estadio IB (n=169), el 56,7% estadio II (n=667), el 28,8% estadio IIIA (n=339) y el 0,2% estadio IV (n=2). En el grupo de pembrolizumab, el 32,5% y 67,5% tenían histología escamosa y no escamosa, respectivamente; y en el grupo de placebo, fue del 38,2% y 61,8%, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con una expresión de PD-L1≥50% fue del 28,3% (n=333), de ellos, 168 estaban en el brazo de pembrolizumab y 165 de placebo. El 32,2% tenía una expresión de PD-L1 de 1-49% (n=379), 189 en el brazo de pembrolizumab y 190 de placebo. El 39,5% tenía una expresión de PD-L1<1% (n=465), 233 en el brazo de pembrolizumab y 232 de placebo. El 6,2% de los pacientes (n=73) tenían mutación en EGFR, en el 36,9% (n=434) era negativa y en el 56,9% era desconocida. La mutación en EGFR fue positiva en el 1,0% de los pacientes con histología escamosa y en el 9,3% en histología no escamosa. En cuanto a la mutación en ALK, en el 1,2% de los pacientes fue positiva (n=14), negativa en el 35,3% (n=73) y en el 63,5% (n=747) desconocida.

Aproximadamente el 86% de los pacientes en ambos brazos recibieron quimioterapia adyuvante. Del 14% restante que no recibió quimioterapia adyuvante, el 32,3% tenían estadio IB, el 54,5% estadio II y el 13,2% estadio IIIA. Una mayor proporción de pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante eran ≥65 años (74,9% vs 48,9%; con una mediana de edad de 64 vs 71 años con y sin quimioterapia, respectivamente), tenían estadio IB (32,3% vs 11,4%) e histología escamosa (44,9% vs 33,8%) comparado con los que recibieron quimioterapia adyuvante. Los esquemas más frecuentemente utilizados fueron cisplatino-vinorelbina (40,8 y 42,6% en los grupos de pembrolizumab y placebo, respectivamente), carboplatino-vinorelbina (13,7 y 11,9%) y carboplatino-paclitaxel (10,2 y 12,8%).

El tiempo que transcurrió entre la cirugía y la administración de quimioterapia adyuvante fue similar en ambos brazos, con una mediana de 46 días (rango: 16-91) con pembrolizumab vs 44 días (17-121) con placebo.

La mediana de número de administraciones de tratamiento adyuvante fue de 17 (IQR 6-18) en el grupo de pembrolizumab y 18 (13-18) en el grupo de placebo.

En el segundo análisis intermedio, un menor número de pacientes inició líneas posteriores de tratamiento en el grupo de pembrolizumab que en el de placebo (14,6% vs 21,0%). De igual forma, menos pacientes recibieron líneas de inmunoterapia posteriores en el grupo de pembrolizumab que en el de placebo (2,5% vs 10,4%). Los esquemas más frecuentemente prescritos (>2%) tras la administración de pembrolizumab fueron carboplatino-pemetrexed (3,2%) y carboplatino-paclitaxel (2,4%). En el grupo de placebo los esquemas posteriores fueron pembrolizumab (5,3%), pemetrexed (2,6%) y atezolizumab (2,6%).

Los objetivos primarios fueron la SLE en la población total y en población con tumores con PD-L1 TPS≥50%. En el tercer análisis intermedio, la mediana de SLE fue de 53,8 vs 43,0 meses con un HR 0,81 (0,68-0,96), p=0,00812 para la población global. Este resultado se alcanzó de forma estadísticamente significativa en el segundo análisis intermedio. La mediana de SLE en la población con PD-L1 TPS≥50% fue de 67,0 vs 47,6 meses con un HR 0,83 (0,59-1,16), p=0,13499, no alcanzando la significación estadística en el tercer análisis intermedio realizado el 24 de enero de 2023. Pese a que este parámetro se puede volver a analizar, el valor de p se encuentra por encima del límite mayor, por lo que no puede ser estadísticamente significativo.

Como objetivos secundarios se midieron: SLE en población con PD-L1 TPS≥1% (58,7 vs 42,8 meses, HR 0,78 (0,62-0,97), p=0,01327), SG en la población total (NA vs NA (HR 0,87 (0,69-1,10), p=0,11792), SG en población con PD-L1 TPS≥50% (NA vs NA, HR 0,93 (0,57-1,50), p=0,37780) y SG en población con PD-L1 TPS≥1% (NA vs NA, HR 0,83 (0,61-1,13), p=0,12390). Ninguna

de las medidas de SG ha alcanzado significación estadística en este análisis intermedio. La SLE en la población con PD-L1 TPS≥1% no se puede volver a calcular en análisis futuros, ya que la SLE en la población con PD-L1 TPS≥50% no es positiva, independientemente del resultado de SG.

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia según expresión de PD-L1 de la población por intención de tratar (análisis intermedio 3 del ensayo clínico KEYNOTE-091).

	SLE	SG
Población total		
Nº de acontecimientos (%)	44,7% vs 50,6%	23,1% vs 26,6%
Mediana (meses)	53,8 vs 43,0	NA vs NA
HR (IC 95%)	0,81 (0,68-0,96)	0,87 (0,69-1,10)
Valor de p	0,00812	0,11792
TPS≥50%		
Nº de acontecimientos (%)	38,7% vs 45,5%	19,6% vs 20,6%
Mediana (meses)	67,0 vs 47,6	NA vs NA
HR (IC 95%)	0,83 (0,59-1,16)	0,93 (0,57-1,50)
Valor de p	0,13499	0,3778
TPS≥1%		
Nº de acontecimientos (%)	42,6% vs 50,4%	21,3% vs 25,1%
Mediana (meses)	58,7 vs 42,8	NA vs NA
HR (IC 95%)	0,78 (0,62-0,97)	0,83 (0,61-1,13)
Valor de p	No calculado	No calculado

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

En la población que recibe quimioterapia adyuvante (tabla 2), los HR de la SLE para todos los subgrupos se encuentran por debajo de 1, aunque se observa la misma tendencia que en la población por intención de tratar; el límite superior del intervalo de confianza cruza el 1 en pacientes con PD-L1≥50% y en pacientes con histología escamosa. Las curvas de Kaplan-Meier se separan tras los 6 meses de tratamiento y continúan separadas con una distancia constante (figura A1 del anexo). Estos resultados son más favorables que los obtenidos para la población global. Las características basales de esta población se encuentran bien balanceadas, ya que la administración de quimioterapia adyuvante fue un criterio de estratificación.

En la población con quimioterapia adyuvante, la SG obtuvo un HR 0,79 (IC 95% 0,62-1,01, p=0,03224), con una mediana no alcanzada en ningún brazo.

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia de la población por intención de tratar que recibió quimioterapia adyuvante (análisis intermedio 3 del ensayo clínico KEYNOTE-091).

	Pembrolizumab	Placebo
SLE		
Nº de acontecimientos (%)	225 (44,5)	262 (52,0)
Mediana (meses)	53,8 (46,2-70,4)	40,5 (32,9-47,4)
HR (IC 95%)	0,76 (0,64-0,91)	
Valor de p	0,00150	
SG		
Nº de acontecimientos (%)	113 (22,3)	138 (27,4)
Mediana (meses)	NA	NA
HR (IC 95%)	0,79 (0,62-1,01)	
Valor de p	0,03224*	

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

*p de una cola

Un menor número de pacientes en el grupo de pembrolizumab pudieron completar el tratamiento según lo planeado comparado con placebo (51,7% vs 65,6%). La razón más frecuente para discontinuar el tratamiento fueron eventos adversos en el grupo de pembrolizumab (n=131) y progresión de la enfermedad (n=127) en el grupo de placebo.

La salud global y calidad de vida evaluadas por el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC no cambiaron de forma considerable con pembrolizumab comparado con placebo; el 25,0% (IC 95% 21,5-28,7) de los pacientes tratados con pembrolizumab obtuvo una mejoría frente al 34,4% (IC 95% 30,6-38,4) de los pacientes tratados con placebo.

Análisis de subgrupos

Los pacientes que no recibieron quimioterapia previa basada en platino no obtuvieron un beneficio del tratamiento adyuvante con pembrolizumab comparado con placebo. Aunque este subgrupo es una minoría (84 vs 83, aproximadamente el 15% de la población por intención de tratar), hay una asociación estadística y la quimioterapia adyuvante era un factor de estratificación, lo que refuerza los resultados obtenidos. Este resultado tiene una plausibilidad biológica probable, es consistente y el subgrupo estaba preespecificado. Los pacientes que no recibieron quimioterapia eran, en general, mayores (aunque con un ECOG similar), con estadios de enfermedad más bajos y en mayor proporción de histología escamosa.

Al limitar la indicación a pacientes que han recibido quimioterapia, los resultados de SLE son favorables en todos los subgrupos, con HR<1, si bien en algunos subgrupos el límite superior del intervalo de confianza cruza el 1 (ver figura A2 del anexo). En la población que recibió quimioterapia, la SLE obtuvo un HR 0,76 (IC 95% 0,64-0,91), con una mediana de 54 vs 40 meses y una tasa de SLE a los 24 meses del 67% vs 59%.

La SLE de los pacientes en estadio IB que recibió quimioterapia no fue significativa (HR 0,66, IC 95% 0,33-1,33), sin embargo, la población incluida con este estadio fue muy pequeña (14%), por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Es reseñable que hay una interacción significativa en los subgrupos de pacientes con histología escamosa y no escamosa. En el subgrupo de histología escamosa (35%) se obtuvo un resultado no concluyente del uso de pembrolizumab frente a placebo en cuanto a SLE (HR 0,85 IC 95% 0,60-1,20) y en SG (HR 0,76 IC 95% 0,49-1,19), una tendencia que también se observa en el EC IMpower010. La falta de estratificación según histología puede haber jugado un papel en este resultado, ya que las características basales de los pacientes separadas por histología tenían algunas diferencias.

En el caso de los pacientes con PD-L1 TPS≥50% (n=143), para la SLE se obtuvo un HR 0,83 (IC 95% 0,57-1,19), mientras que para los pacientes con PD-L1 TPS<50% (n=363) fue HR 0,72 (IC 95% 0,59-0,89). El resultado no tiene interacción, tiene una plausibilidad biológica limitada y no es consistente con la evidencia acumulada respecto a la inmunoterapia. No se puede descartar que se encuentre influenciado por la falta de estratificación de los pacientes en función de la histología del tumor.

Únicamente 36 pacientes (6%) tenían una mutación en EGFR de los 590 pacientes que reciben quimioterapia incluidos en el brazo de pembrolizumab. Hay una tendencia favorable en SLE (HR 0,44 IC 95% 0,22-0,87) y SG (HR 0,35 IC 95% 0,13-0,98) en pacientes con receptor del EGFR positivo, aunque con intervalos de confianza amplios debido al pequeño tamaño de la muestra. Pese a que los pacientes con mutación en EGFR se encontraban bien balanceados en ambos brazos de tratamiento, los resultados son difíciles de interpretar, ya que la determinación de EGFR era desconocida en el 60% de los pacientes aproximadamente y no se confirmó de forma centralizada. El tipo de mutaciones de EGFR no se reportó, por lo que puede haber falsos positivos. El conjunto de los datos parece sugerir un posible beneficio de pembrolizumab en adyuvancia independientemente del resultado de EGFR. Sin embargo, este resultado tiene una consistencia y plausibilidad biológica bajas. Los datos sobre la mutación de ALK son aún más escasos, con solo 14 pacientes con reordenamiento de ALK (7 en cada brazo). Esta mutación era desconocida en el 64% de los pacientes, por lo que no se pueden extraer conclusiones.

En general, hubo una tendencia hacia un resultado de eficacia más limitado en el estadio más alto (IIIA), lo que parece contradictorio. El bajo número de eventos recogidos en el subgrupo de pacientes con estadio IB en el análisis intermedio puede ser una posible explicación.

La incertidumbre del efecto del tratamiento en los subgrupos se refleja con los amplios intervalos de confianza obtenidos. Por lo tanto, los resultados de los análisis de subgrupos se deben interpretar con precaución y no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Seguridad (13)

La evaluación de la seguridad del tratamiento es de gran relevancia, especialmente en el caso de un tratamiento adyuvante. Pembrolizumab está relacionado con eventos adversos (EA) inmunomediadas, la mayoría de las cuales se resuelven tras medicación de soporte o cese del tratamiento.

La información relativa a la seguridad procede de los pacientes que recibieron pembrolizumab o placebo del ensayo KEYNOTE-091, además de datos del RSD (reference safety dataset) de pembrolizumab en monoterapia (n=6.185) y del conjunto de datos de seguridad acumulados (n=10.997).

En el ensayo KEYNOTE-091 el 95,9% y 91,0% de los pacientes sufrió algún EA en el grupo de pembrolizumab y placebo, respectivamente. El 75,2% de los EA en el grupo de pembrolizumab y el 52,5% en el grupo de placebo se relacionaron con el fármaco. Los EA de grado 3-5 en el grupo de pembrolizumab se dieron en el 34,1% de los pacientes y en el 25,8%

en el grupo de placebo, siendo inferiores que los observados en el histórico (48,2%). Más pacientes discontinuaron el fármaco por EA en el grupo de pembrolizumab (19,8%) que en el de placebo (5,9%).

Los EA más frecuentes (incidencia ≥15%) en el grupo de pembrolizumab fueron aumento de peso (aunque fue mayor en el grupo de placebo), prurito, hipotiroidismo, artralgia, diarrea, fatiga y tos. Los EA más frecuentemente relacionados con pembrolizumab fueron hipotiroidismo (19,7%), seguido de prurito (17,9%), diarrea (12,8%), fatiga (10,5%), hipertiroidismo (9,3%) y neumonitis (5,7%).

La incidencia de EA inmunomediados relacionados con pembrolizumab fue del 36,9% y los EA de grado 3-5 del 7,8%. Entre los EA inmunomediados se encuentran: hipotiroidismo (20,7%), hipertiroidismo (10,7%), insuficiencia adrenal (1,7%), hepatitis (1,7%) e hipofisitis (1,2%). La insuficiencia adrenal e hipofisitis solo se observaron en el grupo de pembrolizumab.

Los EA severos de grado 3-5 en el grupo de pembrolizumab fueron hipertensión (6,0%), neumonía (2,1%), disnea (1,4%), hiponatremia (1,4%), diarrea (1,2%) y neumonitis (1,2%).

Los eventos adversos de especial interés (EAEI) se comunicaron en el 39,0% de pacientes en el grupo de pembrolizumab frente al 12,9% en el grupo de placebo. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo (20,7%), hipertiroidismo (10,7%) y neumonitis (6,9%). Los EAEI de grado 3-5 se dieron en el 7,9% de pacientes del grupo de pembrolizumab.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, se vio una mayor incidencia de aumento de 3-4 veces de ALT en el grupo de pembrolizumab que en el de placebo (3,3% vs 0,5%). Se han encontrado resultados similares de incrementos de AST y bilirrubina. Se observó más hipopotasemia de grado 3-4 en el grupo de pembrolizumab que placebo (1,9% vs 0,3%), pero menos que en los históricos.

La incidencia de pacientes que discontinuaron tratamiento por EA relacionados con el fármaco fue del 16,9% y 3,4% en los grupos de pembrolizumab y placebo, respectivamente. Los EA más frecuentes que llevaron al cese del tratamiento fueron neumonitis, diarrea, colitis e hipotiroidismo. La causa más frecuente de interrupción del tratamiento fue neumonitis (3,6% vs 0,7%). No hubo diferencias relevantes de toxicidad en función del ECOG.

Los pacientes que fallecieron a causa de EA relacionados con el fármaco fueron el doble en el grupo de pembrolizumab (1,9%) que en el de placebo (1,0%), pero menos que en el histórico (5,2%). Las causas de los 4 fallecimientos por EA relacionados con pembrolizumab fueron: miocarditis y shock cardiogénico en 1 paciente, miocarditis y shock séptico en 1 paciente y neumonía y muerte súbita cada uno en 1 paciente.

Inmunogenicidad

La generación de anticuerpos anti-pembrolizumab durante el tratamiento se dio en el 2,8% de pacientes, parecido a lo observado en un escenario similar (melanoma en adyuvancia). No se espera que la presencia de estos anticuerpos afecte a la exposición de pembrolizumab, ni a su eficacia ni seguridad.

Discusión

El objetivo de las terapias adyuvantes es modificar el curso natural de la enfermedad oncológica mediante la curación de los pacientes con micrometástasis indetectables, por lo tanto, un beneficio en SG debería ser el objetivo principal. La SLE ha demostrado ser un parámetro predictivo de SG en pacientes tratados con anti-PD-(L)1 (21), pero existe cierta incertidumbre sobre si el beneficio en SLE con inmunoterapia adyuvante es lo suficientemente relevante para cambiar la práctica clínica habitual. Una SLE más prolongada condiciona de forma importante la vida del paciente, que puede pasar a tener un cáncer avanzado y ser candidato a terapias más tóxicas.

Una proporción de pacientes que se someten a resección quirúrgica por CPNM presenta comorbilidades importantes o deterioro de la función respiratoria, pacientes que no serían buenos candidatos a recibir quimioterapia estándar, y podrían no recibir indicación para tratamientos adyuvantes o recibir quimioterapia basada en platino a dosis más bajas.

En estos casos, existe una gran incertidumbre respecto a la administración de inmunoterapia en adyuvancia, ya que sólo está autorizada como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia estándar basada en platino.

El ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, triple ciego de fase 3 KEYNOTE-091 evaluó la eficacia y seguridad de tratamiento adyuvante durante 1 año con pembrolizumab en monoterapia frente a placebo, después de la resección radical y quimioterapia adyuvante estándar basada en platino en pacientes adultos con CPNM.

En general, el diseño y la realización del estudio son aceptables. La población incluida en el ensayo se puede considerar representativa de los pacientes encontrados en la práctica clínica habitual. Se realizaron varias enmiendas al protocolo, pero no plantearon inquietudes con respecto a los resultados obtenidos. El cálculo del tamaño muestral y la potencia estadística para los objetivos de SLE y SG se realizó de forma correcta.

La población de pacientes se seleccionó adecuadamente y el brazo de comparación se considera apropiado, ya que en el momento de realización del EC no existía otra terapia aprobada para la adyuvancia tras resección quirúrgica y quimioterapia. El periodo planificado de 18 ciclos de tratamiento con pembrolizumab fue consistente con el utilizado en otros estudios en adyuvancia. Las guías clínicas actuales no recomiendan el tratamiento adyuvante de los pacientes en estadio IA por su menor riesgo de recurrencia.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en cada brazo estaban bien balanceadas en general. Los factores de estratificación se consideraron relevantes, si bien no se estratificó por histología, lo que conllevó una disparidad en ambos grupos de tratamiento (escamoso en el 32,5% vs 38,2%) y una cierta incertidumbre respecto a los resultados obtenidos.

El estudio alcanzó el criterio principal de valoración de SLE en pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino y pembrolizumab adyuvante frente a placebo en la población con CPNM en estadio IB-IIIA con tumores con cualquier expresión de PD-L1 (mediana 53,8 meses (46,2-70,4) vs 40,5 meses (32,9-74,4), HR 0,76, IC 95% 0,64-0,91, p=0,00150). El resultado de SLE es favorable, aunque modesto y los análisis de subgrupos únicamente han indicado un mayor beneficio en la población que recibió quimioterapia basada en platino tras la resección del tumor. Hay una tendencia de la curva de Kaplan-Meier de SG a cruzarse, lo cual genera cierta incertidumbre respecto a la relevancia clínica del resultado.

Al contrario de lo que cabría esperar y de lo encontrado en otros estudios, se obtuvieron mejores resultados en la población con una expresión de PD-L1 TPS≥1% (SLE HR 0,78, IC 95% 0,62-0,97, p=0,01327) que en la población con TPS≥50% (SLE HR 0,83, IC 95% 0,59-1,16, p=0,13499). No existe interacción entre los subgrupos, la plausibilidad biológica es limitada y no es consistente con la evidencia acumulada de la efectividad de la inmunoterapia. No se puede descartar que el desequilibrio en la distribución de histología en la población por intención de tratar tuviera una influencia en estos resultados. También podría explicarse por unos resultados inusualmente buenos del grupo de pacientes tratados con placebo. Esto se esclarecerá una vez los datos de supervivencia global sean más maduros.

Los resultados de SG son aún inmaduros, por lo que se esperan resultados del análisis final como parte de un estudio de eficacia post-autorización. Se esperan datos derivados del EC sobre el tratamiento de rescate administrado a los pacientes en la recaída tras tratamiento adyuvante con pembrolizumab, incluyendo la eficacia de otros fármacos anti-PD-(L)1. El momento y el patrón de la recaída, así como la expresión de PD-L1 pueden ayudar a hacer una aproximación sobre el beneficio del retratamiento con inmunoterapia.

Teniendo en cuenta que la mayoría de las recurrencias se esperarían en los 5 años posteriores de la resección del tumor y que el seguimiento aún no se ha completado, debemos esperar a tener resultados más robustos para sacar conclusiones definitivas, especialmente en el caso de tumores estadio IB.

Las RA que causaron el cese del tratamiento con pembrolizumab estaban en línea con el perfil de seguridad ya conocido del fármaco y la incidencia de discontinuaciones por RA causadas por el fármaco fueron similares a los datos del histórico en tratamiento adyuvante. Sin embargo, la posibilidad de RA que causen la muerte no se debe excluir y debe ser considerada, especialmente en un tratamiento adyuvante.

Existe una discrepancia en los pacientes que cesaron el tratamiento con pembrolizumab debido a una RA; fue del 19,8% en el estudio KEYNOTE-091 frente al 13,5% del histórico de datos. Esta diferencia puede ser explicada por una mejor condición general de los pacientes incluidos en este ensayo comparada con los históricos y, por lo tanto, a una probabilidad más alta de que cada desviación del estado basal sea atribuida al medicamento (en lugar de a la enfermedad). Además, la exposición al fármaco en un entorno adyuvante en general es mayor que en estadios avanzados o metastásicos.

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v1.1) de las terapias antineoplásicas (17). 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 tratamientos adyuvantes o terapias potencialmente curativas, con la consideración de que se trata de un nuevo enfoque en la terapia adyuvante y teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-091. Aplicando el formulario 1, pembrolizumab en esta indicación obtiene la "categoría A", el valor más alto de una escala de 3 (A-B-C) (18), considerado como beneficio clínico relevante, aunque con los datos disponibles aún inmaduros. Es necesario esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio.

La FDA aprobó en enero de 2023 pembrolizumab en adyuvancia tras resección quirúrgica y quimioterapia basada en platino para CPNM estadios IB (T2a≥4 cm), II o IIIA (19).

Las guías ESMO más recientes (9) aún no hacen recomendaciones en relación a pembrolizumab ni atezolizumab en adyuvancia. Para pacientes con CPNM en estadio IB-IIIA con mutación EGFR positiva recomiendan tratamiento con osimertinib adyuvante hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 3 años.

Las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión 6 (2024) recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes con una resección completa estadios IIB-IIIA, estadio IIIB (T3, N2) o estadio IIA de alto riesgo y mutación negativa de EGFR y ALK que han recibido quimioterapia previa y sin contraindicaciones para inhibidores de puntos de control inmunitario. El beneficio en pacientes con expresión de PD-L1<1% no está claro (20). Asimismo, recomiendan el uso de atezolizumab en pacientes con una resección completa estadios IIB-IIIA, estadio IIIB (T3, N2) o estadio IIA de alto riesgo con PD-L1≥1% y mutación negativa de EGFR y ALK que han recibido quimioterapia previa y sin contraindicaciones para inhibidores de puntos de control inmunitario. Osimertinib lo recomiendan para pacientes con una resección completa estadios IB-IIIA o estadio IIIB (T3, N2) y con mutación positiva en EGFR (delección del exón 19, exón 21 L858R) que han recibido quimioterapia previa o no son candidatos a quimioterapia basada en platino. Alectinib lo recomiendan para pacientes durante 24 meses con una resección completa estadios II-IIIA o estadio IIIB (T3, N2) y con mutación positiva en ALK.

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 (22). Esta indicación se estudió en el EC IMpower010 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto (23) que incluyó pacientes con 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 1005 pacientes que recibieron 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 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 SLE en todos los pacientes aleatorizados con CPNM en estadio II-IIIA con cualquier grado de PD-L1 (HR 0,79, IC 95% 0,64-0,96, p=0,0205). Atezolizumab demostró un mayor beneficio en SLE frente a BSC en la población con PD-L1 TPS≥50% en estadios II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK. La mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de atezolizumab (NA) y fue de 42,9 meses (32,0-NA) en el brazo de BSC (HR 0,52, IC 95% 0,33-0,80). 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).

No se observó un beneficio consistente en SLE por subgrupos de expresión de PD-L1: PD-L1 TPS<1% (HR 0,97; IC 95% 0,72-1,31) (aproximadamente el 45% de la población), 1-49% (HR 0,87; IC 95% 0,60-1,26), ≥50% (HR 0,43; IC 95% 0,27–0,68). Tampoco se observó beneficio en pacientes con mutaciones en EGFR y ALK positivo.

En una actualización de los resultados del EC IMpower010 (24) con una mediana de seguimiento de 45,1 meses, en la población con estadio II-IIIA PD-L1 TPS≥50% y sin mutación en EGFR o ALK, se obtiene un HR de SG de 0,42 (0,23-0,78), p=0,005, con medianas de SG no alcanzadas en ninguno de los brazos. Hay datos con un seguimiento más largo en los que se ratifican los resultados anteriores.

El análisis estadístico en el que se apoya la indicación obtenida para atezolizumab en adyuvancia fue un criterio de valoración secundario y no incluido en el control alfa de las pruebas estadísticas. Además, el subgrupo de pacientes en el que se apoya la indicación representa solo el 26,4% de la población por intención de tratar. Aunque el beneficio en SLE de atezolizumab vs BSC se observó en pacientes con CPNM estadio II-IIIA PD-L1≥1% sin alteraciones en EGFR ni ALK, este beneficio fue mayor en pacientes con expresión de PD-L1≥50%, por lo que la indicación aprobada por la EMA se restringió al subgrupo de pacientes cuyas células tumorales expresen PD-L1≥50% y que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK.

En cuanto al perfil de toxicidad, fue consistente con el informado previamente con la monoterapia y no se detectaron nuevas señales de seguridad.

Hubo notables diferencias entre los EC de pembrolizumab y atezolizumab, tanto en el diseño de los estudios como en la población incluida. El EC IMpower010 tenía un diseño abierto, lo que conlleva una menor fortaleza y mayor riesgo de sesgos. La proporción de pacientes en estadio III y no fumadores era mayor en el IMpower010 que en el KEYNOTE-091. En el EC IMpower010 había una menor proporción de pacientes con PD-L1 TPS≥1% comparado con la población del EC KEYNOTE-091. En el EC IMpower010 había mayor proporción de pacientes con mutación en EGFR (11,6% vs 6,2%) y con reordenamientos de ALK (7% vs 1,2%).

El EC KEYNOTE-091 se calculó para obtener una potencia estadística del 86% para un HR 0,75 en la población por intención de tratar comparado con un 0,78 para la población por intención de tratar del EC IMpower010. Además, el tamaño muestral del EC KEYNOTE-091 permitió una potencia del 90% para detectar un HR 0,55 en la población con PD-L1≥50% comparado con el tamaño muestral con una potencia del 90% calculado para detectar una mejoría en SLE para un HR 0,65 en pacientes en estadio II-IIIA con expresión de PD-L1 del EC IMpower010.

En el EC IMpower010, hubo una correlación entre la expresión de PD-L1 y la SLE, pero en el EC KEYNOTE-091 la mayor expresión de PD-L1 no se relacionó con un beneficio mayor en SLE. A falta de los datos de eficacia del análisis final, existe cierta incertidumbre en la magnitud del beneficio de pembrolizumab en esta población, dado que pese a que sí alcanza uno de los objetivos primarios (SLE en la población global), no alcanza el objetivo primario de SLE en pacientes con expresión de PD-L1≥50%.

En el EC IMpower010, los pacientes con estadio II-IIIA y expresión de PD-L1 TPS≥50% que recibieron al menos un tratamiento posterior fue del 16,5% en el brazo de atezolizumab y del 26,3% en el de BSC, siendo mayoritariamente quimioterapia (13 vs 14%), seguido de inmunoterapia (3,5% vs 16,7%). En el EC KEYNOTE-091, los pacientes que recibieron

inmunoterapias posteriores fueron el 2,5% en el brazo de pembrolizumab y el 10,4% en el brazo de placebo. Estos datos son llamativos, ya que la inmunoterapia representa el estándar de tratamiento tras la progresión, independientemente de la expresión de PD-L1. Esta infrautilización de los fármacos anti-PD-L1 en la recurrencia de la enfermedad puede haber conllevado una sobreestimación del beneficio en SG. No hay datos disponibles sobre la eficacia de la reexposición a un inhibidor del punto de control inmunitario en caso de recurrencia de la enfermedad en pacientes que reciben inmunoterapia en adyuvancia.

Hay en marcha otros estudios de fase 3 en adyuvancia con inhibidores de PD-L1 y PD-1: nivolumab (ANVIL) (25) y durvalumab (MERMAID-1 y MERMAID-2) (26, 27) que podrían ayudar a dilucidar aún más el papel de la inmunoterapia en el entorno adyuvante del CPNM resecable en etapas tempranas.

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-IIIA 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 (28). 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-IIIA (7ª ed AJCC) con mutación en EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) (29, 30).

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 SLE en la población objetivo con enfermedad en estadios IB-IIIA, con una mediana de SLE 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 SLE 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 pacientes en estadio II a IIIA, la SG a 5 años fue del 85% (IC 95% 79-89) en el grupo de osimertinib y del 73% (IC 95% 66-78) en el grupo de placebo (HR 0,49, IC 95% 0,33-0,73, p<0,001). En la población total (estadios IB-IIIA), 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 (31). Los pacientes elegibles debían tener CPNM en estadio IB (tumores ≥ 4 cm) – IIIA según la 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 aparición de una 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.

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, con un HR 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.

Un metanálisis evaluó la eficacia de la terapia adyuvante en pacientes con CPNM con mutación en EGFR tras resección quirúrgica (32). Se incluyeron EC en los que se evaluaban fármacos anti-EGFR (incluido osimertinib) y anti-PD-L1 (atezolizumab y pembrolizumab). En la comparación directa, se observó que pembrolizumab demostró beneficio en SLE frente a placebo en pacientes con mutación en EGFR (HR 0,44, IC 95% 0,23-0,84), mientras que atezolizumab no (HR 0,99, IC 95% 0,60-1,62). En la comparación indirecta, los inhibidores de EGFR fueron superiores a la inmunoterapia en SLE, tanto en población con cualquier expresión de PD-L1 (HR de anti-EGFR vs inmunoterapia: 0,60, IC 95% 0,23-1,61, p=0,312), como en pacientes con tumores con PD-L1 TPS≥1% (HR 0,71, IC 95% 0,25-2,08, p=0,544). Al analizar osimertinib

frente a inmunoterapia, se observó una dominancia del primero en SLE, con HR 0,29 (IC 95% 0,12-0,70, p=0,006). Estos resultados se encuentran limitados por el bajo número de pacientes con mutación en EGFR incluidos en los EC IMpower010 y KEYNOTE-091, la falta de la determinación de EGFR a todos los pacientes de forma centralizada y las diferentes técnicas utilizadas.

La determinación de mutaciones tumorales en estadios precoces es necesaria para guiar la estrategia de tratamiento en el contexto adyuvante.

La expresión de PD-L1 podría servir como un biomarcador potencial para predecir la eficacia de la inmunoterapia adyuvante en pacientes con CPNM con mutación en EGFR, pero, en general, los tumores con mutaciones drivers presentan una carga mutacional tumoral y una inflamación en el microambiente tumoral inferiores. No se reportaron los resultados de la expresión de PD-L1 en el subgrupo de pacientes con mutación en EGFR del EC KEYNOTE-091, lo que limita el análisis.

La administración concomitante y secuencial de inmunoterapia y anti-EGFR puede conllevar toxicidades inmunomediadas severas, especialmente en pulmón e hígado (33). La cohorte del EC de fase 1b TATTON en el que se evaluaba la administración concomitante de durvalumab y osimertinib en CPNM con mutación en EGFR tuvo que ser suspendida debido a las altas tasas de enfermedad pulmonar intersticial (34). Tanto la combinación como el tratamiento secuencial con ambas terapias está desaconsejado.

Por otro lado, los inhibidores de puntos de control inmunitario también se han estudiado en el entorno neoadyuvante del CPNM. En el EC CheckMate 816 de fase 3, los pacientes con CPNM resecable en estadio IB (≥4cm) a IIIA (7ª ed AJCC) fueron aleatorizados a recibir nivolumab más quimioterapia basada en platino o solo quimioterapia basada en platino, seguido de resección quirúrgica (36). Los objetivos principales fueron SLE y respuesta completa patológica evaluada por un comité de revisión independiente. En el primer análisis intermedio, la mediana de SLE fue de 31,6 meses (IC 95% 30,2-NA) con nivolumab más quimioterapia y de 20,8 meses (IC 95% 14,0-26,7) con quimioterapia sola (HR 0,63, IC 97,38% 0,43-0,91, p=0,005). El porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue del 24% (IC 95% 18-31) y del 2,2% (IC 95% 0,6-5,6), respectivamente. Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino se aprobó en junio de 2023 para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia en combinación con quimioterapia basada en platino en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1≥1% (35).

También se están investigando varios fármacos anti-PD-L1 en esquemas perioperatorios (incluyendo tratamiento neoadyuvante y adyuvante) para estadios tempranos de CPNM.

En el EC KEYNOTE-671 se incluyeron 786 pacientes con CPNM resecable estadios II, IIIA o IIIB que recibieron pembrolizumab o placebo neoadyuvante más 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino seguido de cirugía y posteriormente pembrolizumab adyuvante o placebo durante 13 ciclos (37). En el primer análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses, se obtuvo un beneficio significativo en SLE (HR para progresión, recurrencia o muerte de 0,58, IC 95% 0,46-0,72, p<0,001; y SLE a los 24 meses de 62,4% vs 40,6%). A su vez, en el segundo análisis intermedio se demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,72, IC 95% 0,56-0,93, p= 0,00517). Se evidenció una respuesta patológica en el 30,2% y 11,0% y una respuesta patológica completa en el 18,1% y 4,0% de los pacientes en el brazo experimental vs control, respectivamente. Pembrolizumab recibió la aprobación de la EMA en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recidiva en adultos.

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 datos individuales de los pacientes. Se incluyeron los pacientes del EC KEYNOTE-091 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. Se utilizó una puntuación de propensión para balancear las características basales de los pacientes. Se identificaron factores pronósticos y posibles confusores y se incluyeron como covariables en el modelo de regresión logística: raza, género, histología, tabaquismo, estadio de la enfermedad, expresión de PD-L1, ECOG y edad. Las características basales balanceadas de ambos grupos fueron similares. Se incluyeron 259 y 493 pacientes de los brazos de tratamiento con pembrolizumab de los EC KEYNOTE-671 y KEYNOTE-091, respectivamente.

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, ya que los dos EC tuvieron diseños y poblaciones diferentes y se asume que la contribución de la quimioterapia antes y después de la cirugía es la misma. La aleatorización de los pacientes se realizó en momentos distintos respecto a la cirugía, por lo que los datos obtenidos previamente al tratamiento adyuvante del EC KEYNOTE-671 no son equiparables a los datos basales del EC KEYNOTE-091. Además, la definición de evento en el EC KEYNOTE-091 incluyó segundos y nuevos cánceres (n=21, 3,6%), que no incluyó el EC KEYNOTE-671. 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.

En el EC AEGEAN de fase 3 doble ciego se evaluó la eficacia de durvalumab más quimioterapia neoadyuvantes seguido de cirugía y posteriormente durvalumab adyuvante en pacientes con CPNM resecable en estadios II-IIIB (8ª ed AJCC) (38). Alcanzó su objetivo primario de respuesta completa patológica (17,2% vs 4,3%, IC 95% 8,7-17,6; p<0,001) en el primer análisis intermedio. A los 24 meses, la SLE fue del 63,3% en el grupo de durvalumab (IC 95% 56,1-69,6) y del 52,4% en el grupo de placebo (IC 95% 45,4-59,0).

Conclusión

Pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico estadios IB-IIIA (7ª ed AJCC) con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino ha demostrado una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) respecto a placebo en un análisis intermedio del estudio de fase 3 KEYNOTE-091. En los pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino y con cualquier expresión de PD-L1 se observó una mediana de SLE de 53,8 meses (46,2-70,4) en el brazo de pembrolizumab y de 40,5 meses (32,9-74,4) en el brazo de placebo (HR 0,76 IC 95% 0,64-0,91, p=0,00150). Respecto a la toxicidad, se encuentra en línea con lo observado en otros EC, destacando las RA inmunomediadas.

En pacientes con CPNM con alto riesgo de recidiva, tanto en estadio IB sin mutaciones drivers (como mutación en EGFR, translocación ALK), como en estadios IB-IIIA con PD-L1 TPS<50% sin mutaciones drivers, teniendo en cuenta los resultados de eficacia del EC KEYNOTE-091, la terapia de elección es pembrolizumab en adyuvancia tras quimioterapia basada en platino.

Dados los datos de eficacia de pembrolizumab y atezolizumab y las diferencias de diseño de sus respectivos EC pivotales, no es posible posicionar a un fármaco frente a otro en pacientes con CPNM con alto riesgo de recidiva estadios II-IIIA con expresión de PD-L1≥50% y sin mutaciones drivers. Ambos fármacos pueden ser considerados opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

En tumores con mutaciones en EGFR la relevancia clínica del tratamiento con pembrolizumab adyuvante no está clara. Teniendo en cuenta los datos de eficacia del EC ADAURA, se debe priorizar osimertinib adyuvante en CPNM con mutación en EGFR frente a pembrolizumab en aquellos pacientes en los que la mutación en EGFR sea positiva. Asimismo, en pacientes con CPNM con traslocación ALK se debe priorizar alectinib.

No es posible comparar los estudios que incluyen esquemas adyuvantes con inmunoterapia frente a los esquemas neoadyuvantes y peri-operatorios, ya que las características de los pacientes no son equiparables en los diferentes momentos de la enfermedad. Debe prevalecer el criterio clínico a la hora de elegir la mejor aproximación terapéutica para cada paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Alianza General de Pacientes (AGP), 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.

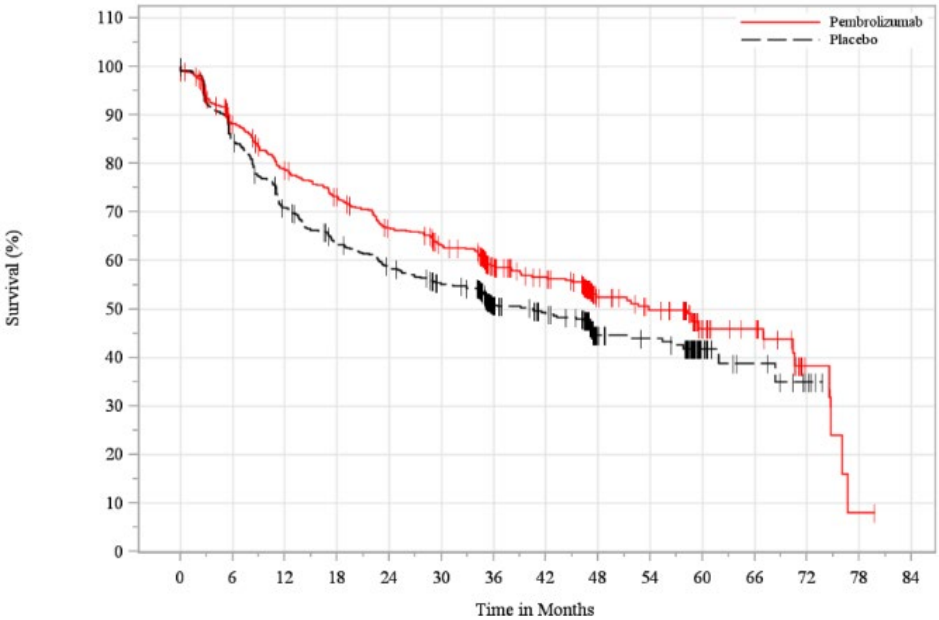
Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Pembrolizumab	Atezolizumab
Presentación	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
Posología	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
Indicación aprobada en FT o no	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	En monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 ≥ 50% en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo
Efectos adversos	**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, 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	**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, 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
Utilización de recursos	Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Perfusión intravenosa. La dosis inicial se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones

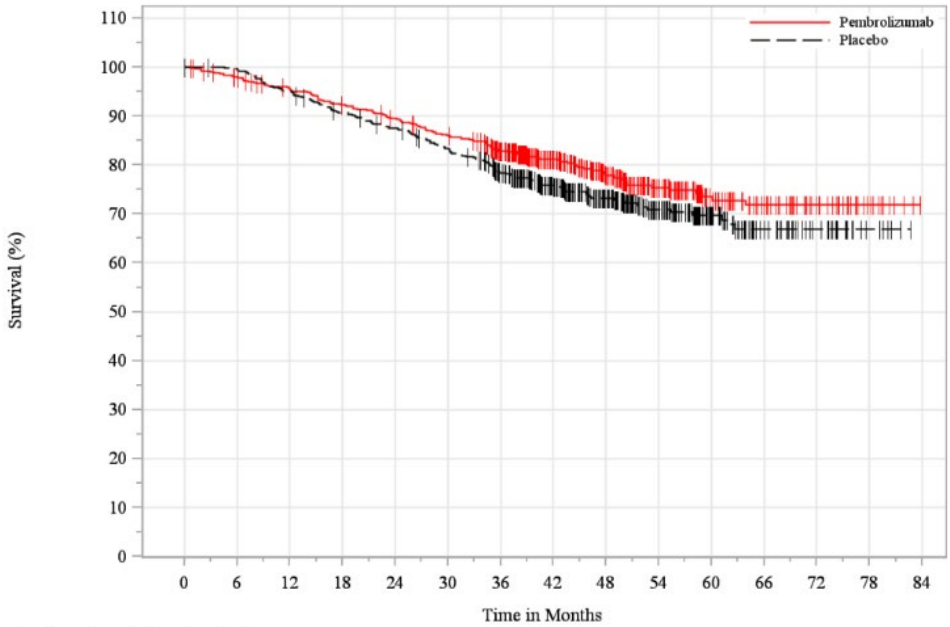
		posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.
Conveniencia	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día
Otras características diferenciales	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.	Indicación solo en tumores con PD-L1≥50%. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado.

Figura A1. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la población que ha recibido quimioterapia adyuvante (16).



Number of participants at risk

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0



Number of participants at risk

Pembrolizumab	506	490	472	455	439	420	379	302	221	155	96	64	38	12	0
Placebo	504	500	477	452	435	411	362	288	219	148	83	50	30	7	0

Figura A2. Forest-plot del análisis de subgrupos de supervivencia libre de enfermedad en la población que recibe quimioterapia.

	Pembrolizumab (N=506)			Placebo (N=504)			Pembrolizumab vs. Placebo
	N	Number (%) of Events		N	Number (%) of Events		Hazard Ratio (95% CI)*
Overall	**506**	**225**	**(44.5)**	**504**	**262**	**(52.0)**	**0.76 (0.64,0.91)**
Age Category							
< 65 years	264	113	(42.8)	252	129	(51.2)	0.75 (0.58, 0.97)
>= 65 years	242	112	(46.3)	252	133	(52.8)	0.75 (0.58, 0.98)
Age Category							
< 65 years	264	113	(42.8)	252	129	(51.2)	0.75 (0.58, 0.97)
65 - 74 years	211	95	(45.0)	222	113	(50.9)	0.77 (0.58, 1.02)
75 - 84 years	31	17	(54.8)	30	20	(66.7)	0.70 (0.35, 1.39)
Age Category							
< 70 years	384	166	(43.2)	382	195	(51.0)	0.76 (0.62, 0.94)
>= 70 years	122	59	(48.4)	122	67	(54.9)	0.73 (0.51, 1.06)
Age Category							
< 75 years	475	208	(43.8)	474	242	(51.1)	0.77 (0.63, 0.92)
>= 75 years	31	17	(54.8)	30	20	(66.7)	0.70 (0.35, 1.39)
Gender							
M	339	149	(44.0)	347	175	(50.4)	0.81 (0.65, 1.02)
F	167	76	(45.5)	157	87	(55.4)	0.70 (0.51, 0.96)
Race							
White	387	167	(43.2)	392	194	(49.5)	0.80 (0.65, 0.98)
All Others	98	49	(50.0)	94	58	(61.7)	0.67 (0.45, 1.01)
Region: EU vs non-EU							
EU	343	153	(44.6)	342	178	(52.0)	0.76 (0.61, 0.95)
Non-EU	163	72	(44.2)	162	84	(51.9)	0.75 (0.55, 1.04)
Geographic Region							
Western Europe	261	117	(44.8)	266	141	(53.0)	0.75 (0.58, 0.96)
Eastern Europe	105	49	(46.7)	96	46	(47.9)	0.84 (0.56, 1.26)
Rest of World	53	17	(32.1)	55	23	(41.8)	0.75 (0.38, 1.44)
Asia	87	42	(48.3)	87	52	(59.8)	0.71 (0.47, 1.08)
Stage at Baseline per AJCC V7							
IB	60	19	(31.7)	57	21	(36.8)	0.66 (0.33, 1.33)
II	283	114	(40.3)	295	143	(48.5)	0.73 (0.57,0.94)
IIIA	163	92	(56.4)	150	96	(64.0)	0.82 (0.61,1.09)
Smoking status							
Never Smoker	80	46	(57.5)	57	38	(66.7)	0.72 (0.46, 1.14)
Former Smoker	362	157	(43.4)	375	187	(49.9)	0.81 (0.65, 1.00)
Current Smoker	64	22	(34.4)	72	37	(51.4)	0.45 (0.25, 0.79)
Histology							
Squamous	157	57	(36.3)	184	75	(40.8)	0.85 (0.60, 1.20)
Non-squamous	349	168	(48.1)	320	187	(58.4)	0.72 (0.59, 0.89)
ECOG							
0	326	145	(44.5)	292	148	(50.7)	0.76 (0.61, 0.96)
1	180	80	(44.4)	212	114	(53.8)	0.77 (0.57,1.03)
EGFR mutation status							
N	190	90	(47.4)	192	109	(56.8)	0.75 (0.56, 1.00)
Y	36	20	(55.6)	30	24	(80.0)	0.44 (0.22, 0.87)
Unknown	280	115	(41.1)	282	129	(45.7)	0.80 (0.62, 1.04)
PD-L1 expression							
<1%	198	92	(46.5)	198	108	(54.5)	0.75 (0.56, 0.99)
1-49%	165	76	(46.1)	165	91	(55.2)	0.70 (0.51, 0.96)
>=50%	143	57	(39.9)	141	63	(44.7)	0.83 (0.57, 1.19)
PD-L1 expression by TPS 1%							
TPS <1%	198	92	(46.5)	198	108	(54.5)	0.75 (0.56, 0.99)
TPS >=1%	308	133	(43.2)	306	154	(50.3)	0.76 (0.60, 0.96)
PD-L1 expression by TPS 50%							
TPS <50%	363	168	(46.3)	363	199	(54.8)	0.72 (0.59, 0.89)
TPS >=50%	143	57	(39.9)	141	63	(44.7)	0.83 (0.57, 1.19)

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. 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, Ueda T, Miyoshi T, Goto M, Nakasone S, Ichikawa T, Matsuzawa R, Aokage K, Goto K, Tsuboi M. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Sep 1;52(3):522-528. doi: 10.1093/ejcts/ezx127. PMID: 28482033.

15. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html#4.1 (Acceso junio 2024).

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

17. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-373-1

18. FDA approves pembrolizumab as adjuvant treatment for non-small cell lung cancer. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer (Acceso junio 2024).

19. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Disponible en: https://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/1/ESMO-MCBS-version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf

20. NCCN Guidelines Version 6.2024 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Acceso junio 2024).

21. Shukuya T, Mori K, Amann JM, Bertino EM, Otterson GA, Shields PG, et al. Relationship between overall survival and response or progression-free survival in advanced non–small cell lung cancer patients treated with anti–PD-1/PD-L1 antibodies. J Thorac Oncol. 2016 Nov;11(11):1927-1939. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.017. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27496650; PMCID: PMC7086375.

22. 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.

23. 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.

24. 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

25. Chaft JE, Dahlberg SE, Khullar OV, Edelman MJ, Simone CB, Heymach J, et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL) J Clin Oncol. 2018;36(15 suppl):TPS8581.

26. Peters S, Spigel D, Ahn M, et al. MERMAID-1: a phase III study of adjuvant durvalumab plus chemotherapy in resected NSCLC patients with MRD+ post-surgery. J Thorac Oncol 2021; 16: S258–59

27. Spigel D, Peters S, Ahn M, et al. MERMAID-2: phase 3 study of durvalumab in patients with resected, stage II-III NSCLC who become MRD+ after curative-intent therapy. J Thorac Oncol 2021; 16: S737–47.

28. Ficha técnica de Tagrisso® (osimertinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf. (Acceso junio 2024).

29. 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

30. 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.

31. 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.

32. Li Z, Zhang X, Wang Y, Yu Z, Yang C, Zhou Y, Hong S. Adjuvant therapy in completely resected, EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a comparative analysis of treatment efficacy between EGFR-TKI and anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. J Immunother Cancer. 2023 Oct;11(10):e007327. doi: 10.1136/jitc-2023-007327. PMID: 37848260; PMCID: PMC10582971

33. To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in treating EGFR-mutant lung cancer: current challenges and new strategies. Front Oncol 2021;11

34. Ahn MJ, Yang J, Yu H et al. 136O: osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. J Thorac Oncol 2016; 11(4): S115

35. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso junio 2024).

36. 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.

37. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Keller SM, Samkari A, Spicer JD; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37272513; PMCID: PMC11074923.

38. 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.