

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-427/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante para cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

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

Índice

Introducción	1
Tislelizumab (Tevimbra®).....	3
Farmacología	3
Eficacia.....	3
Diseño del estudio RATIONALE 315	3
Resultados	4
Seguridad.....	6
Discusión	6
Conclusión	12
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 2023, fue de 22.827 personas (16.582 de las muertes en hombres y 6.245 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.

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 fármacos 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 NTRK 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 la enfermedad resecable, la quimioterapia + inmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria se recomienda en CPNM en estadio II-III sin mutación en EGFR o traslocación de ALK. Se aceptan diferentes combinaciones con platino, 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 (11).

En los últimos años, han recibido opinión positiva por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) varios inhibidores de puntos de control inmunitario para el tratamiento del CPNM temprano. Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recidiva (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 (12). Nivolumab está indicado 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 $\geq 1\%$; y también 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 $\geq 1\%$ (14). Pembrolizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante del CPNM resecable con alto riesgo de recidiva; 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 (15). Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (16) (ver tabla 1 del anexo con características diferenciales de las alternativas).

Tislelizumab (Tevimbra®)

El objeto de este informe es una indicación de tislelizumab que obtuvo opinión positiva por parte de la EMA en julio de 2025 (12) en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante para CPNM reseccable con alto riesgo de recidiva.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recidiva englobados en la indicación terapéutica y reflejan una población de pacientes con estadio II-IIIa, de acuerdo con el sistema de estadificación de la 8ª edición del AJCC/UICC:

- Tamaño del tumor >4 cm; o tumores de cualquier tamaño clasificados como N1 o N2.
- Tumores que invaden estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, la pleura parietal, la pared torácica, el bronquio principal, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal).
- Tumores de tamaño >4 cm que causan atelectasia obstructiva con extensión a la región hilar, que afectan a una parte o a la totalidad del pulmón, o que afectan a un bronquio principal, independientemente de la distancia a la carina, o que invaden la pleura visceral (PL1 o PL2) en caso de clasificación NO.
- Tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo que el cáncer de pulmón primario.

La dosis recomendada de tislelizumab es de 200 mg administrados por vía intravenosa en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 3 o 4 ciclos en la fase neoadyuvante, seguida del tratamiento adyuvante con 400 mg de tislelizumab como monoterapia cada 6 semanas. Cuando tislelizumab y la quimioterapia se administran el mismo día, este debe administrarse antes de la quimioterapia. Se recomienda el tratamiento hasta progresión o recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 8 ciclos. No se necesita ajuste de dosis en pacientes mayores ni pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada (12).

Farmacología

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T, en ensayos celulares in vitro. Tislelizumab no se une a la región Fc ni al complejo C1q, por lo que no induce citotoxicidad dependiente de anticuerpos ni citotoxicidad dependiente del complemento (12).

Eficacia

Diseño del estudio RATIONALE 315

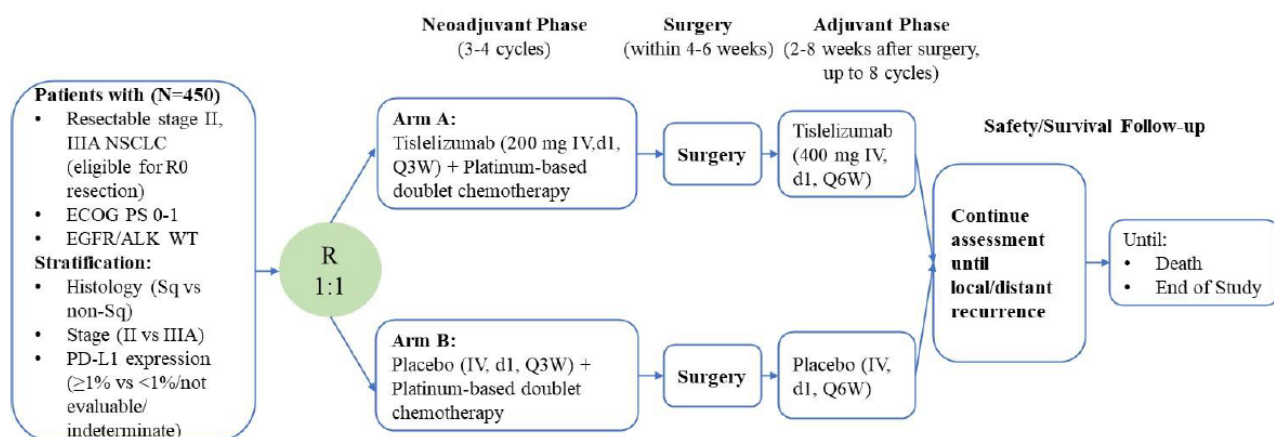
El ensayo clínico (EC) pivotal aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico de fase 3 RATIONALE 315 (17) apoya la aprobación de la indicación de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, en adultos para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes debían ser mayores de 18 años, tener CPNM reseccable estadio II o IIIa (8ª ed AJCC) de nuevo diagnóstico y ECOG ≤1. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido alguna terapia previa para cáncer de pulmón o inhibidores de puntos de control inmunitario. También se excluyeron pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes, mutaciones de EGFR o ALK, enfermedades autoinmunes activas o en riesgo de recaída, tratamiento con corticoides (>10 mg de prednisona diarios o equivalente) u otros inmunosupresores en los 14 días anteriores de la aleatorización. Tampoco fueron elegibles los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa o

enfermedades pulmonares no controladas, infecciones crónicas o activas que requirieran antimicrobianos, trasplante de órgano sólido o trasplante alogénico de células madre.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir tislelizumab 200 mg o placebo más quimioterapia basada en platino por vía intravenosa cada 3 semanas durante 3 o 4 ciclos previos a la cirugía y después 400 mg cada 6 semanas hasta un máximo de 8 ciclos. Además, en la fase neoadyuvante los pacientes recibieron quimioterapia en función de la histología del tumor. Los tumores escamosos podían recibir carboplatino AUC 5 más paclitaxel 175 mg/m² o cisplatino 75 mg/m² más gemcitabina 1.250 mg/m². Los pacientes con tumores no escamosos podían recibir pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² o pemetrexed 500 mg/m² más carboplatino AUC 5.

Figura 1. Diseño del EC RATIONALE 315.



Los pacientes se estratificaron según histología (escamoso, no escamoso), estadio de la enfermedad (estadio II, IIIA) y expresión de PD-L1 (<1%, ≥1%, no evaluable/indeterminado). La expresión de PD-L1 se midió por inmunohistoquímica, con el test VENTANA PD-L1 (SP263).

Los objetivos primarios fueron dos: supervivencia libre de eventos (SLE) evaluada por un comité central independiente, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia del tumor, muerte por cualquier causa o progresión tumoral previa a la cirugía; y respuesta patológica mayor (RPM) evaluada por un comité central de patólogos independiente, definida como ≤10% de tumor viable y nódulos linfáticos resecaos en el momento de la cirugía.

Los objetivos secundarios fueron respuesta patológica completa (RPC), definida como la ausencia de tumor viable en el momento de la cirugía; supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la cirugía hasta recurrencia de la enfermedad o muerte por cualquier causa; supervivencia global (SG), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; tasa de respuesta objetiva, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial antes de la cirugía; supervivencia libre de enfermedad evaluada por un comité central independiente; supervivencia libre de eventos evaluada por el investigador; seguridad y tolerabilidad del esquema de tratamiento en estudio; y calidad de vida relacionada con la salud, evaluado mediante 3 cuestionarios validados.

El cálculo del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta una mediana de SLE de 30 meses en el brazo B, con un valor de alfa de 1 cola de 0,02 y un 80% de potencia para detectar un HR de 0,65, que corresponde a una mejora en la SLP de 30 meses a 46,2 meses en el brazo A vs B.

Resultados

Se incluyeron 453 pacientes, 226 en el brazo de tislelizumab y 227 en el brazo de placebo, todos en centros de China.

La mediana de edad fue de 61,6 años, con un 40,0% de los pacientes ≥65 años. El 90,5% eran hombres. El 65,3% tenía un ECOG 0 y el 34,4% ECOG 1. El 15,5% nunca había sido fumador, el 21,0% era fumador activo y el 63,6% exfumador. En el

momento del diagnóstico, el 0,2% tenía un tumor en estadio IB, el 40,4% estadio II, el 58,5% estadio IIIA y el 0,9% estadio IIIB. En cuanto a la histología del tumor, el 78,1% era escamoso y el 21,0% no escamoso. El 38,2% tenía una expresión de PD-L1 <1%, el 28,5% era de 1-49% y el 29,4% ≥50%. Se incluyeron 3 pacientes con mutaciones positivas en EGFR en el brazo de placebo. No se incluyó ningún paciente con translocación en ALK conocida. La expresión de EGFR y ALK era desconocida en el 71,1% y 85,2% de los pacientes, respectivamente.

En el primer análisis, con fecha de febrero de 2023, el 56,2% (IC 95% 49,5-62,8) de los pacientes tratados con tislelizumab tuvieron una RPM y el 15,0% (IC 95% 10,6-20,3) de los pacientes del brazo control ($p < 0,0001$).

En cuanto a la SLE evaluada por un comité central independiente en el primer análisis intermedio, no se alcanzó la mediana en el brazo de tislelizumab (IC 95% NA-NA) y tampoco en el brazo de placebo (IC 95% 16,6-NA), con HR 0,56 (IC 95% 0,40-0,79), $p = 0,0003$. En el análisis final, la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de tislelizumab (IC 95% 50,3-NA) y fue de 30,6 meses (IC 95% 16,6-45,3) en el brazo de placebo, con HR 0,58 (IC 95% 0,43-0,79) (ver figura 2 del anexo).

En el brazo de tislelizumab, el 40,7% de los pacientes (IC 95% 34,2-47,4) alcanzó una RPC evaluada por un comité central independiente, mientras que fue del 5,7% (IC 95% 3,1-9,6) en el brazo de placebo, con odds ratio de 11,54 (IC 95% 6,18-21,54), $p < 0,0001$.

En cuanto a la SG, en el análisis final, se observó un beneficio estadísticamente significativo a favor de tislelizumab (HR 0,65; IC 95% 0,45-0,93; $p = 0,0093$), sin alcanzarse la mediana de SG en ambos brazos (ver figura 3 del anexo).

La tasa de respuesta objetiva fue del 71,2% (IC 95% 64,9-77,0) en el brazo de tislelizumab y del 55,1% (IC 95% 48,3-61,7) en el brazo control, con odds ratio de 2,06 (IC 95% 1,39-3,08), $p = 0,0002$.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad evaluada por un comité central independiente no se alcanzó en ninguno de los brazos en el análisis intermedio, con HR 0,76 (IC 95% 0,49-1,16).

Los resultados de calidad de vida relacionados con la salud reportados por los pacientes se evaluaron de forma descriptiva en el ciclo 3 de la fase neoadyuvante y en el ciclo 7 de la fase adyuvante, utilizando varios cuestionarios. En la fase neoadyuvante, la diferencia en el cuestionario EORTC QLQ-C30 respecto al valor basal en el ciclo 3 fue de -4,56 puntos en el brazo de tislelizumab y de -2,21 puntos en el brazo placebo. En la fase adyuvante, la diferencia en el brazo de tislelizumab es de 1,09 puntos, mientras que es de 1,90 en el brazo placebo.

Se evaluó el tiempo hasta el deterioro utilizando el cuestionario EORTC QLQ-LC13. Los resultados mostraron que el grupo tratado con tislelizumab presentaba un menor riesgo de empeoramiento del dolor torácico, mientras que el riesgo de empeoramiento de la disnea y la tos fue similar al del grupo control.

El resultado de la cirugía se midió como un objetivo exploratorio. Más pacientes en el brazo de tislelizumab recibieron cirugía (84,1%) que en el de placebo (76,2%). En ambos brazos, la razón más frecuente de suspensión de la cirugía fue la retirada del consentimiento del paciente.

En el análisis de subgrupos de SLE y SG, los resultados son consistentes con el estudio global y no se observan diferencias significativas en ninguno de ellos.

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron resultados consistentes con los del análisis primario de SG y de SLE.

Teniendo en cuenta que todos los pacientes incluidos en el EC RATIONALE-315 eran chinos, se realizaron 3 análisis para estudiar la aplicabilidad de los resultados a la población europea.

En la comparación de las características demográficas, se observó que la población europea tenía mayor edad que la incluida en el EC (62,0 vs 66,8 años) y las mujeres estaban más representadas (9,5% vs 41,9%). La histología también demostraba diferencias importantes; en la población europea un 36,6% tenía un carcinoma escamoso (vs 78,1%) y un 58,8% adenocarcinoma (vs 21,0%).

Para predecir los resultados del tratamiento en la población europea, se seleccionaron 2 estudios para representar a esta población. Los resultados de SLE mostraron estimaciones similares, pero con intervalos de confianza más amplios en comparación con el EC RATIONALE-315.

También se ajustó el resultado del EC RATIONALE-315 usando métodos de ajuste de las poblaciones (MAIC y STC) y teniendo en cuenta las diferencias en las características basales de los pacientes de los EC AEGEAN (durvalumab), CheckMate-77T (nivolumab) y Keynote 671 (pembrolizumab). Los datos utilizados fueron los resultados agrupados publicados de los estudios globales. El análisis mostró un resultado consistente de SLE a favor de tislelizumab frente al control. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que los análisis exploratorios presentan incertidumbres y limitaciones metodológicas (por ejemplo, requieren asumir que todas las diferencias relevantes entre poblaciones están medidas y pueden ser ajustadas), y, por tanto, no pueden compensar plenamente las limitaciones derivadas de que el ensayo pivotal se haya realizado exclusivamente en un país.

Seguridad

Los datos de seguridad se derivan del EC RATIONALE 315 (n=452) y de 9 estudios de tislelizumab en monoterapia (n=1.952) y en combinación (n=1.950).

La mediana de exposición durante la fase neoadyuvante fue similar en el brazo de tislelizumab (9,57 semanas) que en el de placebo (9,43 semanas). En la fase adyuvante, la exposición fue igual en ambos brazos (48,14 semanas). En el brazo de tislelizumab, el 84,1% de los pacientes recibió cirugía, mientras que fue del 76,2% en el brazo de placebo.

Durante el total del estudio (incluyendo la fase neoadyuvante, cirugía y fase adyuvante), el 99,1% y el 99,6% de los pacientes tratados con tislelizumab y placebo, respectivamente, sufrieron un evento adverso (EA) posiblemente relacionado con el tratamiento. En el brazo de tislelizumab, los más frecuentes fueron disminución del recuento de neutrófilos (78,3%), disminución del recuento de glóbulos blancos (78,3%), alopecia (46,9%), anemia (40,3%).

Durante el total del estudio, el 27,0% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 18,6% de los pacientes tratados con placebo sufrieron un EA grado ≥ 3 posiblemente relacionado con el tratamiento. Los más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron disminución del recuento de neutrófilos (61,1%), disminución del recuento de glóbulos blancos (16,8%), anemia (4,9%) y disminución del recuento de plaquetas (2,2%).

Durante el total del estudio, el 31,0% y 24,3% de los brazos de tislelizumab y placebo sufrió un EA grave. Los más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron neumonía (6,6%), neumonitis (4,0%), hipotiroidismo (1,8%), enfermedad pulmonar inmunomediada (1,8%) y neutropenia febril (1,3%).

Cuatro pacientes tratados con tislelizumab fallecieron por algún EA relacionados con el tratamiento y 2 pacientes tratados con placebo. Las causas en el brazo de tislelizumab fueron neumonía (1), infección (1), enfermedad pulmonar inmunomediada (1) y neumonitis (1).

En el periodo total del estudio, el 14,2% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 9,3% de los pacientes del brazo placebo discontinuaron el tratamiento por algún EA relacionado con el tratamiento. Las causas más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron incrementos de creatinina en sangre (2,7%), neumonitis (1,8%), neumonía (1,3%).

Los EA inmunomediados se reportaron más frecuentemente en el brazo de tislelizumab (39,8%) que en el de placebo (17,7%), mayormente causados por reacción adversa dermatológica (17,3% vs 10,6%), hipotiroidismo (14,6% vs 2,7%), neumonitis (8,0% vs 1,8%) e hipertiroidismo (7,1% vs 3,1%).

Discusión

El ensayo RATIONALE-315 un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento neoadyuvante con tislelizumab más doblete de quimioterapia basada

en platino seguido de tislelizumab adyuvante, en comparación con el tratamiento neoadyuvante con placebo más doblete de quimioterapia basada en platino seguido de placebo adyuvante, en pacientes con CPNM reseccable.

El diseño del EC RATIONALE-315 no permite diferenciar la contribución a la eficacia del tratamiento de la fase neoadyuvante frente a la adyuvante, ya que las variables de evaluación combinan efectos de ambas fases. Por lo tanto, no se pueden obtener conclusiones sobre la posibilidad de omisión de alguna de las fases, que podría mantener la eficacia y reducir la toxicidad. Además, la comparación de tislelizumab con placebo es una limitación, ya que existen otras terapias aprobadas en el entorno perioperatorio del CPNM.

Los objetivos primarios del estudio RATIONALE-315 fueron la SLE y la RPM. La SLE se considera un parámetro adecuado en el entorno perioperatorio. La RPM hasta ahora no ha demostrado suficientemente su validez como variable subrogada de la SLE o de SG, por lo que no se considera un objetivo primario adecuado. Se han descrito numerosos sesgos en la determinación de la tasa de RPM, lo que impide su uso como criterio subrogado validado en el contexto actual. Por otro lado, la SG, que es un objetivo secundario, se considera muy relevante para demostrar un efecto favorable en un entorno curativo.

En el momento del primer análisis intermedio casi todos los pacientes habían completado el tratamiento (solo el 4,9% y 3,5% de los pacientes mantenían el tratamiento adyuvante de los brazos de tislelizumab y placebo). La mayoría de los pacientes completaron el tratamiento neoadyuvante (93,4% de tislelizumab y 92,5% de placebo). El 15,9% de los pacientes de tislelizumab y el 23,8% de placebo no recibieron cirugía. Los motivos principales de la suspensión de la cirugía fueron retirada del consentimiento del paciente (8,8% vs 12,3%), progresión de la enfermedad (2,7% vs 7,5%) y efectos adversos (2,7% vs 0,9%). La gran mayoría de los pacientes tuvo una resección R0, la cual estuvo bien distribuida entre los grupos de tratamiento (tislelizumab vs placebo: 95,3% vs 93,1%). Las interrupciones del tratamiento adyuvante fueron más frecuentes en el grupo de tislelizumab (22,6% vs 16,7%), principalmente debido a mayores tasas de interrupciones por eventos adversos (6,6% vs 1,8%), retirada del consentimiento del paciente (4,0% vs 0,9%) y decisión médica (3,1% vs 0%).

Se considera que las modificaciones del protocolo no tuvieron un impacto significativo en los resultados del estudio.

En el EC RATIONALE-315, la mediana de edad al diagnóstico es inferior comparada con la de otros estudios en poblaciones con CPNM, lo cual concuerda con datos de la literatura que describen que los pacientes asiáticos con CPNM son, en general, más jóvenes que los pacientes caucásicos al momento del diagnóstico (18). Dado que los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico (19), este desequilibrio podría haber favorecido al grupo de tratamiento con tislelizumab. Sin embargo, en el análisis por subgrupos según la edad no se observan diferencias significativas entre los pacientes menores o mayores de 65 años. Además, en el EC los pacientes con ECOG 0 (65%) están sobrerrepresentados en comparación con la práctica habitual en nuestro país.

La mayoría de los pacientes del EC tienen un ECOG 0 (65,3%), estadio IIIA (58,6%), expresión de PD-L1 \geq 1% (57,8%) e histología escamosa (78,1%). En EC de otros inhibidores de puntos de control en la misma indicación, la distribución de la histología es aproximadamente 50:50. Los pacientes con CPNM no escamoso están infrarrepresentados en el EC RATIONALE 315, aunque los análisis de subgrupos no indican un efecto diferente según la histología.

Se evaluaron la RPM y RPC tras la cirugía del último paciente, siendo ambas estadísticamente significativas (RPM 56,2% vs 15,0%, $p < 0,0001$; RPC 40,7% vs 5,7%, $p < 0,0001$). Con estos resultados se puede deducir una actividad antitumoral de tislelizumab en combinación con quimioterapia en el contexto de tratamiento neoadyuvante del CPNM reseccable. No obstante, el valor clínico de estas mejoras sigue siendo incierto, ya que su uso como marcadores de curación de la enfermedad aún no ha sido demostrado.

La SLE, el otro objetivo primario obtuvo un HR 0,56 (IC 95% 0,40-0,79, $p = 0,0003$). Un análisis post-hoc siguiendo el principio de intención de tratar, en el que no se censuraron la progresión ni la muerte si ocurrían después de más de

una evaluación tumoral omitida o tras el inicio de una nueva terapia antineoplásica, mostró resultados consistentes (SLE HR 0,55; IC 95% 0,40–0,76).

Los análisis finales de SLE y SG se realizaron con un seguimiento medio de 38,47 meses. Los resultados finales de SLE se mantuvieron consistentes (HR 0,58, IC 95% 0,43-0,79). Las curvas de SG se mantienen separadas a partir del mes 10, con HR 0,65, IC 95% 0,45-0,93, $p=0,0093$.

Los resultados de SG en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1<1% no muestran un beneficio clínicamente relevante (HR 0,91, IC 95% 0,50-1,64 vs HR 0,61, IC 95% 0,38-0,98, en los grupos de PD-L1<1% vs $\geq 1\%$). Las curvas de SG en el subgrupo de PD-L1<1% muestran una separación mínima tras 24 meses hasta los 36 meses, momento en el que ambas se solapan otra vez y no son interpretables debido al alto número de censuras. Se esperan resultados más maduros de SG para demostrar un beneficio en todos los subgrupos.

En cuanto a la seguridad, la duración media de exposición a tislelizumab y placebo y el número de ciclos fue similar en ambos brazos, tanto en la fase neoadyuvante como en la adyuvante. La exposición a la quimioterapia también fue comparable en los dos grupos. Más pacientes recibieron cirugía en el brazo de tislelizumab (84,1% vs 76,2%), lo cual puede haber influido en los resultados de eficacia. La suspensión de la cirugía debido a un EA fue infrecuente (2,7% en tislelizumab vs 0,9% en placebo). La exposición similar a la quimioterapia y los procedimientos y resultados quirúrgicos reportados en ambos brazos del tratamiento indican que la adición de tislelizumab no tuvo un impacto negativo significativo en la capacidad de recibir quimioterapia neoadyuvante ni en la viabilidad o el riesgo de la cirugía.

Los EA descritos reflejan en general el perfil de seguridad ya conocido de cada componente, relacionado con los diferentes mecanismos de acción de tislelizumab y de la quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante y adyuvante con tislelizumab aumenta la tasa de EA graves en pacientes con CPNM resecable.

En el estudio RATIONALE-315 solo se incluyeron pacientes chinos, sin embargo, en otros estudios con tislelizumab en diversas indicaciones no se han identificado diferencias clínicamente relevantes atribuibles al origen étnico. Por lo tanto, la extrapolación de los datos de seguridad de la población china del estudio RATIONALE-315 a la población europea se considera aceptable. En cuanto a los resultados de eficacia, la transferibilidad a población europea debe interpretarse con cautela ya que estos análisis no pueden compensar por completo las limitaciones de un ensayo pivotal realizado únicamente en un país.

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 RATIONALE 315. Tislelizumab 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 (20). 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 (15), tislelizumab neoadyuvante + adyuvante (12), nivolumab neoadyuvante (PD-L1 $\geq 1\%$), nivolumab neoadyuvante + adyuvante (14), atezolizumab adyuvante (PD-L1 $\geq 50\%$) (16) y pembrolizumab adyuvante (15).

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) (21). 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 reseado 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). La 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 reseable con alto riesgo de recidiva en adultos (22). 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), $p=0,00517$. Se demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo en SLE y SG. Se observó también un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a respuesta patológica completa y respuesta patológica mayor.

En el EC Checkmate 77T se evaluó la administración de nivolumab perioperatorio en pacientes con CPNM estadios IIA a IIIB según la 8ª edición de la AJCC (23). Se excluyeron pacientes con mutaciones en EGFR y traslocaciones en ALK. Se estratificó según el estadio de la enfermedad (II, III), histología del tumor (escamoso, no escamoso) y expresión de PD-L1 (<1%, ≥1%, no evaluable o indeterminado). En la fase neoadyuvante, los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino más nivolumab 360 mg o placebo cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras la cirugía, en la etapa adyuvante, los pacientes recibieron nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas durante 1 año.

El porcentaje de pacientes con SLE a los 18 meses fue del 70,2% en el grupo de nivolumab y del 50,0% en el grupo de placebo (HR 0,58, IC 95% 0,42-0,81, $p<0,001$). Se observó un beneficio en pacientes con expresión de PD-L1≥1% (HR 0,52, IC 95% 0,35-0,78), mientras que en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1<1% se obtuvo un HR 0,73 (IC 95% 0,47-1,15). Una RPC se dio en el 25,3% de pacientes en el grupo de nivolumab (IC 95% 19,8-31,5) y en el 4,7% en el grupo de quimioterapia (IC 95% 2,4-8,3), con un odds ratio de 6,64 (IC 95% 3,40-12,97). Se obtuvo una mayor proporción de RPM en los pacientes tratados con nivolumab (35,4%, IC 95% 29,2-41,9) que con placebo (12,1%, IC 95% 8,2-17,0) con un odds ratio de 4,01 (IC 95% 2,48-6,49). En un análisis exploratorio, la SLE desde la cirugía pareció favorecer a nivolumab frente

a placebo tanto en pacientes que consiguieron una RPC como en los que no. En ninguno de los brazos de tratamiento se alcanzó la mediana de SG, con un HR 0,61 (IC 95% 0,39 – 0,97).

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Se evaluó en el EC Checkmate-816 de fase 3, aleatorizado y abierto (24). El ensayo Checkmate-816 incluyó pacientes con tumores reseccables en estadio IB, II o IIIA (7ª ed AJCC). Se excluyeron del ensayo los pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$, $< 1\%$, no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II, IIIA) y el sexo (hombre, mujer). Se aleatorizaron 358 pacientes a recibir nivolumab 360 mg en combinación con quimioterapia basada en platino (n=179) o quimioterapia basada en platino (n=179) cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos, seguido de resección quirúrgica. La quimioterapia adyuvante era opcional, con o sin radioterapia.

La mediana de 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 95% 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 95% 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 95% 13,0-30,3) con un odds ratio de 13,94 (IC 95% 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 reseccado. 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 (25-28).

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 $\geq 50\%$ en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (29). Esta indicación se estudió en el EC IMpower010 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto (30) que incluyó pacientes con CPNM estadio IB-III A (7ª ed AJCC) y características similares a las del EC KEYNOTE-091, aunque con una diferencia importante; únicamente fueron candidatos al EC los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa. Se incluyeron 1.005 pacientes para recibir atezolizumab 1.200 mg cada 3 semanas durante 16 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se estudió frente a la mejor terapia de soporte (BSC).

Se evaluaron los resultados de forma jerárquica. Se cumplieron los objetivos primarios de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CPNM en estadio II-III A con PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0,66, IC 95% 0,50-0,88, p=0,0039) y de supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes aleatorizados con CPNM en estadio II-III A con cualquier expresión de PD-L1 (HR 0,79, IC 95% 0,64-0,96, p=0,0205). Atezolizumab demostró un mayor beneficio en supervivencia libre de enfermedad frente a BSC en la población con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ en estadios II-III A sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK. La mediana de supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó en el brazo de atezolizumab y fue de 37,3 meses (30,1-NA) en el brazo de BSC (HR 0,49, IC 95% 0,29-0,81, p=0,0045). Tras cumplirse los objetivos primarios de SLE en la población con estadio II-III A, el análisis de la SLE en la población ITT (que incluye también estadio IB) mostró un HR de 0,81 (IC 95% 0,67-0,99; p=0,0395), no alcanzando el umbral de significación estadística

preespecificado para testar el siguiente endpoint del diseño jerárquico. Se realizó un análisis post hoc de SG de los pacientes con estadio II-IIIa y PD-L1 $\geq 50\%$ 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), $p=0,005$ (31). 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) (32).

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 (33). 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 (34). 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 $\geq 50\%$) 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 $\geq 50\%$. En los pacientes que recibieron quimioterapia con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (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 que la de los EC de adyuvancia.

Las terapias perioperatorias podrían combinar 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 (35).

Existen dos metaanálisis en los que se concluye que las terapias perioperatorias con inmunoterapia mejoran la SG, SLE y las respuestas patológicas en CPNM reseccable. Sin embargo, la incidencia de EA, especialmente de grado 3-5, es mayor y debe ser evaluada (36, 37).

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 no beneficiarían de una adyuvancia o 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 (38).

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 (39, 40).

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, aunque se incluyeron fármacos no aprobados en la Unión Europea (41). 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 RATIONALE 315 evaluó la eficacia y seguridad de tislelizumab neoadyuvante y luego adyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recidiva. Se observan resultados positivos en RPM y SLE evaluado por un comité central independiente, ambos objetivos primarios duales. Los resultados actualizados de SG muestran una mejora estadísticamente significativa con HR 0,65 (IC 95% 0,45-0,93; $p = 0,0093$). Una limitación del estudio son las distintas características demográficas respecto a los pacientes de nuestro entorno, ya que únicamente se incluyeron pacientes asiáticos.

El perfil de seguridad de tislelizumab en este entorno es consistente con el ya conocido, destacando los EA inmunomediados. La adición de tislelizumab no tuvo un impacto negativo significativo en la posibilidad de recibir quimioterapia neoadyuvante ni en la viabilidad o el riesgo de la cirugía. No obstante, el tratamiento neoadyuvante y adyuvante con tislelizumab incrementa la tasa de acontecimientos adversos graves y severos, al añadir toxicidades hematológicas, neumonitis inmunomediada y aumentar la incidencia de neumonía grave en pacientes con CPNM resecable.

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%, tislelizumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), nivolumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio, durvalumab perioperatorio, pembrolizumab adyuvante y nivolumab neoadyuvante son opciones de tratamiento.

En pacientes con CPNM resecable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ son opciones de tratamiento tislelizumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), nivolumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio, durvalumab 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 tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y posteriormente tislelizumab adyuvante en monoterapia, 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 en función de marcadores tumorales y estado funcional del 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.

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	Tislelizumab	Durvalumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Nivolumab
Presentación	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión	Vial de 10 ml de concentrado contiene 500 mg de durvalumab Vial de 2,4 ml de concentrado contiene 120 mg de durvalumab	Vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab	Vial de 14 ml de concentrado contiene 840 mg de atezolizumab Vial de 20 ml de concentrado contiene 1.200 mg de atezolizumab Vial de 15 ml contiene 1.875 mg de atezolizumab	Vial de 4 ml de concentrado contiene 40 mg de nivolumab Vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de nivolumab
Posología	200 mg cada 3 semanas administrados por vía intravenosa antes de la cirugía durante 3 o 4 ciclos, seguido de 400 mg en monoterapia cada 6 semanas después de la cirugía.	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.	8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas antes de la cirugía, seguido de 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas después de la cirugía.	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	360 mg cada 3 semanas hasta 3 ciclos antes de la cirugía, seguido de 240 mg en monoterapia cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas después de la cirugía.
Indicación aprobada en FT	Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recidiva.	En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante , seguido en monoterapia como tratamiento adyuvante , en adultos para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de	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	En monoterapia está indicado 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 \geq 50% en	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

		<p>recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK.</p>	<p>pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva</p> <p>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.</p>	<p>células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK.</p>	<p>tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%.</p> <p>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 reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%</p>
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Neumonía, anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipotiroidismo, hiperglucemia, hiponatremia, hipotasemia, tos, náuseas, diarrea, erupción, prurito, artralgia, fatiga, pirexia, disminución del apetito, aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina, creatinina</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Hipotiroidismo, diabetes mellitus, miocarditis, hipertensión, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, hepatitis, mialgia, artritis, aumento de</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>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, prurito, artralgia, pirexia, fatiga</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones dentales y de los</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia</p> <p>Frecuentes:</p> <p>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</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>infecciones del tracto urinario, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, prurito, artralgia, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia</p> <p>Frecuentes:</p> <p>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</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia,</p>

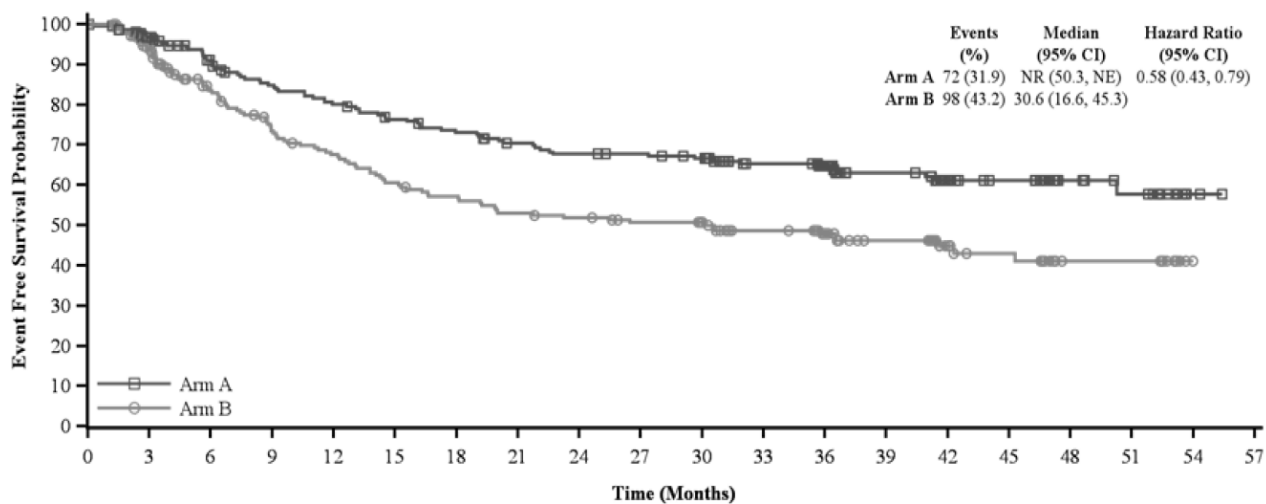


	fosfatasa alcalina, reacción relacionada con la perfusión	tejidos blandos de la boca, neutropenia febril, hipertiroidismo, neumonitis, disfonía, estomatitis, colitis, hepatitis, dermatitis, mialgia, creatinina en sangre elevada, disuria, edema periférico, reacción asociada a la perfusión	graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitiligo, 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	ALT, hepatitis, sequedad de piel, dolor musculoesquelético, aumento de creatinina en sangre, enfermedad tipo gripal, escalofríos	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, vitiligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia
Conveniencia	Administración en Hospital de día. La primera perfusión intravenosa se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Durvalumab se debe administrar en perfusión intravenosa durante 1 hora.	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Administración en Hospital de día. Administración subcutánea o perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos).	Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 minutos.



<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Indicación independiente de la expresión de PD-L1.</p>	<p>Indicación independiente de la expresión de PD-L1. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamientos de ALK.</p>	<p>Indicación independiente de la expresión de PD-L1.</p>	<p>Indicación solo en tumores con PD-L1\geq50%. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamientos de ALK.</p>	<p>Indicación solo en tumores con una expresión de PD-L1 \geq 1%</p>
---	---	---	---	--	---

Figura 2. Supervivencia libre de eventos evaluado por un comité central independiente (ITT).

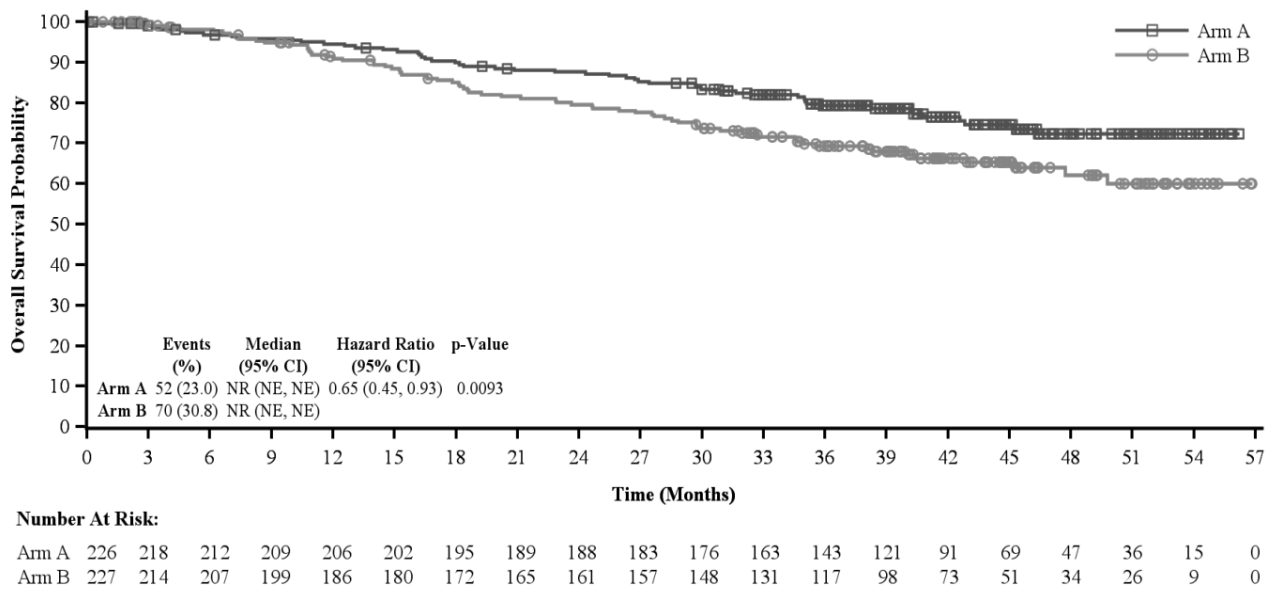


Number At Risk:

Arm A	226	196	176	161	152	143	136	128	123	121	117	101	92	69	49	39	21	17	2	0
Arm B	227	187	149	128	117	105	98	91	88	83	79	69	59	47	29	22	11	11	0	0



Figura 3. Supervivencia global en el análisis final.



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 2025 [Internet]. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2025.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. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruyscher D, Garrido P, Gautschi O, Hendriks LE, Jänne PA, Kerr KM, Mascaux C, Mitsudomi T, Peters S, Rolfo C, Sacher A, Senan S, Ugalde P, Leighl NB; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Aug 28:S0923-7534(25)00923-8. doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.003. Epub ahead of print. PMID: 40885528.
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 Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT_1231758001.html (Acceso octubre 2025).
13. Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html (Acceso octubre 2025).
14. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso octubre 2025).
15. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso octubre 2025).
16. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html (Acceso octubre 2025)
17. European Public Assessment Report (EPAR). Tevimbra® (tislelizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005919/11/0018
18. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. Chin J Cancer. 2011 May;30(5):287-92. doi: 10.5732/cjc.011.10106. PMID: 21527061; PMCID: PMC4013393.
19. Sheikh M, Virani S, Robbins HA, Foretova L, Holcatova I, Janout V, Lissowska J, Navratilova M, Mukeriya A, Ognjanovic M, Swiatkowska B, Zaridze D, Brennan P. Survival and prognostic factors of early-stage non-small cell lung cancer in Central and Eastern Europe: A prospective cohort study. Cancer Med. 2023 May;12(9):10563-10574. doi: 10.1002/cam4.5791. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36952375; PMCID: PMC10225235.
20. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=512>



21. 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.
22. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0134.
23. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N, Kuzdzal J, Petruzelka LB, Wu L, Pujol JL, Ito H, Ciuleanu TE, de Oliveira Muniz Koch L, Janssens A, Alexandru A, Bohnet S, Moiseyenko FV, Gao Y, Watanabe Y, Coronado Erdmann C, Sathyanarayana P, Meadows-Shropshire S, Blum SI, Provencio Pulla M; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 May 16;390(19):1756-1769. doi: 10.1056/NEJMoa2311926. PMID: 38749033.
24. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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
29. 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
30. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1686. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8. PMID: 34555333
31. 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.
32. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Five-Year Survival Outcomes With Atezolizumab After Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower010): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(21):2343-2349. doi:10.1200/JCO-24-01681
33. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0121
34. 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
35. Tai, L.-H.; de Souza, C.T.; Bélanger, S.; Ly, L.; Alkayyal, A.A.; Zhang, J.; Rintoul, J.L.; Ananth, A.A.; Lam, T.; Breitbart, C.J.; et al. Preventing Postoperative Metastatic Disease by Inhibiting Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. *Cancer Res*. 2013, 73, 97-107



36. Zhang Q, Duan J, Zhang Y, Yang L, Li D. Perioperative or neo/adjuvant chemoimmunotherapy versus chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2025 Jan 24;14(1):24. doi: 10.1186/s13643-025-02767-6. PMID: 39856765; PMCID: PMC11760710
37. Huang H, Li L, Tong L, Luo H, Luo H, Zhang Q. Perioperative PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable non-small cell lung cancer: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One.* 2024 Sep 23;19(9):e0310808. doi: 10.1371/journal.pone.0310808. PMID: 39312569; PMCID: PMC11419369.
38. 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.
39. 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
40. 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
41. 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

