

**Inmunoterapia para el CPNM
resecable en estadio inicial:
de los datos de los ensayos clínicos
a las guías de práctica clínica**

Aviso legal

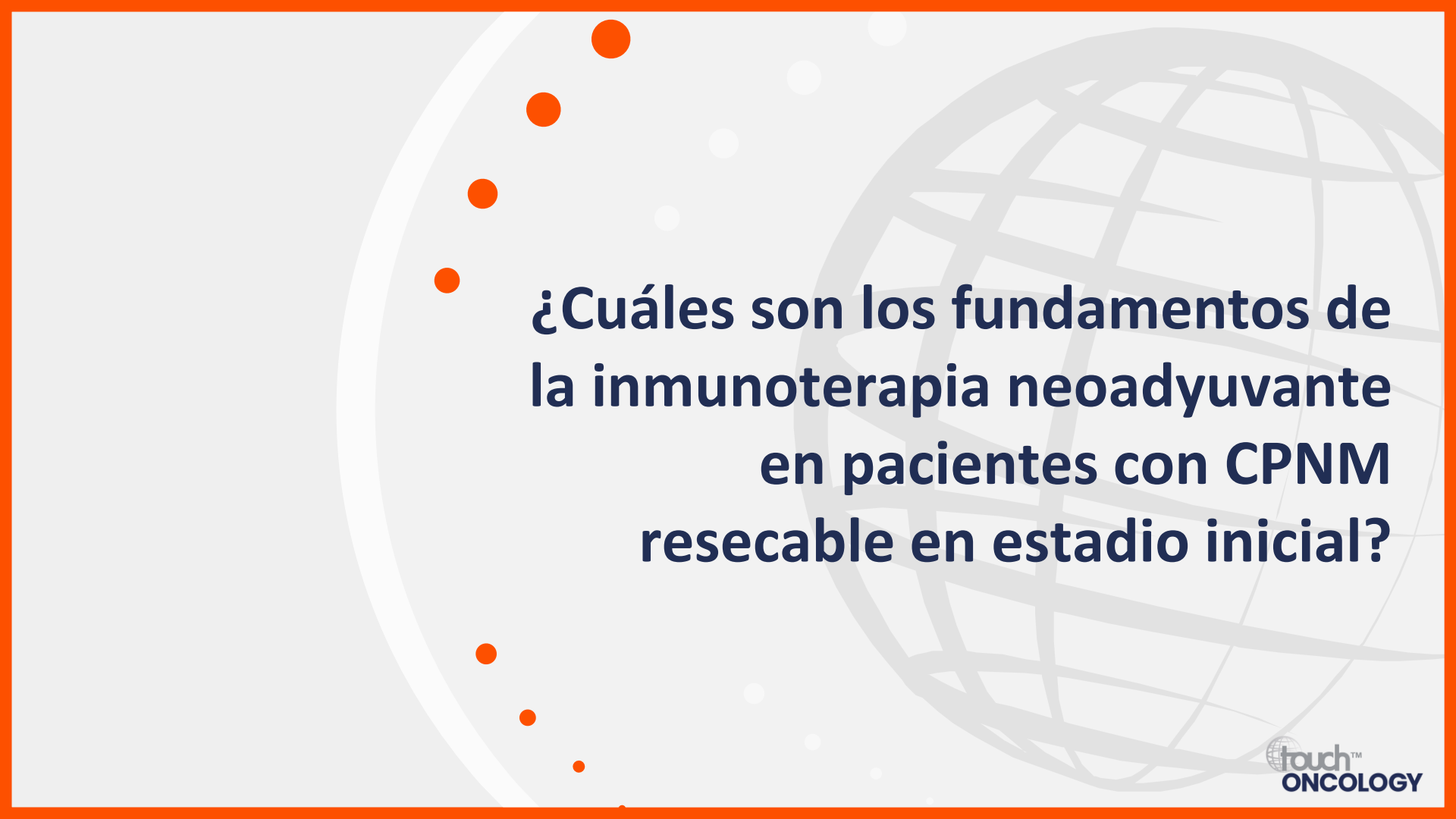
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Datos fundamentales y recientes sobre la inmunoterapia neoadyuvante para pacientes con CPNM: cómo los datos cambian el enfoque de la cirugía

Dra. Heather Wakelee

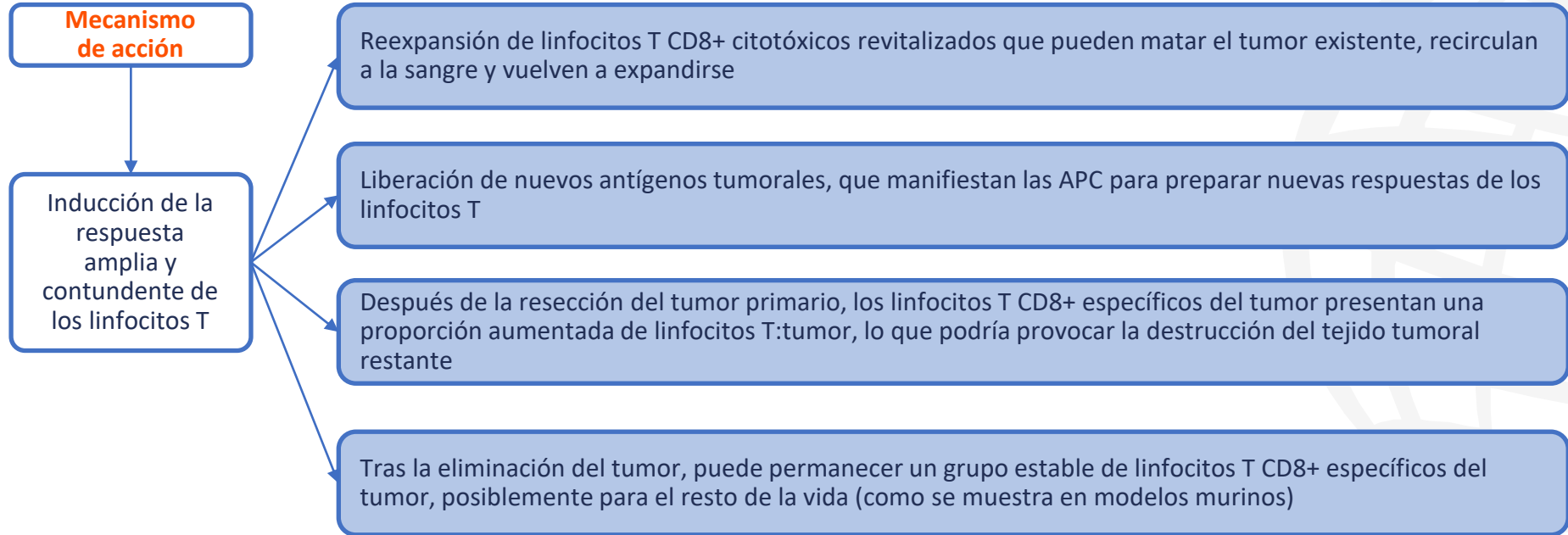
Catedrática de Medicina,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Stanford, Stanford, California, EE. UU.






¿Cuáles son los fundamentos de la inmunoterapia neoadyuvante en pacientes con CPNM reseccable en estadio inicial?

Inmunoterapia neoadyuvante





¿Qué datos fundamentales respaldan el uso de la inmunoterapia neoadyuvante en pacientes con CPNM reseccable en estadio inicial?

Inmunoterapia neoadyuvante: datos de fase III

CheckMate 816 (NCT02998528)

Nivolumab neoadyuvante más quimioterapia tuvo un beneficio significativo frente a solo quimioterapia con respecto a la SLE y la RPC y no tuvo efectos adversos en la viabilidad quirúrgica ni en los resultados quirúrgicos



Nivolumab neoadyuvante más quimioterapia en carcinoma pulmonar resecable



- CPNM resecable en estadio IB-III A
- Aleatorización 1:1
- Nivolumab (360 mg) + QT-Pt vs solo QT-Pt
- Q3W durante 3 semanas antes de la cirugía
- QT-Pt adyuvante

	Nivolumab + QT-Pt n=179	Solo QT-Pt n=179
mSLE (meses)	31,6	20,8
RPC (%)	24,0	2,2



Magnitud del beneficio:

- Mayor en pacientes con enfermedad en estadio IIIA que en aquellos con enfermedad en estadio IB o II
- Mayor en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥ 1 % que < 1 %

La adición de nivolumab a la quimioterapia neoadyuvante no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos



AART de grado 3 o 4:

- **33,5 %** de pacientes del grupo **Nivo + QT-Pt**
- **36,9 %** de pacientes del grupo **solo QT-Pt**

AART, acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; mSLE, mediana de SLE; PD-L1, ligando de muerte programada 1; Pt, platino; Q3W, cada tres semanas; RPC, respuesta patológica completa; QT, quimioterapia; SLE, supervivencia libre de acontecimientos. Forde PM, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1973–85.

Inmunoterapia neoadyuvante: datos de fase III

CheckMate 816 (NCT02998528): actualización de 4 años

- Nivolumab neoadyuvante más quimioterapia mantuvo la separación de SLE y SG vs quimioterapia a lo largo del tiempo y demostró el beneficio de supervivencia a largo plazo de la RPC en pacientes con CPNM reseccable
- Se observó un beneficio en la SG con nivolumab más quimioterapia independientemente del tratamiento de base de Pt o la extensión de la resección quirúrgica
- La eliminación del ADNtc prequirúrgico fue un pronóstico para la SG



Nivolumab neoadyuvante más quimioterapia en el CPNM reseccable


	Nivolumab + QT-Pt n=179	Solo QT-Pt n=179
mSLE (meses)	43,8	18,4
Tasa de SLE a 4 años	49 %	38 %
mSG (meses)	No alcanzada	No alcanzada
Tasa de SG a 4 años	71 %	58 %

No se observaron nuevas señales de seguridad en esta actualización



AART de grado 3-4:

- 36 % de pacientes del grupo Nivolumab + QT-Pt
- 38 % de pacientes del grupo solo QT-Pt



**¿Cómo se han traducido estos
datos en recomendaciones
de tratamiento y guías
de práctica clínica?**

Recomendaciones y guías de práctica clínica de NCCN y ESMO para inmunoterapia neoadyuvante



Guías de práctica clínica de la NCCN (2024)¹

- Todos los pacientes deben ser evaluados para tratamiento preoperatorio, con especial consideración para nivolumab o pembrolizumab + quimioterapia en aquellos pacientes con tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos y sin contraindicaciones para ICI
- La terapia neoadyuvante NO debe usarse para intentar inducir la reseccabilidad en pacientes que aún no cumplen los criterios de reseccabilidad en la evaluación inicial
- Prueba del estado de PD-L1, mutaciones de EGFR y reordenamientos de ALK (estadios IB-III A, IIIB [T3, N2]). El estado de PD-L1 puede incorporarse con otros factores clínicos para determinar los pacientes que pueden beneficiarse de la QT de inducción y la IT

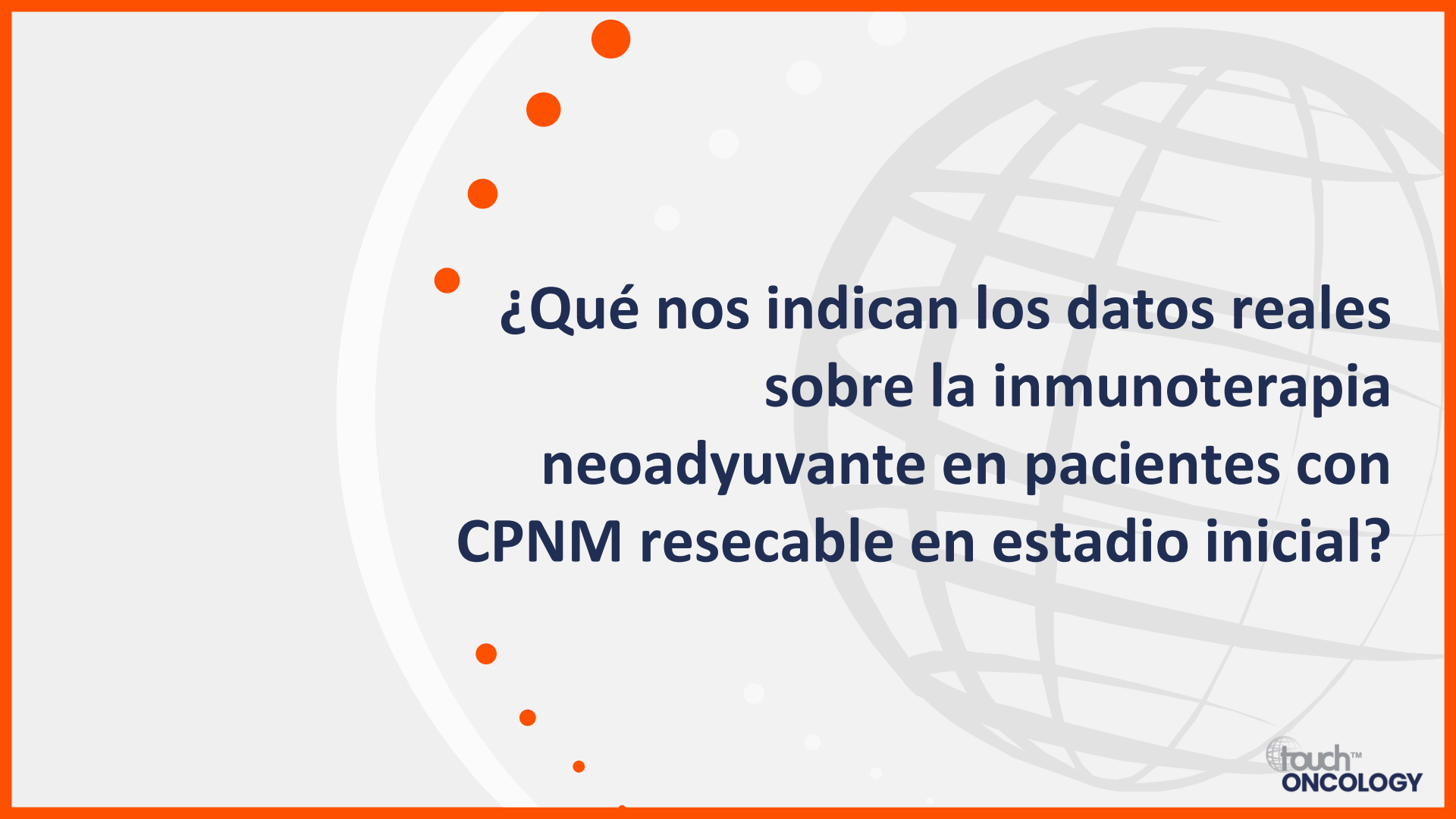


Guías de práctica clínica de la ESMO (2021)²

- En el CPNM de estadio IB-III A, la estrategia inmunitaria en el contexto (neo)adyuvante que utiliza ICI \pm QT aún no es una práctica estándar






CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; IT, inmunoterapia; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PD-L1, ligando de muerte programada 1; QT, quimioterapia.

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024. Non-small cell lung cancer. Versión 6.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 20 de junio de 2024); 2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.



**¿Qué nos indican los datos reales
sobre la inmunoterapia
neoadyuvante en pacientes con
CPNM resecable en estadio inicial?**

Datos reales de la inmunoterapia neoadyuvante

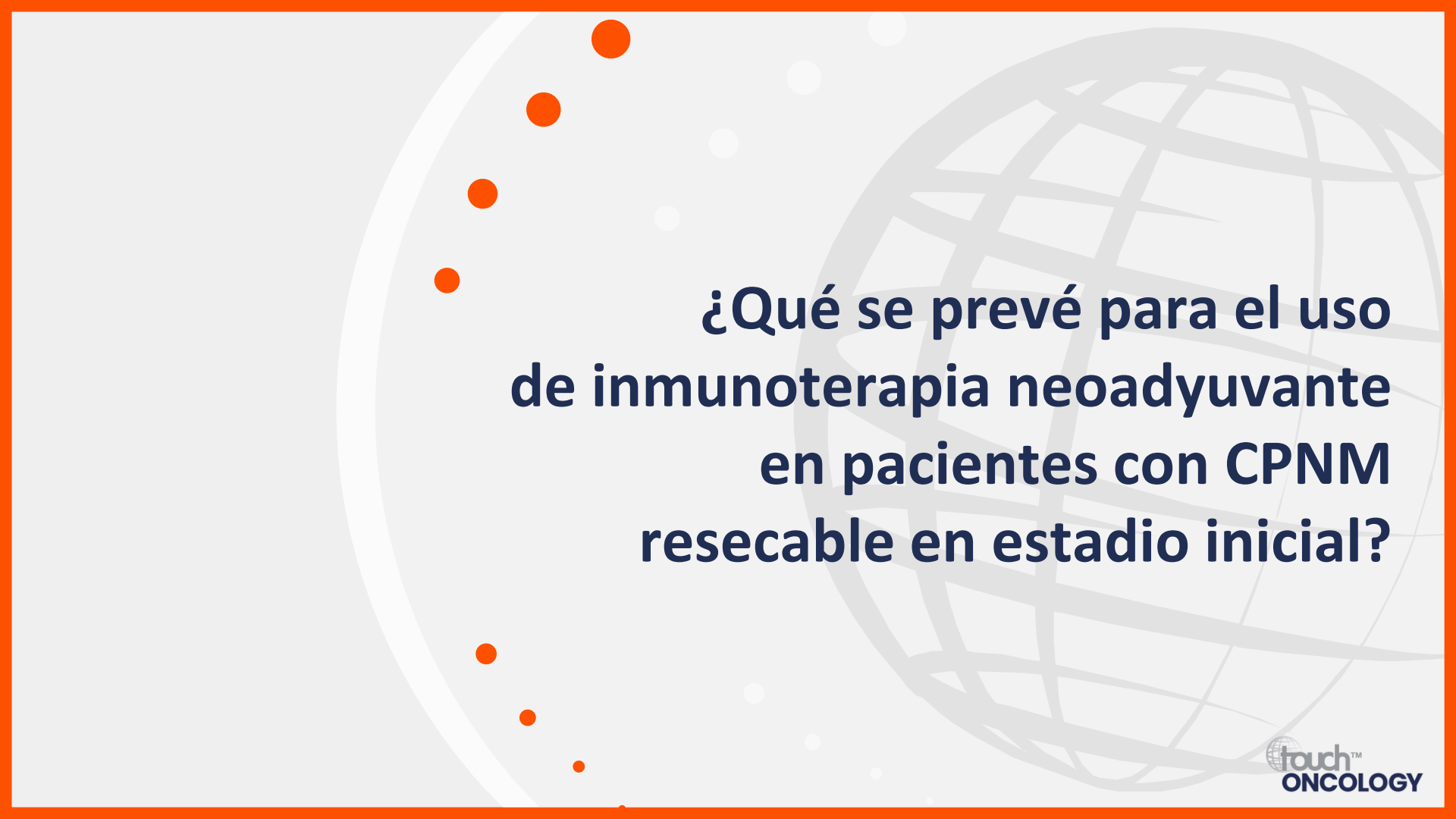
Fármaco(s) 	Inhibidor de PD-1* ± quimioterapia ¹	Pembrolizumab o nivolumab + quimioterapia ²	Nivolumab + quimioterapia ³	Inhibidor de PD-1 [†] + quimioterapia ⁴
Comparador(es) 	Solo quimioterapia	Ninguno	Ninguno	Solo quimioterapia
Estudio 	Estudio clínico observacional abierto de dos grupos	Estudio observacional real	Estudio retrospectivo real	Estudio de cohortes reales
Población 	CPNM resecable en estadio I-III (N=51)	CPNM localmente avanzado, incluidas enfermedades T3-4 + N2 en estadio IIIB (N=76)	CPNM en estadio IIIA-IIIB localmente avanzado (N=46)	CPNM en estadio III resecable (N=59)
Eficacia 	Inmunoterapia: 41,9 % RPP Solo quimioterapia: 15,0 % RPP	64 % RPP PEM: 71 % RPP (30/42) NIVO: 56 % RPP (19/34)	17,4 % RPP (8/46) 52,2 % RPC (24/46)	Inmunoterapia: 65,3 % RPP (17/26) Solo quimioterapia: 15,1 % RPP (5/33)

No se deben realizar comparaciones directas entre estudios debido a las diferencias en el diseño.

*Los inhibidores de PD-1 incluyeron pembrolizumab, nivolumab, sintilimab y tislelizumab. †Los inhibidores de PD-1 incluyeron pembrolizumab, tislelizumab, sintilimab, camrelizumab y nivolumab.

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; NIVO, nivolumab; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; PEM, pembrolizumab; RPC, respuesta patológica completa; RPP, respuesta patológica principal.

1. Shen J, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1268251; 2. Wu J, et al. *Lung Cancer.* 2022;165:115-23; 3. Zhai H, et al. *Cancer Manag Res.* 2022;14:515-24; 4. Zhou S, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1343504.



**¿Qué se prevé para el uso
de inmunoterapia neoadyuvante
en pacientes con CPNM
resecable en estadio inicial?**

Inmunoterapia adyuvante para pacientes con CPNM: datos clave de ensayos clínicos y conocimientos sobre el tratamiento posquirúrgico

Dra. Heather Wakelee


Catedrática de Medicina,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Stanford, Stanford, California, EE. UU.





¿Cuáles son los datos clave para la inmunoterapia adyuvante en pacientes con CPNM resecaado en estadio inicial?

Inmunoterapia adyuvante después de quimioterapia adyuvante: datos de fase III

Fármaco	Pembrolizumab ¹	Atezolizumab	
Comparador(es)	Placebo	Cuidados paliativos*	
Estudio	PEARLS/KEYNOTE-091 NCT02504372	IMpower010 NCT02486718	 <p>IMpower010 datos de seguimiento a ≥ 5 años³</p>
Población	CPNM en estadio IB (T \geq 4 cm), II o IIIA resecao (N=1010)	CPNM en estadio IB (T \geq 4 cm), II o IIIA resecao (N=1005)	
Eficacia	Seguimiento medio: 37,4 meses Pembrolizumab (n=506) mSLE: 58,7 meses Placebo (n=504) mSLE: 39,4 meses	Seguimiento medio: 32,8 meses Atezolizumab (n=507) mSLE: NE CP (n=498) mSLE: 35,3 meses (en pacientes con CPNM en estadio II-IIIa y PD-L1 ≥ 1 %)	Seguimiento medio: 65,0 meses Atezolizumab (n=248) mSLE: 68,5 meses CP (n=228) mSLE: 37,3 meses (en pacientes con CPNM en estadio II-IIIa y PD-L1 ≥ 1 %)

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Incluye observación y exploraciones periódicas para detectar recidiva de la enfermedad.

CP, cuidados paliativos; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; mSLE, mediana de SLE; NE, no estimable; PD-L1, ligando de muerte programada 1; SLE, supervivencia libre de enfermedad.

1. Oselin K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:8520; 2. Felip E, et al. *Lancet.* 2021;398:1344–57; 3. Wakelee HA, et al. Presentado en: Reunión Anual de ASCO, Chicago, II, EE. UU.

Del 31 de mayo al 4 de junio de 2024. Abstr. LBA8035.

**¿Que repercusión han tenido
estos datos en las guías de
práctica clínica actuales para
el tratamiento posquirúrgico
de pacientes con CPNM en
estadio inicial?**

Recomendaciones y guías de práctica clínica de la NCCN y la ESMO para inmunoterapia adyuvante (1/2)



Guías de práctica clínica de la NCCN (2024)

- Atezolizumab como opción de terapia adyuvante para pacientes aptos con CPNM en estadio IIB-III A, estadio IIIB (solo T3, N2) o estadio IIA de alto riesgo (R0) completamente resecao (R0), negativo para aberraciones de EGFR, o reordenamientos de ALK, que previamente han recibido QT adyuvante
- Pembrolizumab como opción de terapia adyuvante después de QT adyuvante para pacientes aptos con CPNM en estadio inicial completamente resecao
- QT adyuvante (categoría 1) seguido de atezolizumab, pembrolizumab u osimertinib para pacientes aptos con los biomarcadores apropiados, márgenes quirúrgicos negativos y enfermedad en estadio IIB, incluido 1) T1abc–T2a, N1; 2) T2b, N1; o 3) T3, enfermedad N0

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PD-L1, ligando de muerte programada 1; QT, quimioterapia.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024. Non-small cell lung cancer. Versión 6.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 20 de junio de 2024).

Recomendaciones y guías de práctica clínica de la NCCN y la ESMO para inmunoterapia adyuvante (2/2)



Guías de práctica clínica de la NCCN (2024)¹

- Para los tumores del surco superior en estadio IIIA (extensión T4, N0–1) que se vuelven resecables después de la quimiorradioterapia concurrente preoperatoria, se recomienda la resección seguida de QT y luego atezolizumab, pembrolizumab u osimertinib, según el estado del biomarcador

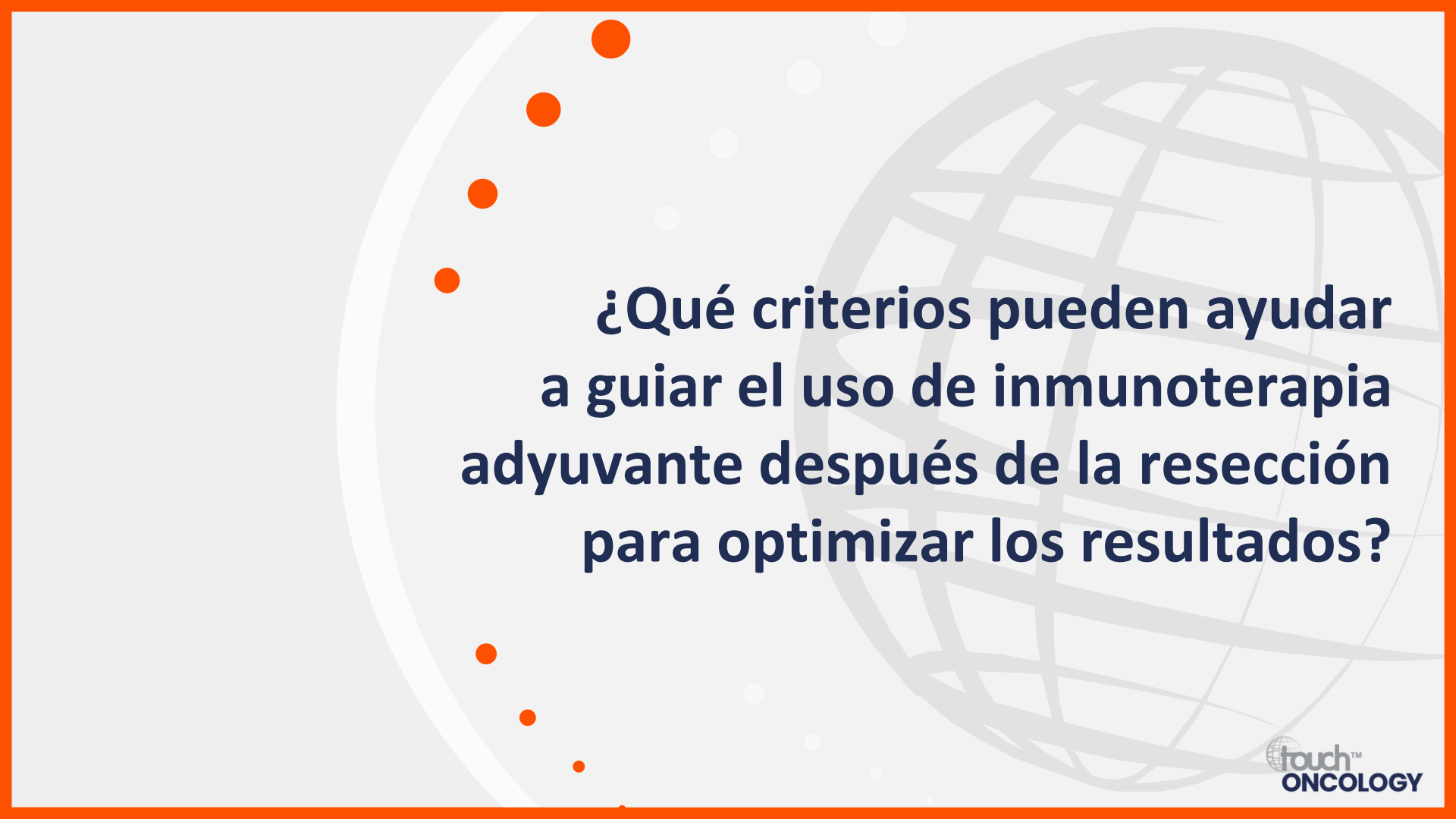


Guías de práctica clínica de la ESMO (2021)²

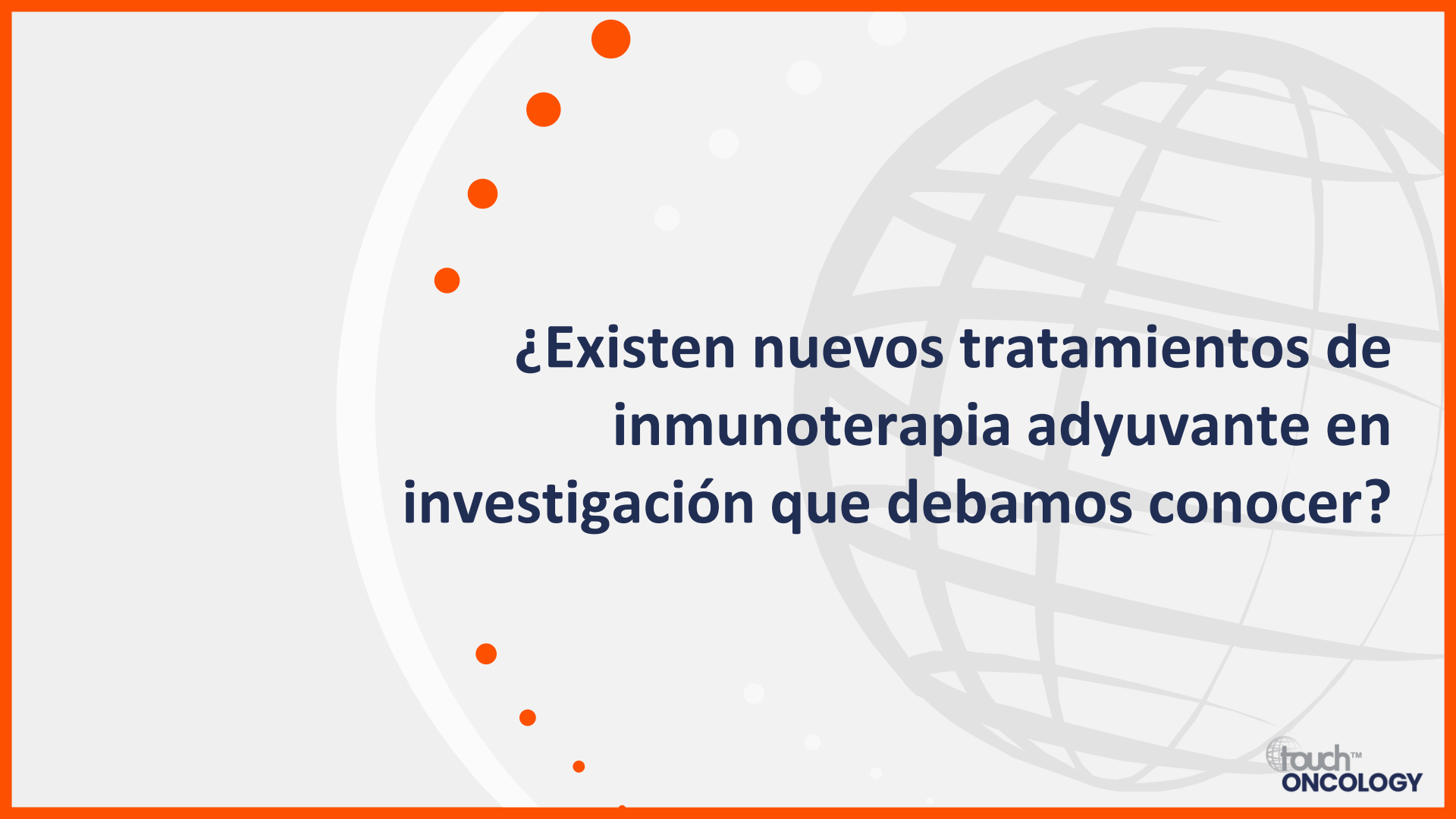
- En el CPNM en estadio IB-IIIa, la estrategia inmunitaria en el entorno (neo)adyuvante que utiliza ICI ± QT aún no es una práctica estándar

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; QT, quimioterapia.

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024. Non-small cell lung cancer. Versión 6.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 20 de junio de 2024); 2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.



¿Qué criterios pueden ayudar a guiar el uso de inmunoterapia adyuvante después de la resección para optimizar los resultados?



**¿Existen nuevos tratamientos de
inmunoterapia adyuvante en
investigación que debemos conocer?**

Combinación de inmunoterapia pre y posoperatoria para pacientes con CPNM: justificación, datos clínicos y aplicaciones prácticas

Dra. Heather Wakelee

Catedrática de Medicina,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Stanford, Stanford, California, EE. UU.



- **¿Cuál es la justificación del uso de inmunoterapia antes y después de la cirugía en pacientes con CPNM resecable en estadio inicial y qué datos lo respaldan?**

Inmunoterapia neoadyuvante + adyuvante: datos de fase III

Fármaco(s)	Pembrolizumab + quimioterapia ¹	Nivolumab + quimioterapia ²	Durvalumab + quimioterapia ³
Comparador(es)	Placebo + quimioterapia	Placebo + quimioterapia	Placebo + quimioterapia
Estudio	KEYNOTE-671 NCT03425643	CheckMate 77T NCT04025879	AEGEAN NCT03800134
Población	CPNM reseccable en estadio II-III B (N=797)	CPNM reseccable en estadio IIA-III B (N=461)	CPNM reseccable en estadio II-III B (N=802)
Eficacia	<p>Pembrolizumab (n=397) SLE a 24 meses: 62,4 % SG a 24 meses: 80,9 % RPC: 18,1 %</p> <p>Placebo (n=400) SLE a 24 meses : 40,6 % SG a 24 meses: 77,6 % RPC: 4,0 %</p> <p>SLE HR: 0,58 (95% CI, 0,46–0,72; p<0,001)</p>	<p>Nivolumab (n=229) SLE a 18 meses: 70,2 % RPC: 25,3 %</p> <p>Placebo (n=232) SLE a 18 meses: 50,0 % RPC: 4,7 %</p> <p>SLE HR: 0,58 (97.36% CI, 0,42–0,81; p<0,001)</p>	<p>Durvalumab (n=400) SLE a 24 meses: 63,3 % RPC: 17,2 %*</p> <p>Placebo (n=402) SLE a 24 meses: 52,4 % RPC: 4,3 %*</p> <p>SLE HR: 0,68 (95% CI, 0,53–0,88; p<0,004)</p>

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Análisis provisional de datos de 402 pacientes.






IC, intervalo de confianza; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HR, ratio de riesgo; RPC, respuesta patológica completa; SLE, supervivencia libre de acontecimientos; SG, supervivencia general.

1. Wakelee H, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:491–503; 2. Cascone T, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1756–69; 3. Heymach JV, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1672–84.

**¿Qué orientaciones prácticas
puede darnos en cuanto al uso de
la inmunoterapia perioperatoria
en la práctica clínica?**

¿Qué ensayos clínicos en curso sobre tratamientos de inmunoterapia perioperatoria podrían afectar a la práctica clínica futura de nuestros pacientes con CPNM reseccable en estadio inicial?

Inmunoterapia neoadyuvante + adyuvante: datos de fase III

Fármaco(s) 	Tislelizumab + quimioterapia ¹	Toripalimab + quimioterapia ²
Comparador(es) 	Placebo + quimioterapia	Placebo + quimioterapia
Estudio 	RATIONALE-315 NCT04379635	Neotorch NCT04158440
Población 	CPNM resecable en estadio II-III (N=453)	CPNM resecable en estadio II-III (N=501)
Eficacia 	<p>mSLE: No alcanzada en ninguno de los grupos mSG: No alcanzada en ninguno de los grupos Una diferencia estadísticamente significativa en la SLE (HR [IC 95 %], 0,56 [0,40–0,79]; p=0,0003) que favorece la tendencia de beneficio de SG de tislelizumab (HR [IC 95 %], 0,62 [0,39–0,98]; p=0,0193) a favor de tislelizumab</p>	<p>Grupo de toripalimab (n=202) mSLP: No estimable RPP: 48,5 % Grupo de placebo (n=202) mSLP: 15,1 meses RPP: 8,4 %</p>

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; IC, intervalo de confianza; HR, ratio de riesgo; mSG, mediana de SG; mSLE, mediana de SLE; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; RPP, respuesta patológica principal; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de acontecimientos.

1. Yue D, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:332–3; 2. Lu S, et al. *JAMA.* 2024;331:201–11.