

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

# Aviso legal

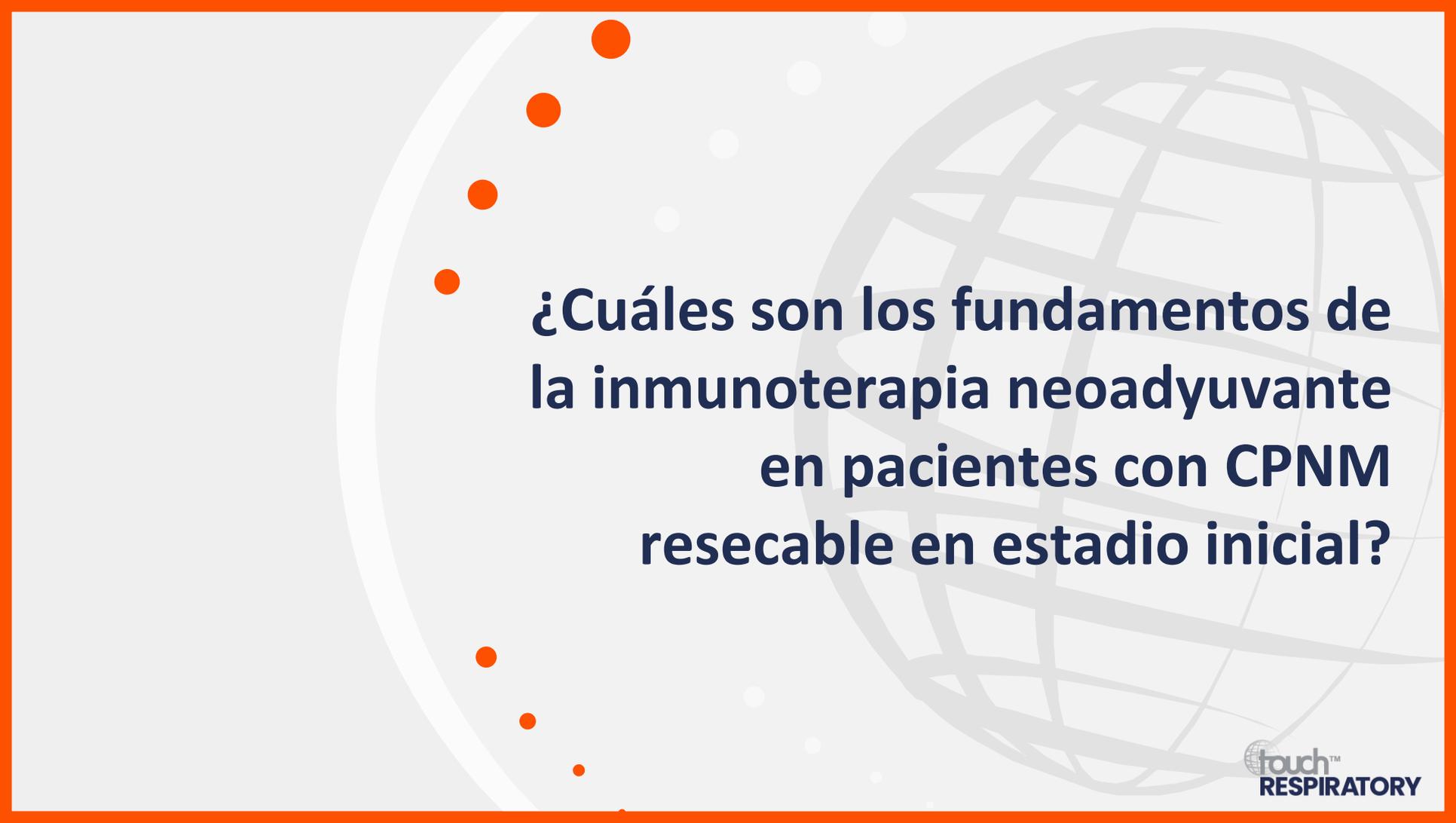
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar 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**

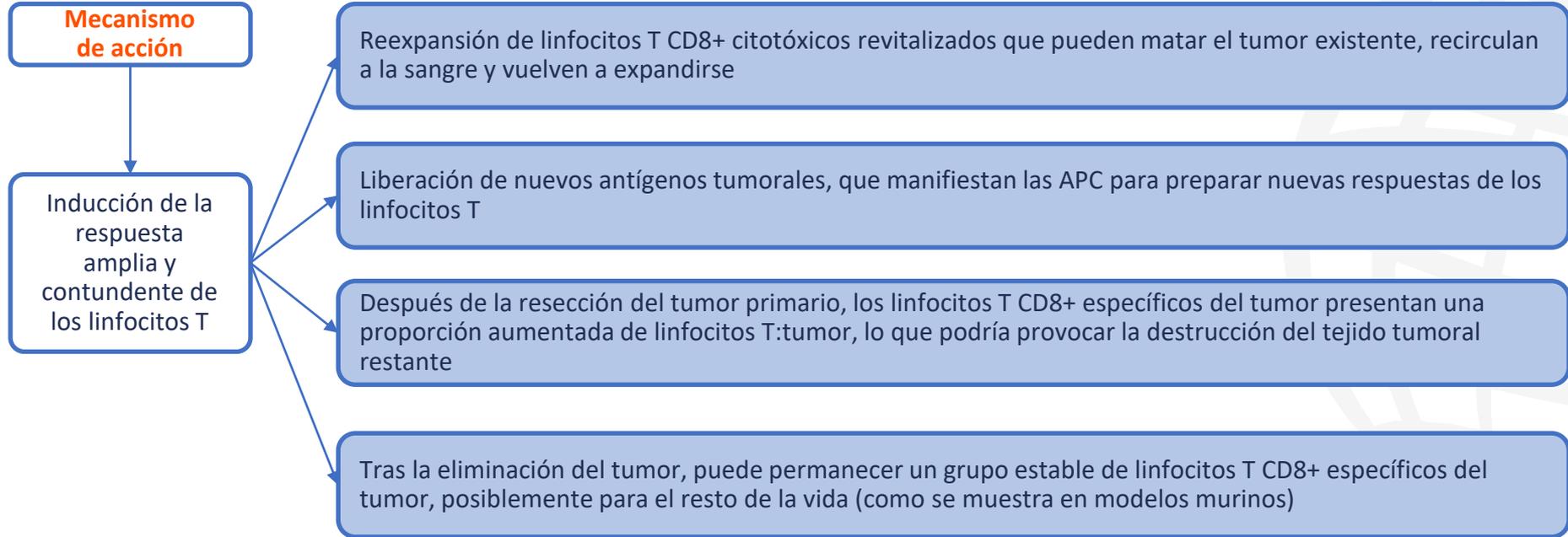
Catedrática de Medicina,  
Facultad de Medicina de la Universidad  
de Stanford, Stanford, California, EE. UU.





**¿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  $\geq 1$  % 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

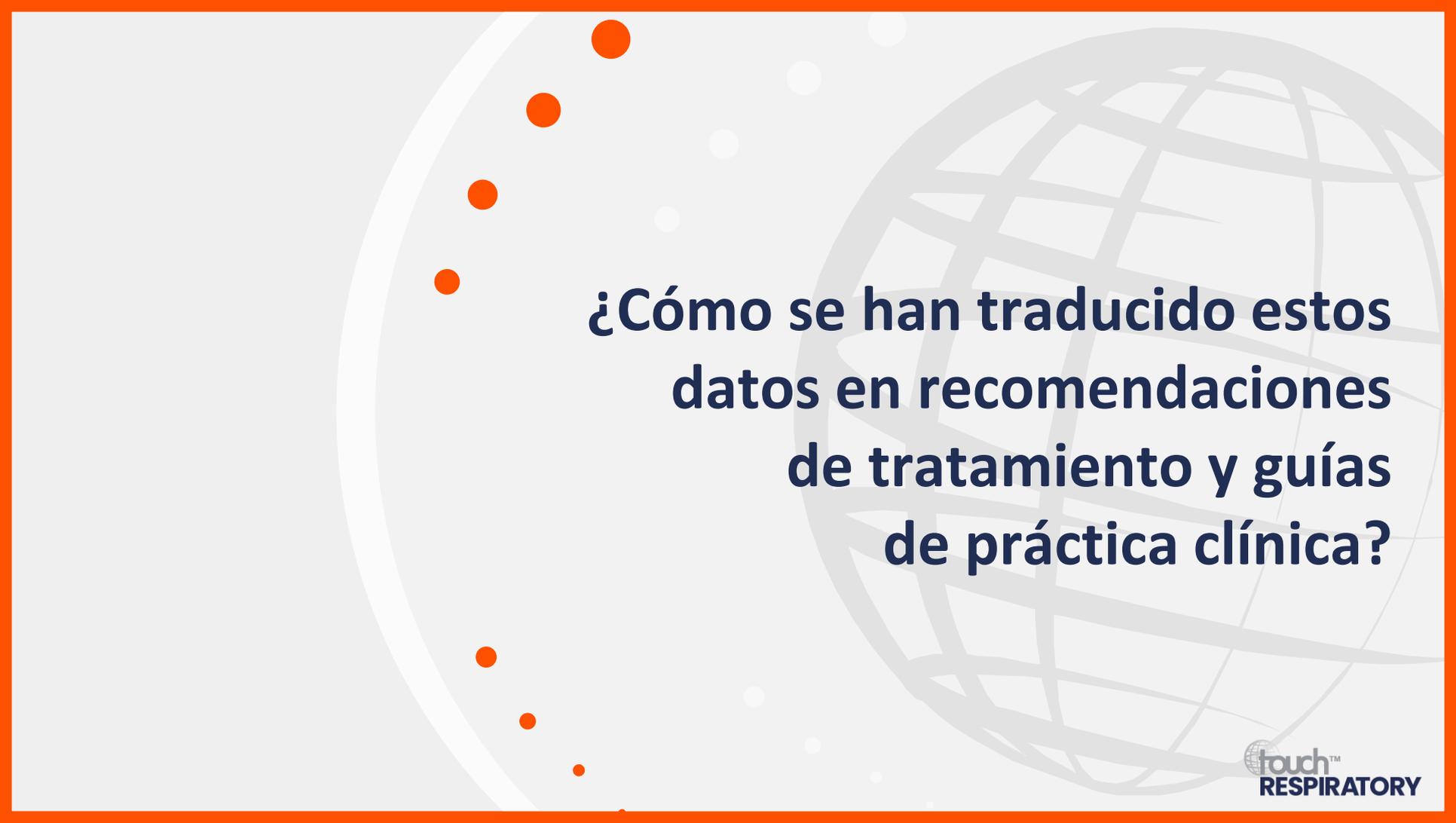
	Nivolumab + QT-Pt n=179	Solo QT-Pt n=179
mSLE (meses)	43,8	18,4
Tasa de SLE a 4 años	49 %	38 %
mSG (meses)	No alcanzada	No alcanzada
Tasa de SG a 4 años	71 %	58 %

## 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)<sup>1</sup>

- Todos los pacientes deben ser evaluados para tratamiento preoperatorio, con especial consideración para nivolumab o pembrolizumab + quimioterapia en aquellos pacientes con tumores  $\geq 4$  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

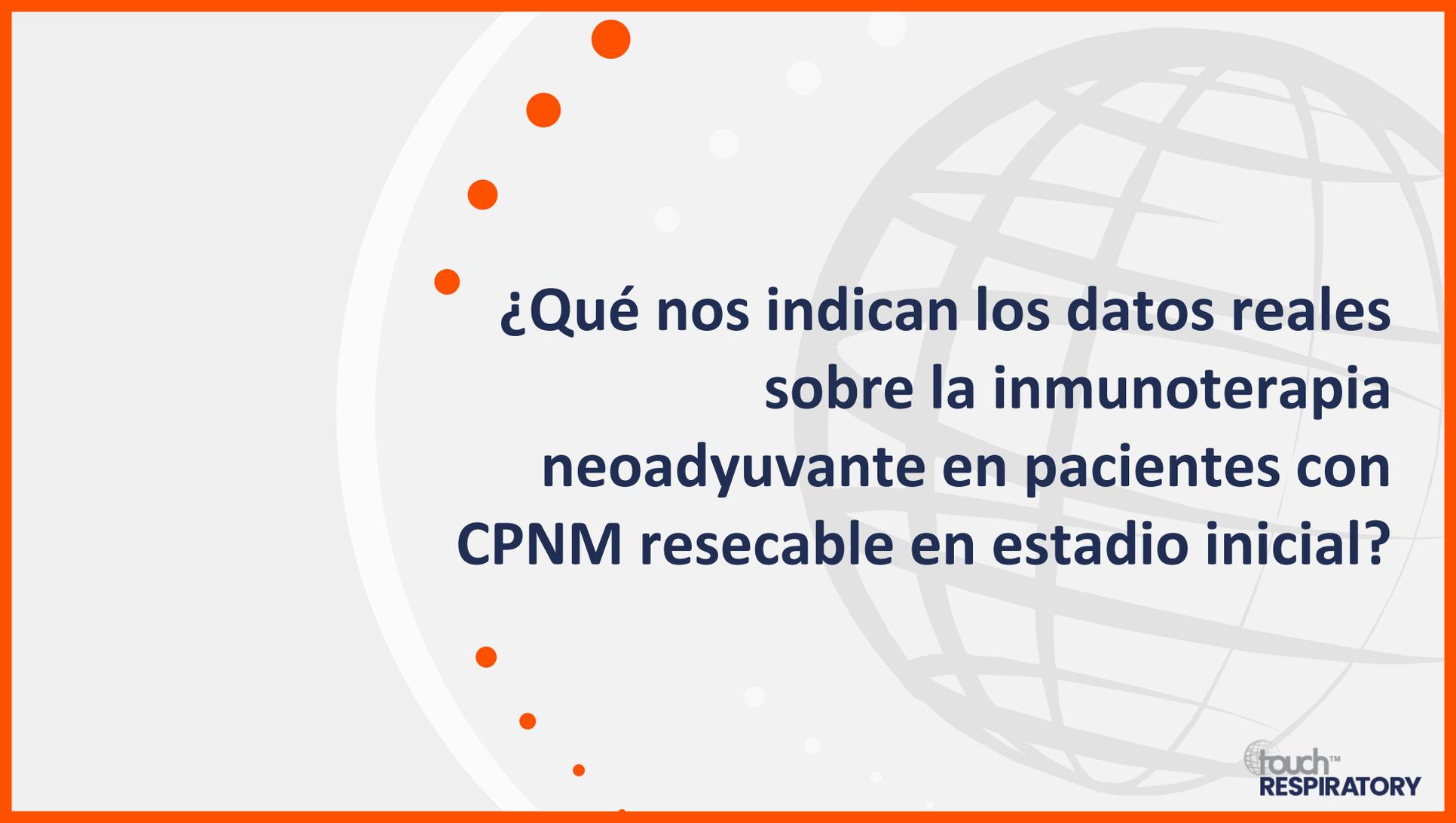


## Guías de práctica clínica de la ESMO (2021)<sup>2</sup>

- 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](http://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 reseccable en estadio inicial?**

# Datos reales de la inmunoterapia neoadyuvante

<b>Fármaco(s)</b> 	Inhibidor de PD-1* ± quimioterapia <sup>1</sup>	Pembrolizumab o nivolumab + quimioterapia <sup>2</sup>	Nivolumab + quimioterapia <sup>3</sup>	Inhibidor de PD-1 <sup>†</sup> + quimioterapia <sup>4</sup>
<b>Comparador(es)</b> 	Solo quimioterapia	Ninguno	Ninguno	Solo quimioterapia
<b>Estudio</b> 	Estudio clínico observacional abierto de dos grupos	Estudio observacional real	Estudio retrospectivo real	Estudio de cohortes reales
<b>Población</b> 	CPNM reseccable 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 reseccable (N=59)
<b>Eficacia</b> 	Inmunoterapia: <b>41,9 % RPP</b> Solo quimioterapia: <b>15,0 % RPP</b>	<b>64 % RPP</b> PEM: 71 % RPP (30/42) NIVO: 56 % RPP (19/34)	<b>17,4 % RPP (8/46)</b> <b>52,2 % RPC (24/46)</b>	Inmunoterapia: <b>65,3 % RPP (17/26)</b> Solo quimioterapia: <b>15,1 % RPP (5/33)</b>

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.

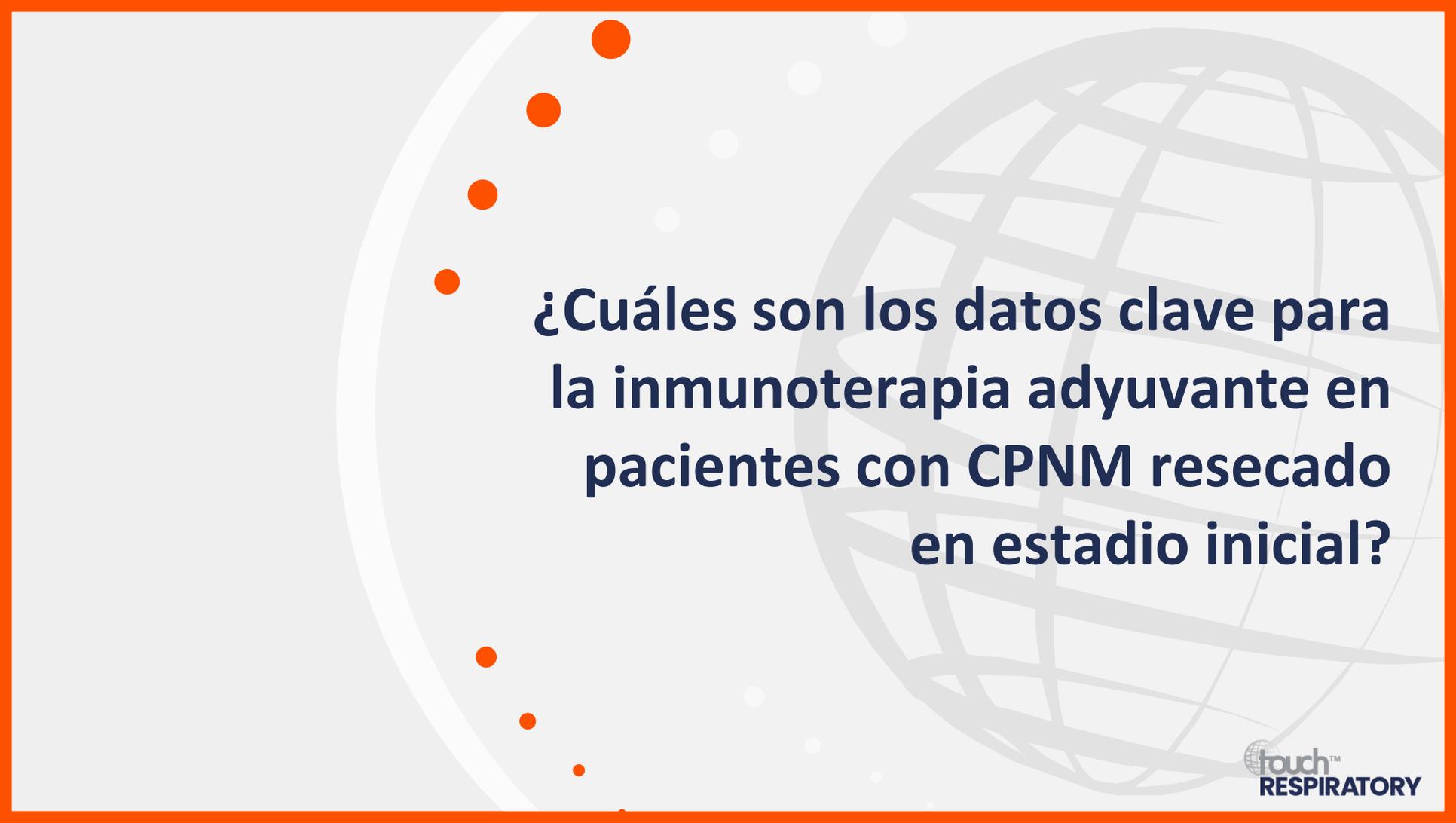
**¿Qué se prevé para el uso  
de inmunoterapia neoadyuvante  
en pacientes con CPNM  
resecable en estadio inicial?**

# 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

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

- 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

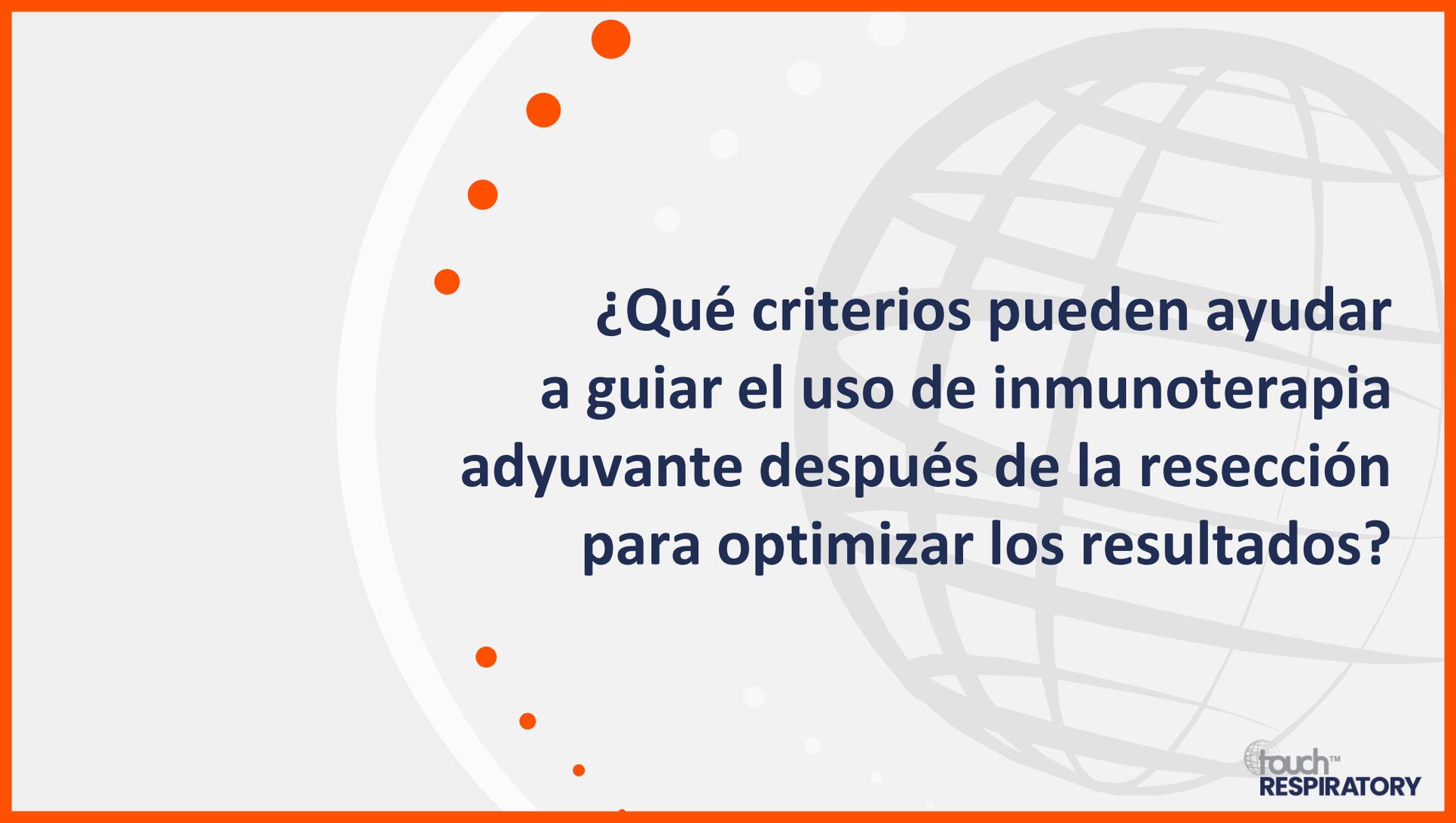


## Guías de práctica clínica de la ESMO (2021)<sup>2</sup>

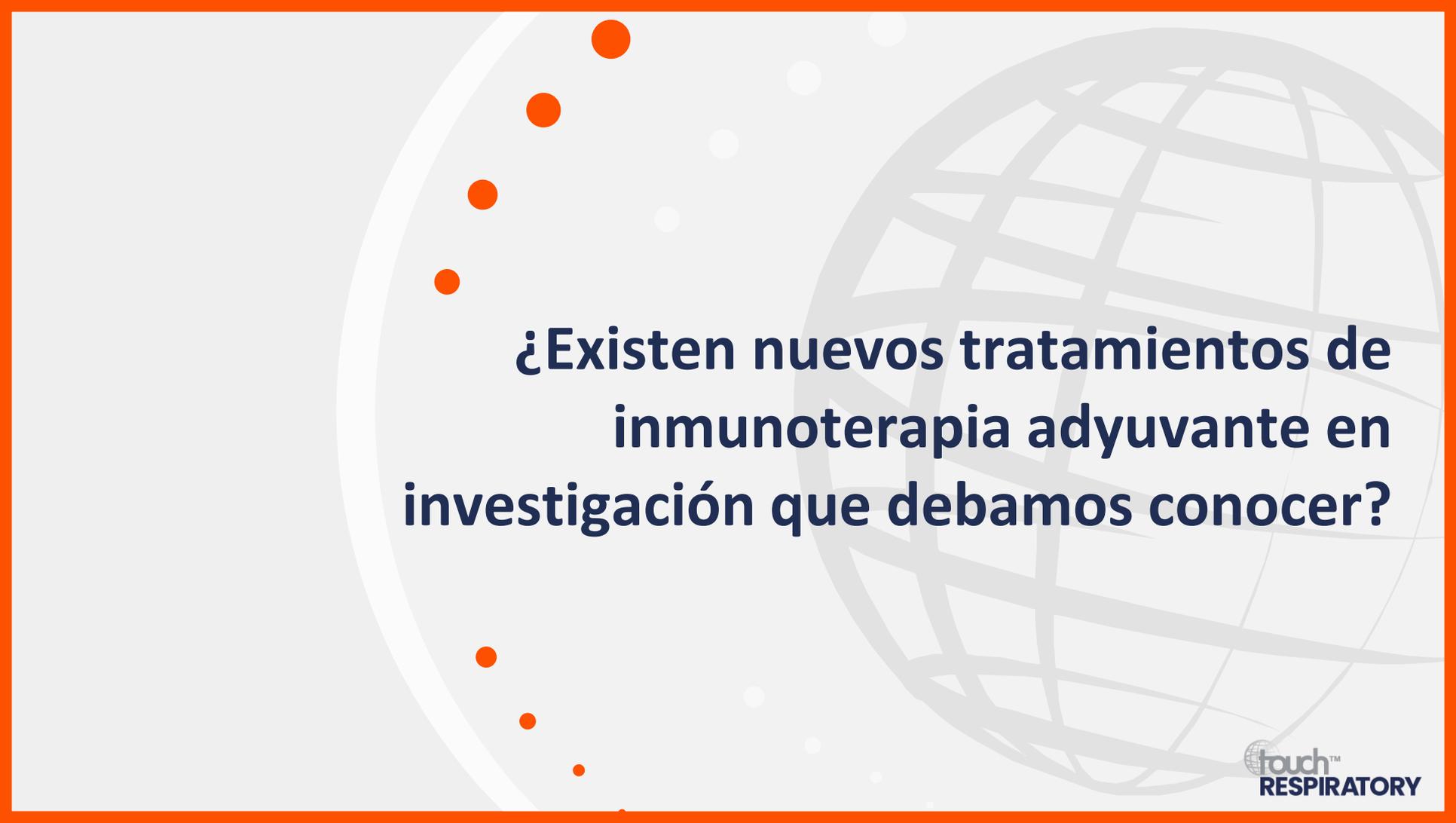
- En el CPNM en estadio IB-IIIa, la estrategia inmunitaria en el entorno (neo)adyuvante que utiliza ICI ± QT aún no es una práctica estándar

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](http://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

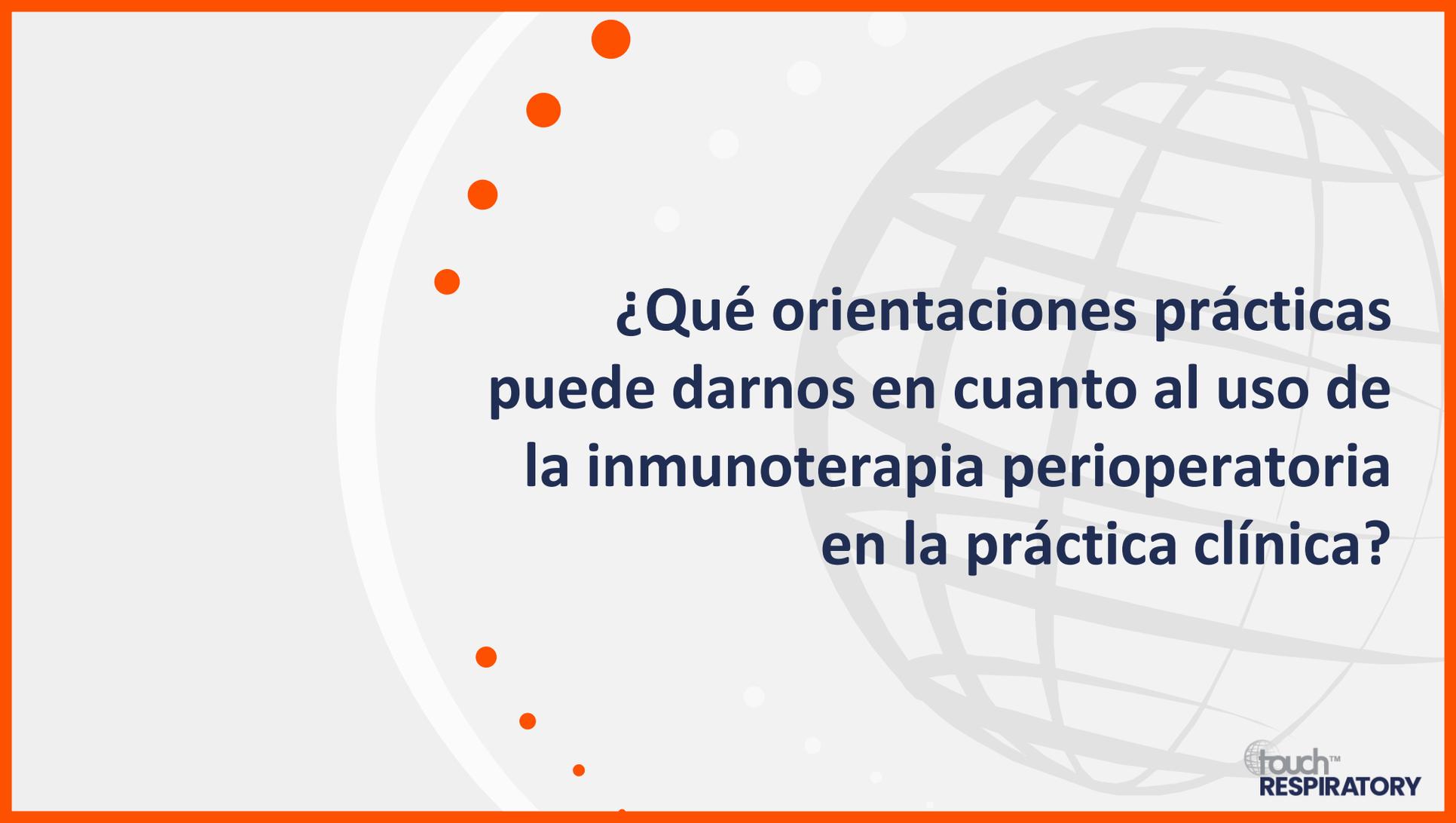
Fármaco(s)	Pembrolizumab + quimioterapia <sup>1</sup>	Nivolumab + quimioterapia <sup>2</sup>	Durvalumab + quimioterapia <sup>3</sup>
Comparador(es)	Placebo + quimioterapia	Placebo + quimioterapia	Placebo + quimioterapia
Estudio	KEYNOTE-671 NCT03425643	CheckMate 77T NCT04025879	AEGEAN NCT03800134
Población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

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

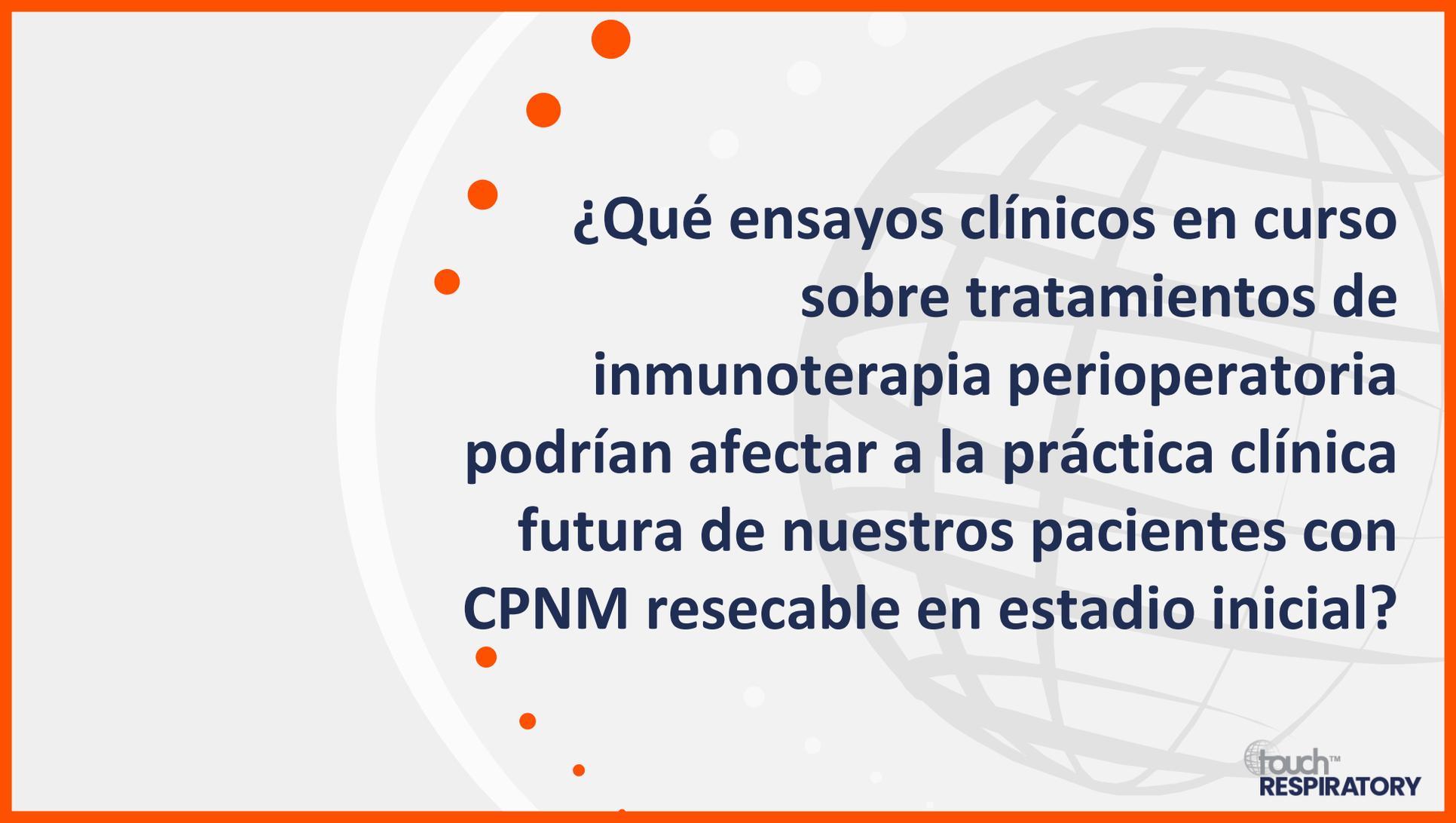
\*Análisis provisional de datos de 402 pacientes.

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?**

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

**¿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 <sup>1</sup>	Toripalimab + quimioterapia <sup>2</sup>
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	<b>mSLE: No alcanzada en ninguno de los grupos</b> <b>mSG: No alcanzada en ninguno de los grupos</b> <b>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</b>	<b>Grupo de toripalimab (n=202)</b> <b>mSLP: No estimable</b> <b>RPP: 48,5 %</b> <b>Grupo de placebo (n=202)</b> <b>mSLP: 15,1 meses</b> <b>RPP: 8,4 %</b>

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.