

1. **TÍTULO:** Pembrolizumab (KEYTRUDA®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de pembrolizumab adyuvante en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva en adultos
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**
 - a. Nombre del fármaco (genérico y comercial): Pembrolizumab (Keytruda®)
 - b. Indicación: Carcinoma de pulmón no microcítico resecable en combinación con quimioterapia neoadyuvante basada en platino, y en monoterapia adyuvante
 - c. Dosificación: 200mg iv cada 3 semanas en combinación con quimioterapia durante 4 ciclos, y 200 mg iv cada 3 semanas (13 dosis) o 400 mg iv cada 6 semanas (7 dosis) en la fase adyuvante.
 - d. Biomarcador predictivo: Ninguno (sin selección de pacientes por expresión de PD-L1).
 - e. Aprobación EMA: Sí (desde febrero de 2024).
 - f. Escala ESMO de beneficio clínico: Scorecard A

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Enero 2025

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de pulmón (CP) es la 3ª neoplasia maligna más incidente en España y la de mayor mortalidad, estimándose un total de 32768 casos nuevos en 2024, 22.727 fallecimientos en 2022 y una supervivencia a 5 años del 12%(1).

Los tumores de pulmón se clasifican por su histología en carcinoma de células pequeñas (CPCP, o microcítico), que suponen un 15-20% de los casos, y tumores no microcíticos (CPNM), que suponen el 80-85% restante(2)

Dentro de los CPNM, en aproximadamente un tercio de los pacientes se diagnostica la enfermedad en estadios tempranos, algo menos del 20% localmente avanzado y en estadio avanzado casi la mitad(3). En una publicación reciente del registro de tumores torácicos (RTT) del grupo Español de Cáncer de Pulmón, la distribución de los pacientes según el estadio de enfermedad al diagnóstico sería: 10,0% en estadio I, 9,0% en estadio II, 15,8% en estadio IIIA, 11,6% en estadio IIIB, 1,0% en estadio IIIC y 52,2% en estadio IV(4).

El CP es una neoplasia con alta mortalidad incluso en estadios tempranos (la estimación de supervivencia a 5 años en estadio I oscila entre 68-92%, en estadio II entre 53-60% y en estadio III entre 13-36%)(5). La enfermedad temprana presenta altas tasas de recidivas locales y metastásicas, con un beneficio modesto en la mejoría del riesgo de recaída o fallecimiento con quimioterapia adyuvante en torno al 5%(6-9); además, el diagnóstico precoz sigue siendo una estrategia escasamente implementada(10).

Según un estudio observacional retrospectivo que analizó los datos de 1.761 pacientes con CPNM en estadio temprano (estadios IB >4cm a IIIA de la 7ª clasificación de la AJCC) sometidos a resección quirúrgica de la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare durante los años 2007 a 2019, aproximadamente dos tercios (el 67,1%) de los pacientes recidivaron durante el periodo de seguimiento (4,5 años); la supervivencia global (SG) a cinco años fue del 57,5% y los pacientes con enfermedad más avanzada diagnóstico inicial tuvieron menor SG; la tasa de SG a cinco años después de la resección fue del 66,0%, 55,6% y 54,0% en los pacientes con enfermedad en estadios IB, II y IIIA, respectivamente(9).

En otro análisis retrospectivo en pacientes con CPNM tratados con adyuvancia (quimioterapia con o sin radioterapia) se encontró una tasa de recaídas del 45.2%, con una merma significativa en la supervivencia (mediana de SG 82,4 meses en la población total, 42,9 meses en los que habían recidivado)(11).

En este contexto de elevada recaída y beneficio limitado de los tratamientos adyuvantes se plantea la necesidad de mejorar el abordaje del CPNM en estadios tempranos con una estrategia multimodal, cobrando especial interés el tratamiento perioperatorio con quimio-inmunoterapia neoadyuvante seguida de adyuvancia con inmunoterapia. Recientemente se han publicado los resultados del estudio KEYNOTE-671. Este estudio mostró un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante para sus dos objetivos primarios duales: supervivencia libre de eventos (SLEv) (12) y SG (13).

A raíz de estos resultados, en marzo de 2024, la Comisión Europea aprobó la siguiente indicación para pembrolizumab: 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 cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva en adultos (14).

5. EFICACIA (12, 13)

El KEYNOTE-671 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con CPNM resecable en estadio II, IIIa o IIIb (estadio ganglionar N2) según la 8ª edición del AJCC, que fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir hasta cuatro ciclos de tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab (200 mg) o placebo una vez cada tres semanas, cada uno de los cuales en combinación con quimioterapia basada en platino, seguida de cirugía y pembrolizumab (200 mg) o placebo adyuvante una vez cada tres semanas hasta 13 ciclos. Este estudio se llevó a cabo en 189 centros de estudio en 25 países diferentes. La Figura 1 muestra un esquema del diseño del estudio KEYNOTE-671.

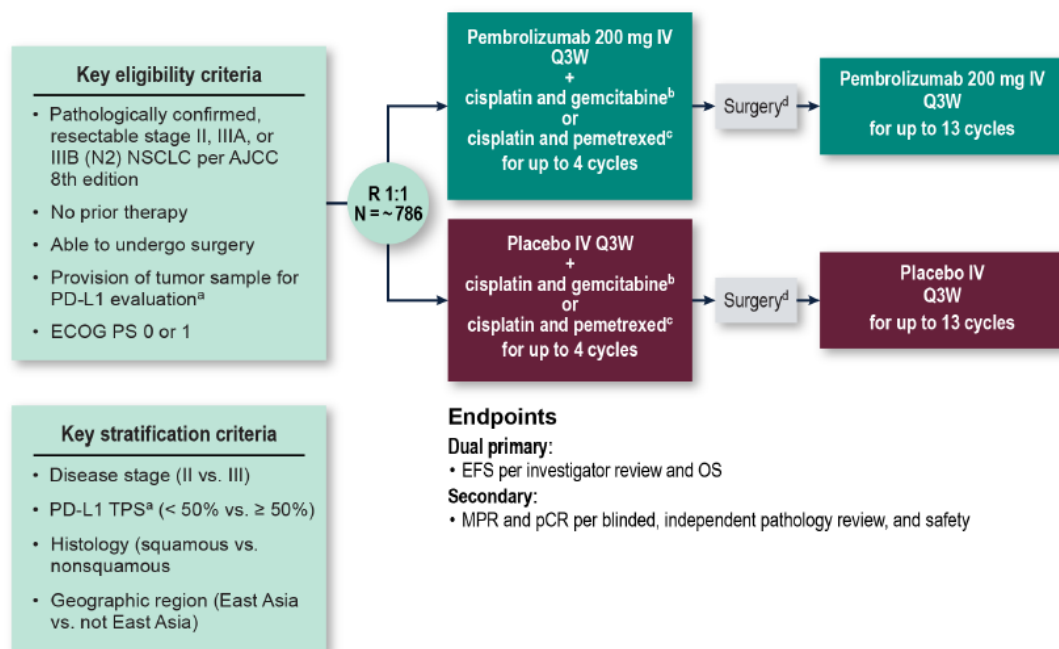


Figura 1. Diseño del estudio KEYNOTE-671. Wakelee et al. ASCO 2023⁽¹⁵⁾

Los tratamientos se administraron hasta alcanzar el número máximo de administraciones, recaída o progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento del paciente o según el criterio del investigador.

Población

El estudio KEYNOTE-671 incluyó a pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico patológico confirmado de CPNM (cualquier histología) en estadio II, IIIa o IIIb (con afectación de ≥ 1 ganglio linfático mediastínico ipsilateral o ganglio linfático subcarinal [estadio ganglionar N2]) según la 8ª edición de la AJCC, considerado resecable después de una consulta con el cirujano y según el criterio del investigador

Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes al inicio del estudio estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 1) y eran generalmente representativas de la población con CP

Tabla 1. Características basales de la población incluida en el estudio KEYNOTE-671 (Wakelee et al.)⁽¹²⁾

Characteristic	Pembrolizumab Group (N = 397)	Placebo Group (N = 400)
Age		
Median (range) — yr	63 (26–83)	64 (35–81)
≥65 yr — no. (%)	176 (44.3)	186 (46.5)
Male sex — no. (%)	279 (70.3)	284 (71.0)
Race or ethnic group — no. (%) [‡]		
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0
Asian	124 (31.2)	125 (31.2)
Black	6 (1.5)	10 (2.5)
Multiple	3 (0.8)	10 (2.5)
White	250 (63.0)	239 (59.8)
Missing data	13 (3.3)	16 (4.0)
Geographic region — no. (%)		
East Asia	123 (31.0)	121 (30.2)
Other	274 (69.0)	279 (69.8)
ECOG performance-status score — no. (%) [‡]		
0	253 (63.7)	246 (61.5)
1	144 (36.3)	154 (38.5)
Smoking status — no. (%)		
Current smoker	96 (24.2)	103 (25.8)
Former smoker	247 (62.2)	250 (62.5)
Never smoked	54 (13.6)	47 (11.8)
Pathological stage at baseline — no. (%)		
II	118 (29.7)	121 (30.2)
III	279 (70.3)	279 (69.8)
IIIA	217 (54.7)	225 (56.2)
IIIB	62 (15.6)	54 (13.5)
Tumor stage — no. (%)		
T1	55 (13.9)	61 (15.2)
T2	106 (26.7)	126 (31.5)
T3	121 (30.5)	109 (27.2)
T4	115 (29.0)	104 (26.0)
Node stage — no. (%)		
N0	148 (37.3)	142 (35.5)
N1	81 (20.4)	71 (17.8)
N2	168 (42.3)	187 (46.8)
Histologic features — no. (%)		
Nonsquamous	226 (56.9)	227 (56.8)
Squamous	171 (43.1)	173 (43.2)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)		
≥50%	132 (33.2)	134 (33.5)
<50%	265 (66.8)	266 (66.5)
1–49%	127 (32.0)	115 (28.8)
<1%	138 (34.8)	151 (37.8)
EGFR mutation status — no. (%)		
No	111 (28.0)	127 (31.8)
Yes	14 (3.5)	19 (4.8)
Unknown	272 (68.5)	254 (63.5)
ALK translocation status — no. (%)		
No	104 (26.2)	133 (33.2)
Yes	12 (3.0)	9 (2.2)
Unknown	281 (70.8)	258 (64.5)

* The intention-to-treat population included all the participants who had undergone randomization. Percentages may not total 100 because of rounding. PD-L1 denotes programmed death ligand 1.

† Race and ethnic group were reported by the participant.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

Objetivos del estudio

El estudio KEYNOTE-671 se diseñó con los siguientes objetivos:

- Objetivos coprimarios:
 - SLEv, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión local que impidiera la cirugía planificada, tumor irresecable, progresión o recidiva según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1 (según el criterio del investigador), o muerte por cualquier causa.
 - SG, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.
- Objetivos secundarios clave:
 - Respuesta patológica mayor (RPM), definida como $\leq 10\%$ de células tumorales viables en el tumor primario resecado y los ganglios linfáticos.
 - Respuesta patológica completa (RPC), definida como la ausencia de cáncer invasivo residual en el tumor primario resecado y los ganglios linfáticos [ypT0/Tis ypN0] evaluados de forma central y enmascarada.
 - Seguridad.

Eficacia a nivel de respuesta tumoral:

Se produjo una RPM en 120 pacientes (30,2%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 25,7-35,0) en el grupo de pembrolizumab y en 44 pacientes (11,0%; IC del 95%: 8,1-14,5) en el grupo de placebo. La diferencia entre ambos grupos fue de 19,2 puntos porcentuales (IC del 95%, 13,9 a 24,7; $P < 0,0001$; umbral de significación, $P = 0,0001$) (Figura 1).

Se produjo una RPC en 72 pacientes (18,1%; IC del 95%: 14,5-22,3) en el grupo de pembrolizumab y en 16 pacientes (4,0%; IC del 95%: 2,3-6,4) en el grupo de placebo (diferencia de 14,2 puntos porcentuales; IC del 95%: 10,1-18,7; $P < 0,0001$; umbral de significación estadística, $P = 0,0001$) (Figura 2).

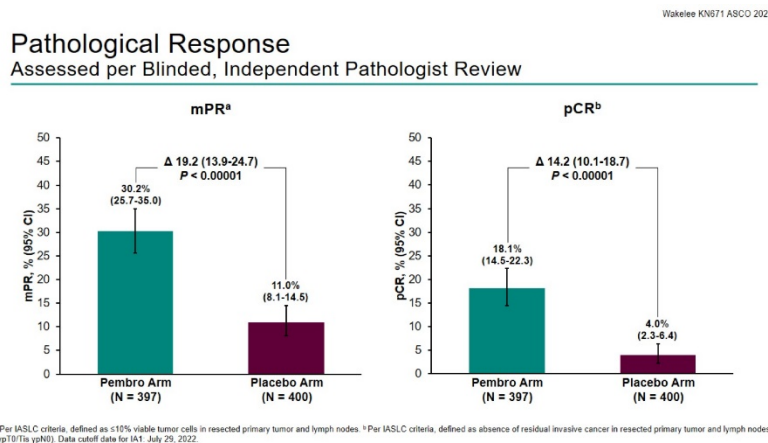


Figura 2. RPM y RPC en el estudio KEYNOTE-671. Presentado por Wakelee et al. ASCO 2023(15)

Supervivencia libre de eventos (SLEv)

El tratamiento perioperatorio con pembrolizumab demostró un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la SLEv en comparación con el placebo

El primer análisis intermedio (AI1) tuvo como fecha de corte de datos el 29 de julio de 2022, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses (rango 7,5-50,6 meses). La mediana de SLEv no se alcanzó en el grupo de pembrolizumab (IC del 95 %, 34,1 meses a no alcanzado) y fue de 17,0 meses (IC del 95 %, 14,3 a 22,0) en el grupo de placebo (*hazard ratio* [HR] 0,58 para progresión de la enfermedad, recidiva de la enfermedad o muerte; IC del 95 %, 0,46 a 0,72; P <0,001). El beneficio de SLEv con pembrolizumab fue generalmente consistente en todos los subgrupos examinados, pero algunos subgrupos fueron pequeños y tuvieron un número bajo de eventos. El segundo análisis intermedio (AI2) tuvo como fecha de corte de datos del 10 de julio de 2023 y una mediana de seguimiento de 36,6 meses (rango, 18,8-62,0 meses). En el AI2 se mantuvo el beneficio en la SLEv observado en el AI1 (HR 0,59; IC del 95%, 0,48 a 0,72) con una mediana de SLEv casi 2,5 años más prolongada en el grupo de pembrolizumab en comparación con el de placebo (Figura 3).

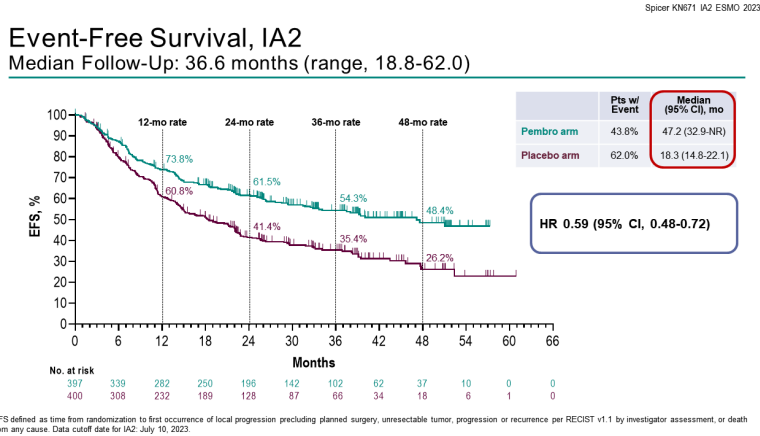


Figura 3. SLEv en el AI2 estudio KEYNOTE-671. Spicer et al. ESMO 2023¹⁴

Como en el IA1, en el AI2 se mantuvo el beneficio en la SLEv con pembrolizumab y consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluidos los estadios II, la histología escamosa y todos los niveles de expresión de PD-L1 (Figura 4).^{13,14}

Event-Free Survival in Subgroups, IA2

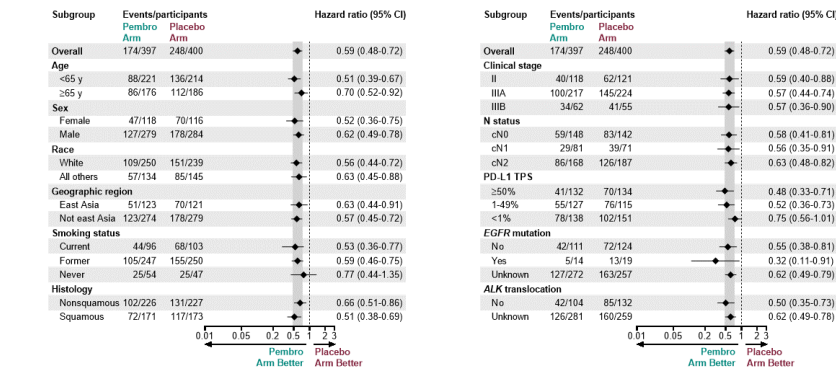


Figura 4. SLEv en el análisis por subgrupos del AI2 del estudio KEYNOTE-671. (Spicer et al. ESMO 2023)(13)

Un análisis exploratorio mostró un beneficio en la supervivencia libre de eventos para el grupo de pembrolizumab en pacientes tanto si habían conseguido una RPC como si no (Figura 5). Estos hallazgos sugieren que el componente adyuvante del régimen puede brindar beneficios más allá de la terapia neoadyuvante y la cirugía solas.

Wakelee KN671 ASCO 2023

Exploratory Analysis of EFS by pCR Status

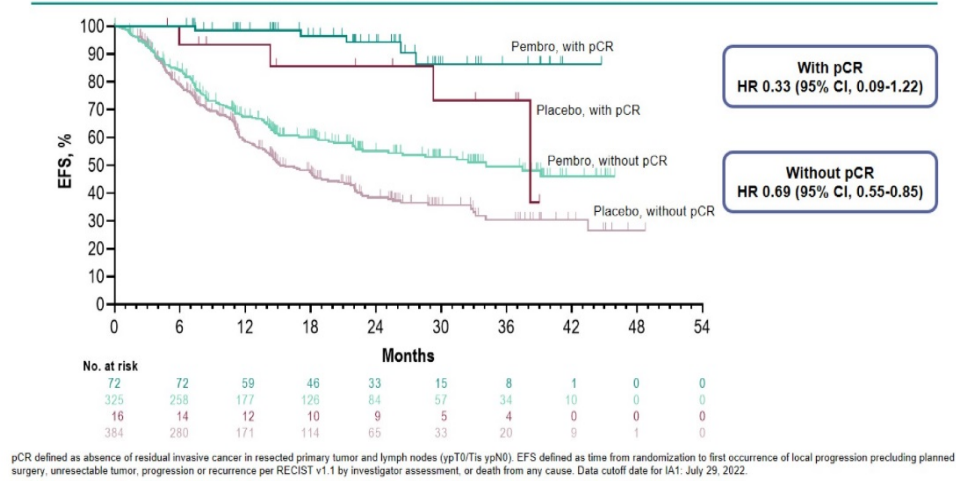


Figura 5. Análisis exploratorio de la SLEv en función de si se había alcanzado la RPC. Wakelee et al. ASCO 2023¹⁷

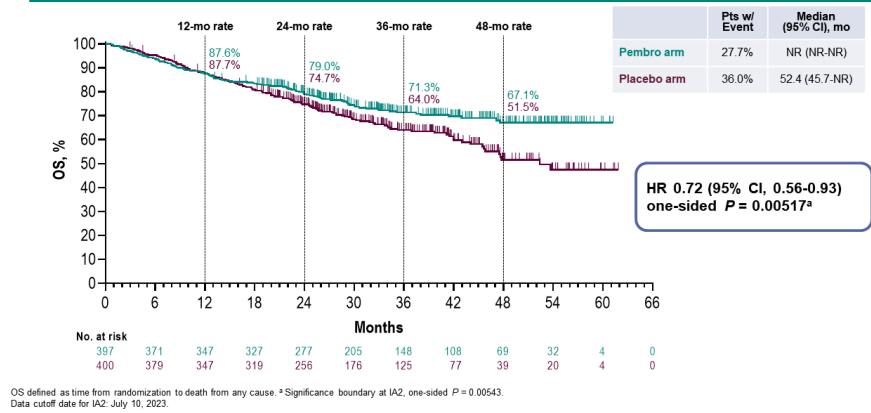
Supervivencia global (SG)

En cuanto a la SG, en el IA2, con una mediana de seguimiento de 36,6 meses, se observó un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la SG para pembrolizumab en comparación con placebo (HR, 0,72; IC 95%: 0,56-0,93; P = 0,00517) (Figura 6).

Spicer KN671 IA2 ESMO 2023

Overall Survival, IA2

Median Follow-Up: 36.6 months (range, 18.8-62.0)



OS defined as time from randomization to death from any cause. *Significance boundary at IA2, one-sided P = 0.00543. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

Figura 6. Supervivencia global en el estudio Keynote-671, IA2. Spicer et al. ESMO 2023(13)

En el IA2 el grupo de pembrolizumab no alcanzó la mediana de SG, mientras que fue de 52,4 meses en el grupo de placebo. El beneficio de pembrolizumab en la SG sobre placebo fue en general consistente en todos los subgrupos especificados en el protocolo, independientemente de la histología o el estadio y en la mayoría de los subgrupos de TPS de PD-L1 examinados.

Los datos de SG y SLP en este análisis, confirman beneficio en SLP en todos los subgrupos de pacientes. En cuanto a la SG, el análisis por subgrupos encuentra beneficio en SG independientemente del sexo, estadio clínico, estadio ganglionar, histología, mutación de EGFR y translocación de ALK. En particular, el beneficio relativo de pembrolizumab para la supervivencia general fue similar en participantes con estadio II (HR 0,67 [IC 95% 0,41–1,10]) y enfermedad en estadio III N2 (0,74 [0,51–1,07]). Basado en estimaciones de la HR, el beneficio relativo de pembrolizumab para la supervivencia general pareció ser menos clara en los subgrupos de 65 años y más, raza no blanca, ubicación geográfica región del este de Asia, nunca ha fumado y menos PD-L1 TPS del 1%. Los datos de supervivencia general siguen siendo inmaduros en este análisis, lo que podría explicar los diferentes resultados para supervivencia libre de eventos y global en subgrupos. Los resultados de los análisis de subgrupos son sólo descriptivos y deben ser interpretados con cautela porque no están ajustados por comparaciones múltiples y el ensayo no tiene la potencia necesaria para comparar resultados en subgrupos.(13)

6. SEGURIDAD (12, 13)

Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el tratamiento ocurridos con una incidencia del 10% o mayor en cada uno de los grupos están reflejados en la Tabla 2 (tabla 3 de la publicación de Wakelee et al.(12)).

El perfil de seguridad del régimen del estudio KEYNOTE-671 fue consistente con los perfiles de seguridad de los medicamentos por separado, y no se identificaron nuevas señales de seguridad. La frecuencia de AA graves relacionados con el tratamiento fue similar a la de ensayos previamente reportados de Pembrolizumab combinado con quimioterapia basada en platinos (16, 17), y la mayoría de los AA reportados se asociaron con la quimioterapia (toxicidad hematológica y digestiva). La incidencia y naturaleza de los AA inmunomediados en el grupo de pembrolizumab fueron consistentes con los informes previos. Se observó una tasa baja y similar de muertes debido a AA en los dos grupos del ensayo.

Tabla 2. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron en una población $\geq 10\%$ en cada uno de los grupos de tratamiento del estudio KEYNOTE-671 (Wakelee et al.(12))

Table 3. Treatment-Related Adverse Events with Incidence of 10% or Greater in Either Trial Group (As-Treated Population).				
Event	Pembrolizumab Group (N = 396)		Placebo Group (N = 399)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of participants (percent)</i>			
Nausea	215 (54.3)	8 (2.0)	204 (51.1)	6 (1.5)
Neutrophil count decreased	167 (42.2)	82 (20.7)	167 (41.9)	78 (19.5)
Anemia	143 (36.1)	29 (7.3)	135 (33.8)	22 (5.5)
White-cell count decreased	111 (28.0)	21 (5.3)	98 (24.6)	22 (5.5)
Fatigue	108 (27.3)	6 (1.5)	94 (23.6)	3 (0.8)
Constipation	106 (26.8)	3 (0.8)	100 (25.1)	0
Decreased appetite	91 (23.0)	6 (1.5)	88 (22.1)	0
Vomiting	75 (18.9)	4 (1.0)	58 (14.5)	1 (0.3)
Platelet count decreased	74 (18.7)	20 (5.1)	74 (18.5)	24 (6.0)
Blood creatinine level increased	56 (14.1)	3 (0.8)	48 (12.0)	0
Diarrhea	52 (13.1)	6 (1.5)	56 (14.0)	3 (0.8)
Alanine aminotransferase level increased	51 (12.9)	7 (1.8)	31 (7.8)	4 (1.0)
Asthenia	45 (11.4)	4 (1.0)	55 (13.8)	2 (0.5)
Rash	45 (11.4)	3 (0.8)	26 (6.5)	0
Alopecia	40 (10.1)	0	40 (10.0)	1 (0.3)

Las siguientes tablas resumen los AA relacionados con el tratamiento en el AI1 separados por las fases del tratamiento, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses (rango 7,5-50,6), con fecha de corte de datos 29 de julio de 2022. La Tabla 3 recoge los AA ocurridos desde el inicio del tratamiento neoadyuvante hasta la primera dosis del tratamiento adyuvante, mientras que la Tabla 4 recoge los AA ocurridos desde la administración de la primera dosis de tratamiento adyuvante.

Tabla 3. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron durante la fase de tratamiento neoadyuvante y quirúrgica. Tabla S7 en el material suplementario de Wakelee et al.(12)

	Pembrolizumab Group (N = 396)		Placebo Group (N = 399)	
	no. (%)			
Any treatment-related adverse event	379 (95.7)		374 (93.7)	
Grade 3-5	161 (40.7)		146 (36.6)	
Serious	56 (14.1)		52 (13.0)	
Led to death	3 (0.8)*		3 (0.8)†	
Treatment-related adverse events with incidence ≥10% in either group	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Nausea	213 (53.8)	7 (1.8)	202 (50.6)	6 (1.5)
Neutrophil count decreased	167 (42.2)	82 (20.7)	166 (41.6)	78 (19.5)
Anemia	140 (35.4)	29 (7.3)	134 (33.6)	22 (5.5)
White blood cell count decreased	111 (28.0)	21 (5.3)	98 (24.6)	22 (5.5)
Fatigue	106 (26.8)	4 (1.0)	93 (23.3)	3 (0.8)
Constipation	105 (26.5)	3 (0.8)	99 (24.8)	0
Decreased appetite	86 (21.7)	5 (1.3)	86 (21.6)	0
Vomiting	74 (18.7)	4 (1.0)	57 (14.3)	1 (0.3)
Platelet count decreased	72 (18.2)	20 (5.1)	74 (18.5)	23 (5.8)
Blood creatinine increased	53 (13.4)	3 (0.8)	44 (11.0)	0
Alanine aminotransferase increased	44 (11.1)	5 (1.3)	27 (6.8)	2 (0.5)
Asthenia	43 (10.9)	4 (1.0)	55 (13.8)	2 (0.5)
Diarrhea	39 (9.8)	3 (0.8)	46 (11.5)	3 (0.8)
Alopecia	36 (9.1)	0	40 (10.0)	1 (0.3)

The neoadjuvant/surgery phase began with the first dose of neoadjuvant therapy and ended with the first dose of adjuvant pembrolizumab or placebo. Treatment-related adverse events were adverse events considered to be related to chemotherapy, pembrolizumab, or placebo by the investigator.

*One participant each due to immune-mediated lung disease, pneumonia, and sudden cardiac death.

†One participant each due to acute coronary syndrome, pneumonia, and pulmonary hemorrhage.

Tabla 4. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron durante la fase de tratamiento adyuvante. Tabla S8 en el material suplementario de Wakelee et al.(12)

	Pembrolizumab Group (N = 290)		Placebo Group (N = 267)	
	no. (%)			
Any treatment-related adverse event	158 (54.5)		85 (31.8)	
Grade 3-5	29 (10.0)		15 (5.6)	
Serious	16 (5.5)		7 (2.6)	
Led to death	1 (0.3)*		0	
Treatment-related adverse events with incidence ≥5% in either group	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Pruritus	24 (8.3)	2 (0.7)	6 (2.2)	0
Rash	18 (6.2)	1 (0.3)	8 (3.0)	0
Diarrhea	15 (5.2)	3 (1.0)	12 (4.5)	0
Hypothyroidism	15 (5.2)	0	2 (0.7)	0

The adjuvant phase began with the first dose of adjuvant therapy. Treatment-related adverse events were adverse events considered to be related to pembrolizumab or placebo by the investigator.

*Due to atrial fibrillation.

En el AI2, con una mediana de seguimiento de 36,6 meses (rango 18,8-62,0 meses, fecha de corte de los datos 10 de julio de 2023), el perfil de AA fue consistente con el AI1, sin nuevas señales de seguridad y sin nuevas muertes relacionadas con el tratamiento. Los incrementos en la incidencia de AA relacionados con el tratamiento ocurrieron fueron en uno o dos pacientes en la mayoría de los casos.(13) En la Tabla 5 se resumen los principales AA relacionados con el tratamiento y AA inmunomediados que ocurrieron durante ambas fases de tratamiento hasta el AI2.¹⁴

Tabla 5. Principales acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento e inmunomediados en el estudio KEYNOTE-671. AI2. Adaptado de Spicer et al. ESMO 2023¹⁴

	Pembrolizumab (n=396)	Placebo (n=399)
Exposure		
Time on pembrolizumab or placebo, median (range), days	375.5 (1–728)	337.0 (1–644)
Administrations of pembrolizumab or placebo, median (range), n	15 (1–17)	12 (1–17)
Treatment-related AEs, ^a n (%)	383 (96.7)	381 (95.5)
Grade 3–5	179 (45.2)	151 (37.8)
Serious	73 (18.4)	58 (14.5)
Led to death	4 (1.0) ^b	3 (0.8) ^c
Led to discontinuation of all study treatment	54 (13.6)	21 (5.3)
imAEs and infusion reactions, n (%)	103 (26.0)	36 (9.0)
Grade 3–5	26 (6.6)	6 (1.5)
Serious	24 (6.1)	6 (1.5)
Led to death	1 (0.3) ^d	0 (0.0)
Led to discontinuation of all study treatment	23 (5.8)	3 (0.8)

Median follow-up (ITT) = 36.6 months (range: 18.8–62.0). Data cutoff: July 10, 2023.

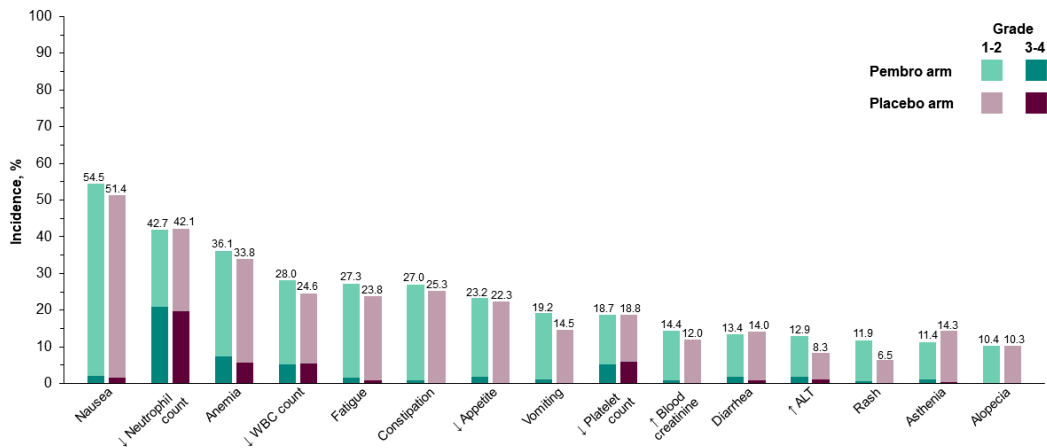
^aConsidered by the investigator to be related to chemotherapy, pembrolizumab, and placebo. ^bAEs leading to death (n=1 each): atrial fibrillation, immune-mediated lung disease, pneumonia, and sudden cardiac death (no new treatment-related deaths vs IA1). ^cAEs leading to death (n=1 each): acute coronary syndrome, pneumonia, and pulmonary hemorrhage (no new treatment-related deaths vs IA1). ^dAE leading to death: pneumonitis (recorded in the database as immune-mediated lung disease; no new immune-mediated deaths vs IA1).

1. Spicer J et al. Presented at ESMO 2023. Abstract LBA56.

La Figura 7 incluye los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes presentados hasta la fecha del corte del AI2, con una mediana de seguimiento de 36,6 meses (rango 18,8-62,0 meses).

Spicer KN671 IA2 ESMO 2023

Treatment-Related AEs With Incidence $\geq 10\%$ Across Treatment Phases, IA2



Treatment-related AEs were AEs considered by the investigator to be related to chemotherapy, pembrolizumab, and placebo. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

Figura 6. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con incidencia $>10\%$ en conjunto en todas las fases del tratamiento. AI2. Spicer et al. ESMO 2023(13).

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

En el estudio fase III Keynote-671, Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en neoadyuvancia y en monoterapia en adyuvancia en CPNM resecable ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la SLE y la SG en la población del estudio. La mejoría en la SLP en el grupo tratado con periadyuvancia se muestra en la diferencia de las

medianas (18.3 meses en el grupo placebo frente a 47.2 meses en el grupo con Pembrolizumab, HR 0.59 [95% CI 0.48-0.72]), así como en la HR en el análisis de SG, sin poder todavía determinar la mediana por número de eventos alcanzados insuficiente (HR 0.72, CI 95% 0.56-0.93).

Este beneficio parece ser común a todos los subgrupos de pacientes analizados en cuanto a SLP; con respecto a la SG, no queda tan claro el beneficio en algunos subgrupos, incluyendo el grupo de expresión de PD-L1 <1%, si bien el estudio no está diseñado para resolver esta pregunta(13).

Este régimen de tratamiento perioperatorio ha sido valorado en el sistema ESMO-MCBS con categoría A (la máxima categoría de la clasificación) por parte de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), dada su finalidad curativa(18).

El 28 de marzo de 2024, la Comisión Europea aprobó KEYTRUDA® (pembrolizumab) junto con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, seguido de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía para pacientes con CPNM resecable con alto riesgo de recaída. Esta indicación se aprobó para todos los pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1(19). Este mismo régimen de tratamiento ya había sido autorizado previamente por la FDA el 16 de octubre de 2023(20).

8. DISCUSIÓN

El régimen de tratamiento perioperatorio con Pembrolizumab combinado con quimioterapia basada en platino en neoadyuvancia y posterior adyuvancia en monoterapia es el primer esquema de estas características que demuestra en un ensayo fase III beneficio significativo en la supervivencia global en pacientes con CPNM en estadios tempranos. Existe en este momento en nuestro medio indicación y financiación terapéutica para el régimen de quimioterapia neoadyuvante con nivolumab en combinación con dobles de platino, limitado a pacientes con tumores que expresen PD-L1 ≥1% (esquema checkmate 816)(21).

Un régimen de tratamiento similar con esquema perioperatorio con Durvalumab (AEGEAN) ha reportado también beneficios en SLP; precisa tiempo de maduración de los datos para poder establecer su valoración apropiadamente(22). Asimismo, en el contexto perioperatorio, también el ensayo Checkmate 77T ha valorado el rol de nivolumab en contexto no solo neoadyuvante(23). Ambos regímenes de tratamiento se encuentran en estos momentos bajo revisión por parte de las agencias reguladoras en el momento de elaborar este informe. (Tabla 6).

TABLA 6. Resumen de los principales ensayos clínicos Fase III en CPNM estadios tempranos tratados con quimioinmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria.

Ensayo	Fase	Tipo	Tratamiento recibido	n	Estadios	Objetivo primario	SLP/SL E	SG	RPc	RPm	Referencia
Checkmate 816	3	Neoadyuvancia	Nivolumab-DP x3 → Cx vs DP x3 → Cx	179 vs 179	IB-III A	SLE + RPC	31.6m vs 20.8m HR 0.63	63.8 % vs 45.3 % HR 0.57	24% vs 2.2%	36.9 % vs 8.9%	(21)

								(a 24m)			
Aegean	3	Periadyuvanci a	Durvalumab-DP x4 → Cx → Durvalumab 12m vs Placebo-DP x4 → Cx → Placebo 12m	40 0 vs 40 2	II-IIIB	SLE + RPc	63.3% vs 52.4% HR 0.68 (a 24m)	NR	17.2 % vs 4.3%	33.3 % vs 12.3 %	(22)
Keynote 671	3	Periadyuvanci a	Pembrolizumab -DC x4 → Cx → Pembrolizumab 13 ciclos vs Placebo-DC → Cx → Placebo 13 ciclos	39 7 vs 40 0	II-IIIB	SLE + SG	62.4% vs 40.6% HR 0.59 (a 24m)	80.9 % vs 77.6 % HR 0.72 (a 24m)	18.1 % vs 4.0%	30.2 % vs 11.0 %	(12)
Checkmat e 77T	3	Periadyuvanci a	Nivolumab-DP x4 → Cx → nivolumab 12 meses vs Placebo-DC → Cx → Placebo 12 meses	22 9 Vs 23 2	II-IIIB	SLE	70.2% Vs 50.0% HR 0.58 (a 18m)	NR	25.3 % Vs 4.7%	35.4 % Vs 12.1 %	(23)

CP: Paclitaxel-carboplatino; DP: Doblete de platino; DC: Doblete de cisplatino; Cx: Resección quirúrgica; SLP: Supervivencia libre de progresión; SLE: Supervivencia libre de evento; SG: Supervivencia global; RPc: Respuesta patológica completa; Rpm: respuesta patológica mayor; NR: No reportado

Si bien quedan abiertas preguntas como qué pacientes se beneficiarían más de la estrategia perioperatoria y qué pacientes no van a obtener mayor beneficio de prolongar la inmunoterapia tras la cirugía, bien por efecto terapéutico máximo tras la inducción o bien por ausencia de beneficio con la inmunoterapia, el esquema de tratamiento con Pembrolizumab conforme al estudio Keynote-671 cubre una necesidad terapéutica y ofrece un beneficio en supervivencia que hace recomendable la estrategia perioperatoria en pacientes con CPNM en estadios tempranos II y IIIA que sean candidatos a cirugía con intención curativa.

Es altamente recomendable que la toma de decisiones para estos pacientes se tome en el contexto de un comité multidisciplinar de tumores en los que estén representadas todas las especialidades médicas con un papel relevante en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Pembrolizumab perioperatorio es el primer tratamiento autorizado por las agencias reguladoras para el tratamiento perioperatorio de pacientes con CPNM en estadios II-IIIB debido a su impacto positivo en supervivencia libre de recaída y supervivencia global.

9. CONCLUSIÓN:

Pembrolizumab conforme al estudio Keynote-671 cubre una necesidad terapéutica y ofrece un beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de recaída que hace recomendable la estrategia perioperatoria en pacientes con CPNM en II y III (de acuerdo con la 8ª clasificación TNM de la AJCC) que sean candidatos a cirugía con intención curativa.

Por tanto, la estrategia perioperatoria consistente en cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y pemetrexed o gemcitabina según el tipo histológico combinado con Pembrolizumab seguida tras cirugía de 13 ciclos de pembrolizumab adyuvante, es una opción a considerar en pacientes con CPNM en estadio II y III candidatos a cirugía con intención curativa de acuerdo con la decisión del comité multidisciplinar y las condiciones de cada paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2024. 2024.
2. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019;21(1):3-17.
3. Ganti AK, Klein AB, Cotalra I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. JAMA Oncol. 2021;7(12):1824-32.
4. Provencio M, Carcereny E, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). Transl Lung Cancer Res. 2019;8(4):461-75.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.
6. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung Cancer Prognosis Before and After Recurrence in a Population-Based Setting. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(6).
7. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer. Cancer. 2009;115(22):5218-27.
8. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(21):3552-9.
9. West H, Hu X, Zhang S, Song Y, Chirovsky D, Gao C, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Resected Early-stage Non-small Cell Lung Cancer: An Analysis of the SEER-Medicare Data. Clinical Lung Cancer. 2023;24(3):260-8.
10. Henderson LM, Su IH, Rivera MP, Pak J, Chen X, Reuland DS, et al. Prevalence of Lung Cancer Screening in the US, 2022. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e243190.
11. Cai B, Fulcher N, Boyd M, Spira A. Clinical outcomes and resource utilization after surgical resection with curative intent among patients with non-small cell lung cancer treated with adjuvant therapies in a community oncology setting: A real-world retrospective observational study. Thoracic Cancer. 2021;12(14):2055-64.

12. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491-503.
13. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1240-52.
14. [Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
15. Wakelee HA, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, He J, et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA100-LBA.
16. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2078-92.
17. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
18. ESMO-MCBS Scorecards for Solid Tumors. Pembrolizumab. KEYNOTE-671: ESMO MCBS; 2024 [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-402-1>.
19. 2024 [Available from: <https://www.merck.com/news/european-commission-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-as-neoadjuvant-treatment-then-continued-as-monotherapy-as-adjuvant-treatment-for-resectable-non-small-cell-lung-cancer>.
20. FDA approves neoadjuvant/ adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer>.
21. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85.
22. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672-84.
23. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1756-69.

11. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Honorarios como conferenciante: Pierre-Fabre, Takeda, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Pfizer

Asesoría: Roche, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda, Pierre Fabre, BMS

Soporte para asistencia reuniones/congresos (alojamiento, desplazamientos, inscripción): Takeda, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, MSD