

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-284/V1/17062024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en platino 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 $\geq 1\%$

Fecha de publicación: 17 de junio de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Nivolumab (Opdivo®).....	2
Farmacología.....	2
Eficacia.....	2
Seguridad.....	6
Valoración del beneficio clínico.....	6
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	14

## Introducción

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, en concreto produce un 18,2% de las mismas. En España se estima, de acuerdo con cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica, que en 2023 se diagnosticarán más de 31.000 casos nuevos de CP (22.000 en varones y 9.000 en mujeres) y la mortalidad de este tumor también es muy elevada en nuestro país: las cifras que recogió el Instituto Nacional de Estadística en 2021 fue de 22.438 personas fallecidas en nuestro país por CP (16.772 varones y 5.666 mujeres) (1). Estos datos explican la importancia del CP como problema de salud tanto a nivel global como en nuestro medio.

Aproximadamente un 85% de los CP corresponden a carcinomas no microcíticos (CPNM) (adenocarcinomas, carcinomas escamosos y carcinomas indiferenciados). Por estadios y, aunque existen algunas diferencias según la histología, podemos estimar la siguiente incidencia aproximada de acuerdo con la versión 7ª de la clasificación TNM: estadio I 28%, estadio II 8%, estadio IIIa 12%, Estadio IIIb 7%, estadio IV 45% (2).

En los estadios precoces el objetivo del tratamiento es la curación y, para ello, la cirugía es la herramienta terapéutica fundamental en los estadios I a IIIa y el objetivo ha de ser conseguir una resección completa (R0). A pesar de la cirugía, muchos pacientes, posiblemente por la existencia de enfermedad micrometastásica ya en el momento de la resección, acaban recayendo. La supervivencia a 5 años por estadios varía del 70% en estadios I al 36% en estadio IIIa (3).

En algunos estadios, especialmente el estadio III, el riesgo de recaída es alto y hasta ahora, el tratamiento recogido en las guías para intentar reducirlo es la administración de quimioterapia (QT) (4, 5). Se puede plantear esta QT como tratamiento adyuvante en estadios Ib-III reseçados (beneficio absoluto de 4% en supervivencia a 5 años, HR 0,86) (6). Hasta ahora se podía plantear un tratamiento con QT de inducción en los estadios IIIa-N2 (preferiblemente cuando existía afectación de un único nivel ganglionar mediastínico) y pueden ser candidatos a cirugía. Aunque la evidencia es menos clara, también un metaanálisis encontró un beneficio en supervivencia a 5 años del 5% (HR 0,87). Las comparaciones entre ambas estrategias es muy escasa, pero un ensayo español comparó el beneficio de cirugía sola, con QT de inducción o QT adyuvante y en él la supervivencia fue semejante en los 3 brazos (7).

En cualquier caso, el tratamiento QT recomendado ha sido un doblete con platino, sin que exista evidencia suficiente acerca de cuál es el régimen óptimo, el número de ciclos adecuado o el mejor agente con platino.

En la actualidad hay también otros inhibidores PD1/PDL1 (atezolizumab y pembrolizumab) que han demostrado beneficio en supervivencia como tratamiento adyuvante tras cirugía (8,9) y existen otros estudios de inmunoterapia de inducción en marcha.

## Nivolumab (Opdivo®)

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%.

Nivolumab (Opdivo®) es un inhibidor del receptor PD1 que bloquea su interacción con los ligandos PDL1 y PDL2. La unión de este receptor con sus ligandos reduce la actividad de los linfocitos T e interfiere la respuesta inmune frente al CPNM. Su bloqueo potencia las respuestas frente al tumor. Se ha demostrado este beneficio tanto en CPNM como en otros múltiples tumores.

Para esta indicación se han administrado 3 ciclos a dosis de 360 mg IV cada 21 días, junto con 3 ciclos de QT basada en platino.

## Farmacología

Se eligió la administración de una dosis fija (360mg IV cada 3 semanas) en lugar de una basada en el peso corporal, como se ha hecho en otras indicaciones, porque estudios farmacocinéticos predijeron una exposición semejante a la de 3mg/Kg cada 14 días y de este modo se facilitaba su administración junto a QT. Existe experiencia con dosis planas de nivolumab en otras indicaciones.

## Eficacia

El estudio de referencia para la indicación es el ensayo CheckMate 816 (NCT02998528). Se trata de un Fase 3, aleatorizado, abierto, para comparar la combinación de nivolumab más QT (NQ) frente a QT en CPNM reseccable, llevado a cabo en 111 centros de 14 países (10). Aunque el diseño inicial era diferente e incluía un tercer brazo (nivolumab, ipilimumab (Nivo-Ipi)) este último brazo no fue incluido en el análisis. Los pacientes QT analizados fueron

los que se incluyeron de forma concurrente con los del brazo NQ (se excluyeron los que se aleatorizaron frente a Nivo-Ipi).

La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumores en estadio Ib (>4cm), II o IIIa (clasificados según la versión 7ª del TNM, que se mantuvo a pesar de que en el transcurso del ensayo se modificó a la versión 8ª). Todos los tumores podían ser incluidos, independientemente de la expresión de PDL1. Se excluyeron los tumores positivos para EGFR o ALK, si bien estas determinaciones no fueron obligatorias para la inclusión.

La estratificación se realizó por estadio (Ib/II frente a IIIa), expresión de PDL1 (<1 o ≥1%) y sexo.

Los objetivos primarios para eficacia fueron la tasa de respuestas completas patológicas (RCp) y la supervivencia libre de eventos (progresión o muerte) (SLE), ambos revisados por comités independientes. Fueron objetivos secundarios la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la aparición de metástasis o fallecimiento (TTDM) y la respuesta patológica mayor (RPM). Se incluyó como objetivo exploratorio el tiempo hasta la progresión después de un segundo tratamiento (SLE2).

Para poder participar en el estudio, los criterios de inclusión más relevantes eran: pacientes con CPNM estadio Ib hasta IIIa considerados resecales inicialmente, con enfermedad medible (Recist 1.1), buen estado general (ECOG 0-1), tener muestra para determinar PDL1, adecuada función pulmonar y no presentar patología que aumentase el riesgo quirúrgico. Los ganglios positivos (por tamaño en TAC o por captación en PET) requerían confirmación histológica de su situación.

Como criterios de exclusión: enfermedad irresecales o estadio IV, positividad conocida de EGFR o ALK, histología de carcinoma neuroendocrino de célula grande, metástasis en SNC (en estadios II y IIIa se requería un TAC o RM cerebral), presencia de neuropatía periférica grado 2 o superior, enfermedad autoinmune activa o que requiriera corticoides (≥ 10 mg de prednisona al día), VIH, HVB o HVC positivos y cualquier tratamiento previo para CPNM o con inhibidores de los puntos de control inmunológico.

La dosis de nivolumab fue la descrita y se administraron 3 ciclos. La QT podía incluir varios esquemas a elección del investigador entre los que se recogen en la Tabla 1 y se administraron también 3 ciclos.

**Tabla 1.** Esquemas de quimioterapia permitidos por brazo de tratamiento e histología

**BRAZO NIVOLUMAB-QT**

Platino	Segundo fármaco QT
Cisplatino 75mg/m <sup>2</sup> día 1 O Carboplatino AUC 5-6	Gemcitabina 1000-1250mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 (escamoso)  Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> (no escamoso)
Carboplatino AUC 5-6	Paclitaxel 175-200mg/m <sup>2</sup> (escamoso y no escamoso)

**BRAZO QT**

Platino	Segundo fármaco QT
Cisplatino 75mg/m <sup>2</sup> día 1 O Carboplatino AUC 5-6	Vinorelbina 25-30mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 (escamoso y no escamoso)  Docetaxel 60-75mg/m <sup>2</sup> día 1 (escamoso y no escamoso)  Gemcitabina 1000-1250mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 (escamoso y no escamoso)  Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> (no escamoso)

Carboplatino AUC 5-6

Paclitaxel 175-200mg/m<sup>2</sup> (escamoso y no escamoso)

Se incluyeron 773 pacientes, de los cuales 505 fueron aleatorizados. El análisis se realizó a partir de los pacientes aleatorizados al brazo de nivolumab-QT (NQ) o al de QT, 179 en cada uno de ellos. No se tuvieron en cuenta los pacientes en el periodo de aleatorización al brazo de Nivo- Ipi o QT (140 pacientes). El reclutamiento se realizó entre marzo de 2017 y noviembre de 2019; la base de datos se cerró en octubre de 2021, con un mínimo de 18 meses después del último tratamiento.

Características de los pacientes. La edad mediana fue de 64 años, el 70% eran varones y aproximadamente la mitad eran caucásicos y la mitad asiáticos. Casi el 90% eran fumadores o exfumadores, dos tercios tenían un ECOG de 0, y los tumores escamosos suponían la mitad de los casos. Por estadio, eran Ib el 5%, II el 30% y IIIa casi el 65%. EL PDL1 era negativo en el 43% y, de los positivos, la expresión era 1-49% en el 28% y  $\geq 50\%$  en el 22%.

La cirugía se realizó en el 83,2% de los pacientes del brazo NQ y en el 75,4% de los del brazo QT. La principal razón para no realizarla fue la progresión (42,9 y 45,4% respectivamente) o la aparición de efectos adversos (7,1 y 2,7%). Se retrasó la intervención en 31 pacientes del brazo NQ (6 por efectos adversos y 17 por razones administrativas) y en 24 del brazo QT (9 efectos adversos, 8 por razones administrativas). La duración de la intervención quirúrgica en los pacientes de cada brazo fue 185 y 213 minutos respectivamente y la estancia hospitalaria media de 10 días en ambos. Se realizó lobectomía en el 77,2% de los pacientes (NQ) y 60,7% (QT) y neumonectomía en 16,8 y 25,2% respectivamente. Se requirió una toracotomía (bien de inicio o bien tras un intento de intervención mínimamente invasiva) en el 70,5% de los pacientes del brazo NQ y en 78,6% de QT. La resección completa se obtuvo en el 83,2% de los casos NQ y en el 77,8% de QT.

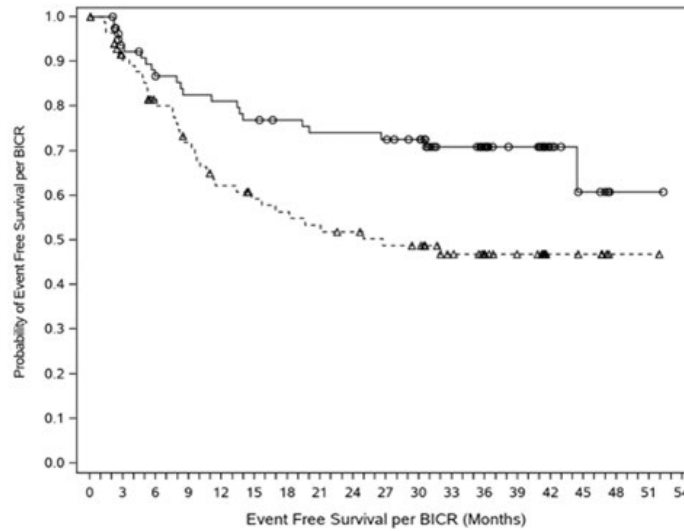
Por protocolo se podía administrar QT adyuvante a criterio del investigador. Recibieron tratamiento adyuvante sistémico el 14,8% de los pacientes NQ y el 25% de los de QT y recibieron Radioterapia postoperatoria 13,1% de los pacientes NQ y 16,5% de QT. Se administró otro tratamiento posterior, tras la aparición de recaída, en el 27,4% de los pacientes NQ y 48,6% de los de QT (tratamiento sistémico en 22,9 y 41,9% respectivamente).

Resultados de eficacia. Respecto de los objetivos primarios, la tasa de RCp fue de 24% en NQ y 2,2% en QT cuando se consideró la población por intención de tratar (ITT) y de 32,1 y 2,3% cuando se consideraron sólo los pacientes en estadio II/IIIa y PDL1 positivo (subgrupo correspondiente a la población de la indicación aprobada). La tasa de RCp en el tumor fue 25,7 y 2,8% respectivamente y en los ganglios 53,6 y 31,3. El segundo objetivo primario, la SLE tuvo un cociente de riesgo (HR) de 0,68 (IC 0,49-0,93) en la población ITT y de 0,49 (IC95%: 0,29-0,83) en la población de la indicación, en ambos casos a favor de NQ (Figura 1).

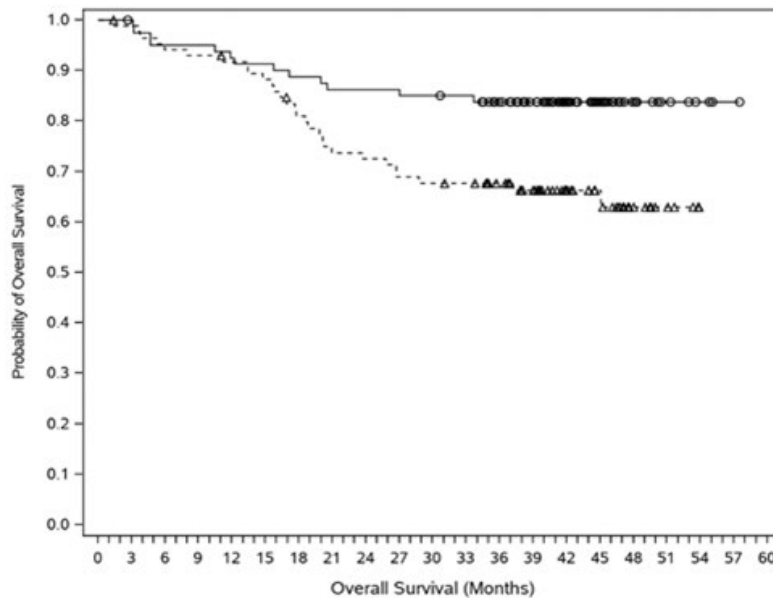
En los objetivos secundarios, la mediana de TTDM no se había alcanzado en ninguno de los brazos y la HR era 0,40 (IC95%: 0,22-0,72) a favor de NQ. La tasa de Rpm fue de 36,9% en NQ y 8,9% en QT. El porcentaje de tumor viable era de 10% (NQ) y 74% (QT) respectivamente.

La mediana de SG tampoco se había alcanzado y con una HR= 0,43 (IC95%: 0,23-0,83) se encontraba próxima a la significación estadística (a 3 años la supervivencia era 77,6% en NQ y 63,8% en QT) (Figura 2).

**Figura 1.** SLE en los brazos NQ y QT en la población con estadio II-IIIa y PDL1 positivo: O: NQ, ▲QT.



**Figura 2.** SG en los brazos NQ y QT en la población estadio II-IIIa y PDL1 positivo: O: NQ, ▲QT.



La mediana de SLE2, objetivo exploratorio, no se había alcanzado en ninguno de los brazos y la HR era 0,64 (95%IC: 0,45-0,91).

En el análisis en función de la expresión de PDL1 la SLE no fue significativa en los tumores con PDL1 negativo (<1%) mientras sí que lo era (HR 0,41) en los positivos (≥1%), alcanzando una HR= 0,24 en los que tenían una expresión ≥50%. Por estadios, la HR de SLE fue 0,91 en estadios Ib/II y 0,56 en IIIa. Por sexo, el beneficio existía tanto en varones (HR= 0,67) como en mujeres (HR= 0,47)

## Seguridad

Para el análisis de seguridad se han incluido todos los pacientes tratados que recibieron al menos una dosis de tratamiento (352 en total, 176 por brazo).

Los que completaron el tratamiento fueron 165 (93,8%) en el brazo NQ y 149 (84,7%) en QT. Las razones fundamentales para no completarlo fueron los efectos adversos (10 y 12 pacientes respectivamente) y la petición del paciente o retirada del consentimiento (0 y 9 pacientes). En el brazo NQ, 93,2% de los pacientes recibieron 3 dosis de nivolumab, 70,6% las 3 dosis de Carboplatino y 84,6% las 3 dosis de Cisplatino. Respecto del segundo fármaco, esta cifra varió entre el 72,3 (Gemcitabina) y el 92,8% (pemetrexed).

Hubo reducciones de dosis y retrasos en ambos brazos:

- NQ: Retrasos (por paciente): Nivolumab 25,0%, Carboplatino 13,7%, Cisplatino 22,8%. Reducciones: Carboplatino 21,6%, Cisplatino 10,3% (no permitidas para nivolumab).
- QT: Retrasos (por paciente): Carboplatino 16,7%, Cisplatino 30,8%. Reducciones: Carboplatino 31,0%, Cisplatino 11,9%.

Se produjeron 44 muertes en el brazo NQ y 66 en el QT. La mayor parte (29 y 53 respectivamente) fueron por progresión del tumor. Por toxicidad fueron 0 en NQ y 3 en QT (15 y 10 muertes respectivamente fueron por otras razones o se desconocía la causa). La Tabla 1 del anexo recoge los principales efectos adversos y los efectos graves (SAE). Hay que tener en cuenta que los tratamientos de QT que se podían administrar en ambos brazos eran diferentes y ello puede introducir algunas diferencias en la toxicidad observada.

Se produjo un retraso en la cirugía en 6 pacientes en el brazo NQ y 9 en el brazo QT. Se canceló la intervención por efectos adversos en 2 pacientes NQ y uno QT.

Las complicaciones quirúrgicas fueron semejantes en ambos brazos, tanto en términos de efectos adversos (41,6% NQ y 46,7% QT) como efectos adversos graves (neumonía, tromboembolismo pulmonar, fístula o infección de la herida quirúrgica) que fueron 11,4 y 10,4%. La única diferencia significativa fue el dolor postoperatorio, menor con NQ (7,4 frente a 15,6%).

Las alteraciones analíticas detectadas fueron normalmente grado 1-2. En los grados 3-4 no hubo diferencias, salvo la neutropenia que fue mayor en QT (21,8 y 26,6%).

## Valoración del beneficio clínico

La adición de nivolumab a la QT convencional ha demostrado en este ensayo, como tratamiento neoadyuvante, mejorar los objetivos asociados a beneficio clínico, hasta el momento en términos de tasa de RCp y de SLE. El seguimiento de SG es todavía prematuro si bien muestra una tendencia favorable (sin alcanzar significación estadística) en los análisis interinos. Se deberá presentar un análisis final detallado de SG en 2025.

La adición de este tratamiento de inmunoterapia no compromete la realización de la cirugía (de hecho, el porcentaje de pacientes que se operaron fue mayor y se redujo la necesidad de recurrir a una neumonectomía) y los efectos adversos recogidos son los esperables a partir de la experiencia con inmunoterapia en CPNM avanzado.

El CPNM, incluso en estadios precoces que pueden ser resecaados, presenta un alto riesgo de recaída y la supervivencia a 5 años es limitada. Se ha intentado mejorar estos resultados con la utilización de QT de inducción, o neoadyuvante, previa a la cirugía del cáncer de pulmón, aunque ha conseguido un beneficio escaso. En este ensayo, sin embargo, la adición de nivolumab a la QT convencional consigue mejorar de forma clara los objetivos fundamentales del estudio.

La combinación de nivolumab y quimioterapia para el tratamiento de inducción en el CPNM cuenta con aprobación de la FDA desde marzo de 2022 y de la EMA desde junio de 2023. La clasificación del beneficio en la escala de ESMO para un tratamiento con intención de incrementar la tasa de curaciones, como es este, ha sido “A” (11). NCCN recomienda considerar el esquema de nivolumab-QT neoadyuvante para pacientes con tumores mayores de 4 cm o con afectación ganglionar, resecables y sin contraindicación para el uso de inmunoterapia. NICE (12) recomienda también el uso de la combinación de nivolumab y QT como opción de tratamiento neoadyuvante para pacientes adultos con CPNM resecable,  $\geq 4$ cm o con ganglios positivos.

## Discusión

En los estadios precoces del CPNM la cirugía depende de la resecabilidad del tumor y la operabilidad del paciente. El tratamiento habitual en estos casos ha sido la QT adyuvante tras la cirugía en estadios II y IIIA si bien en la actualidad se añade la inmunoterapia (atezolizumab, pembrolizumab) que también ha demostrado beneficio. En el estadio IIIa se puede administrar también QT de inducción antes de la cirugía.

En este estudio Fase 3, abierto y aleatorizado se ha analizado la adición de nivolumab a varios esquemas de QT basada en platino para el tratamiento de CPNM estadios Ib a IIIa. El estudio inicial comparaba la combinación Nivo-Ipi frente a QT. Esta combinación no pareció apropiada para un tratamiento neoadyuvante y, además, la aparición de los resultados de un ensayo español (NADIM) apoyaron el valor de NQ en esta indicación (13). Existe un ensayo Fase 2 aleatorizado de 86 pacientes en estadio IIIa-IIIb que comparó también NQ frente a QT y en el que se obtuvo una tasa de RPC del 37% y la cirugía se realizó en el 93% de los pacientes de NQ (en QT, fueron 7% y 69%). La SLE a 24 meses fue 67,2 y 40,9%, también muy favorable al grupo experimental.

El ensayo CheckMate 816 es un estudio bien diseñado, en el que la falta de doble ciego se compensó con la existencia de comités independientes para el análisis de los objetivos primarios, RPC y SLE. Los criterios de inclusión y exclusión son los habituales. El único aspecto a destacar es que el tumor debía ser considerado resecable “a priori” lo que puede introducir un sesgo dependiendo del equipo multidisciplinar y el cirujano.

Otro aspecto que dificulta el análisis de los resultados es que cuando se inició el ensayo estaba vigente la 7ª clasificación TNM de la IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) (que se utilizó a todo lo largo del ensayo, incluyendo el análisis) y, sin embargo, durante su desarrollo se adaptó la 8ª versión (14). En la práctica, las diferencias implican que en la clasificación utilizada en el ensayo el estadio Ib incluía tumores de 3 a 5cm sin afectación ganglionar mientras que en la actual ese estadio incluye sólo tumores entre 3 y 4 cm. Por otro lado, el estadio IIIa era muy amplio (tumores T1-2N2, tumores T3N1-2 y tumores T4N0-1) mientras que en la actualidad los tumores T3-4N2 son considerados estadio IIIb. El estudio de extensión requerido antes de la inclusión es el que se realiza en la práctica para evaluar a los pacientes candidatos a cirugía.

Era necesario disponer de tejido para el análisis de PDL1, aunque este resultado no era una limitación y los pacientes se incluyeron independientemente de la expresión de PDL1 en el tumor. Los tumores con alteraciones conocidas en EGFR o ALK fueron excluidos, pero estas determinaciones no eran obligatorias. La estratificación no tuvo en cuenta el tipo histológico, pero ambos brazos estaban equilibrados en este punto.

El esquema de QT era determinado por el investigador, dentro de las opciones aceptadas, que son habituales en el tratamiento de inducción. Sin embargo, dado que la elección era post-aleatorización y dependía de múltiples factores (tipo histológico, preferencia del investigador, tolerancia previsible al platino) puede haber introducido algunos sesgos. También había diferencias en los esquemas de tratamiento que se podían utilizar en cada uno de los brazos, fundamentalmente los esquemas con vinorelbina y docetaxel no se admitieron en el brazo NQ por ausencia de datos de seguridad con nivolumab. La administración de 3 ciclos, como en el ensayo, es la práctica más extendida en esta situación.

Hay que destacar que se realizaron cambios significativos en el diseño estadístico del estudio de acuerdo a las sucesivas modificaciones que se introdujeron (abandono del brazo Nivo-Ipi, adición de NQ, nuevo cálculo del tamaño muestral, varios análisis intermedios), si bien finalmente se han considerado aceptables. La población inicial fue de 773 pacientes de los que 505 fueron aleatorizados a recibir tratamiento neoadyuvante. El análisis de eficacia se ha realizado en los brazos NQ y QT incluidos de forma simultánea, lo que representa 179 pacientes incluidos y 176 pacientes tratados en cada uno de esos brazos, que están bien equilibrados. NO se analizaron 147 pacientes (113 aleatorizados a Nivo-Ipi y 34 a QT en la primera parte del ensayo). La gran mayoría de los pacientes en ambos brazos completó el tratamiento previsto.

Inicialmente se consideró Rpm como el objetivo primario y posteriormente se cambió por la combinación de SLE y RPc. Hasta ahora, las respuestas patológicas no habían sido un objetivo validado en el CPNM a diferencia de otros tumores, entre otras cosas por su baja frecuencia con los tratamientos de QT convencionales, pero sí que se recomienda su utilización en ensayos clínicos porque presenta una elevada correlación, especialmente, con SLE (15, 16).

Los resultados se presentan a partir de un análisis intermedio planificado con anterioridad y los objetivos primarios mostraron diferencias favorables al brazo NQ en la población de la indicación aprobada: en RPc 32,1 y 2,3%, una diferencia de 29,8%; SLE con medianas No alcanzada y 26,7meses, HR 0,49. Los objetivos secundarios también fueron favorables a la combinación: TTDM 36,9 y 8,9%. No Alcanzada y 26,7meses respectivamente (HR 0,53), Rpm 36,9 y 8,9%. La SG muestra una tendencia también favorable el brazo NQ aunque su seguimiento es todavía inmaduro (HR 0,43).

El estudio es, no obstante, relativamente pequeño, si bien el tamaño muestral se consideró aceptable, y ha incluido una población heterogénea incluyendo pacientes que habitualmente no son candidatos a tratamiento de inducción. Los datos del brazo control, tanto en respuestas como en evolución son congruentes con lo publicado para una población de pacientes mayoritariamente estadio IIIa.

El beneficio del tratamiento NQ era claro en el estadio IIIa (HR de SLE: 0,54) mientras que en el Ib/II era menos evidente (HR 0,87). Como los pacientes Ib eran sólo 18 y existían dudas en el beneficio de este subgrupo se eliminaron de la aprobación. Además, hasta ahora no se recomienda tratamiento de inducción en estos pacientes ya que la mayoría son resecables de inicio y añadir este tratamiento (con la toxicidad que supone y el riesgo de retraso de la cirugía) no se consideró justificado.

Respecto de la expresión de PDL1, en todos los aspectos los resultados fueron más favorables a los pacientes con PDL1 positivo ( $\geq 1\%$ ), tanto en RPc (32,6 frente a 16,7%) como SLE (HR 0,41 y 0,85).

A partir de los datos del ensayo la aprobación se ha limitado a los pacientes con alto riesgo de recaída (excluyendo así el estadio Ib) y en los que se encontró beneficio del tratamiento inmunoterápico (los pacientes con tumores PDL1 positivos  $\geq 1\%$  que supusieron prácticamente la mitad de los incluidos). Se proporcionan datos específicos en esta población a la que se aplica la aprobación que son los que se recogen más arriba en la descripción de la eficacia del tratamiento. Los pacientes incluidos en la aprobación pueden suponer en torno a un 20% de los casos de CPNM.

El porcentaje de pacientes en estadio IIIa, casi dos tercios, fue mayor del esperado inicialmente, pero encaja con las recomendaciones de las guías para el tratamiento de inducción. La QT adyuvante estaba también permitida por el protocolo y se administró en una minoría de pacientes, aunque con algunos desequilibrios (mayor porcentaje en el brazo QT) que no se consideraron relevantes. La HR en función de la administración de QT adyuvante fue también favorable a NQ (HR= 0,65). Los tratamientos posteriores (incluyendo tratamientos con inmunoterapia) también fueron más frecuentes en el brazo QT, lo que está relacionado con un mayor número de recaídas en este brazo.



Otro posible sesgo es que algunos pacientes EGFR o ALK positivos pudieron ser incluidos inicialmente ya que su determinación no era necesaria inicialmente. Posteriormente se incluyó una enmienda que obligaba a su determinación en Asia (zona de máxima incidencia).

El seguimiento mínimo para los objetivos primarios es de 21 meses con una mediana de 29,5 meses. La diferencia en tasa de RCp es muy significativa a favor de NQ (24,0 frente a 2,2%, una diferencia de un 21,8%). Las diferencias en SLE también son muy favorables a este brazo, aunque el seguimiento es insuficiente y un alto porcentaje de casos siguen aún censurados. Un análisis sin censurar los pacientes a iniciar un tratamiento posterior fue consistente y mantuvo estas diferencias (31,7 y 18,9 meses, HR 0,63).

Está pendiente un estudio posautorización para caracterizar mejor la eficacia de nivolumab en estos pacientes, que incluirá un análisis final de SG del ensayo Fase 3. antes del 30 de junio de 2025

Por lo que se refiere a la seguridad, la adición de 3 dosis de nivolumab a QT en este estudio no ha producido efectos adversos inesperados. No ha habido diferencias entre los brazos en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis, interrupciones de tratamiento u omisiones de dosis. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos brazos, salvo porque NQ aumentó la fatiga (16,5 frente a 12,5%) y el rash cutáneo (13,6 y 2,8% respectivamente). Los SAE sí que aumentaron en el brazo NQ, pero los que alcanzaron grados 3-4 fueron similares, a excepción de los trastornos vasculares (3,4 y 1,1%) y no hubo diferencias cuando se analizaron los relacionados con los fármacos. Es razonable considerar que la adición de un tratamiento aumente los efectos adversos, pero es aceptable puesto que no aumentan los efectos graves.

El aumento de efectos adversos sí que tuvo relación con el platino administrado y fue mayor con carboplatino, fundamentalmente por los efectos hematológicos, pero no se incrementó por la adición de nivolumab. No hubo diferencias significativas por edad, sexo, raza ni región del mundo y tampoco impactó negativamente en la calidad de vida

Quizá es más importante tener en cuenta que tampoco ha comprometido la posibilidad de realizar la cirugía, que es el tratamiento más importante en estos estadios para conseguir la curación de los pacientes. De hecho, se produjeron menos retrasos en la intervención por efectos adversos y las cancelaciones fueron similares en ambos brazos. Tampoco hubo diferencias en la duración de la cirugía ni en la estancia hospitalaria. Sí que hubo un incremento en las muertes tras la cirugía en NQ (3,4 frente a 1,5%) aunque fueron por procesos esperables tras una cirugía torácica mayor.

El protocolo permitía la administración de QT adyuvante, que es una práctica habitual. Hubo más pacientes del brazo QT que la recibieron lo que supone un cierto desequilibrio, pero inevitable en un ensayo abierto. El mayor número de muertes en el brazo de QT, ha sido debido a un mayor porcentaje de progresiones.

Por último, mencionar que existen ya datos publicados de otros inhibidores PD1/PDL1 que incluyen el tratamiento de inducción asociado a QT en pacientes con CPNM candidatos a cirugía y que han mostrado también resultados favorables, de magnitud comparable al ensayo que avala esta indicación (17).

## Conclusión

El ensayo CheckMate 816 muestra que la adición de nivolumab a quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante en los pacientes con CPNM localizado y reseccable mejora los resultados en términos de tasa de RCp y de SLE. Se encuentra pendiente de un análisis final del impacto de la combinación NQ en SG.

La indicación se limita a los pacientes que presenta un mayor riesgo de recaída lo que se refiere a pacientes con tumores estadio II y IIIa como los incluidos en el estudio. Teniendo en cuenta la clasificación TNM actual los tumores

T3N2, incluidos en el estadio IIIb, también serían candidatos a este tratamiento ya que en la anterior clasificación se incluían como IIIa.

También se limita a los tumores con expresión de PDL1 en al menos un 1% de las células del tumor ya que en los tumores PDL1 negativos el beneficio no alcanzó significación estadística. En estos pacientes, nivolumab no aumenta la toxicidad ni compromete la cirugía.

El perfil de seguridad es el esperado, con una tasa de efectos adversos similar en ambos brazos, salvo porque NQ aumentó la fatiga y el rash cutáneo. Es razonable considerar que la adición de un tratamiento aumente los efectos adversos, pero es aceptable puesto que no aumentan los efectos graves.

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino, 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 posiciona como una opción de tratamiento con mejoras en la tasa de RPC y SLE respecto a solo la quimioterapia basada en platino.

La indicación no obliga a la determinación previa de EGFR y ALK en estos tumores, aunque, como sucede ya en la práctica habitual, resulte recomendable su determinación.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Ángel Artal.** Servicio de Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet

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 de las alternativas, 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 Cáncer de Pulmón (GECp), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPc), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Efectos adversos en los brazos de tratamiento.

SAE	NQ		QT	
	Todos (%)	Grados 3-4 (%)	Todos (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Total</b>	17	10,8	13,6	9,7
<b>Relacionados con los fármacos</b>	11,9	8,5	10,2	8,0
<b>Produjeron la interrupción del tratamiento</b>	10,2	5,7	9,7	3,4
<b>Efectos adversos</b>				
<b>Todos</b>	93,8	43,3	98,3	44,9
<b>Náuseas</b>	38,1	0,6	45,5	2,1
<b>Estreñimiento</b>	33,5	0	32,4	1,1
<b>Anemia</b>	29,0	4,0	27,8	5,1
<b>Anorexia</b>	21,0	1,1	21,6	10,8
<b>Neutropenia</b>	14,8	7,4	21,6	10,8
<b>Endocrinológicos (*)</b>	6,3	0	0	0
<b>Gastrointestinal</b>	9,1	0,6	14,2	2,3
<b>Hepático</b>	9,1	1,1	13,1	2,3
<b>Pulmonar</b>	1,1	0	0	0
<b>Renal</b>	9,7	0,6	11,9	0,6
<b>Cutáneo</b>	24,4	2,3	11,4	0,6
<b>Reacciones de hipersensibilidad/infusionales</b>	6,8	2,3	3,4	1,1

SAE: Efectos adversos graves. (\*): hipofisitis 1 caso, insuficiencia adrenal 2 casos, alt. Tiroides 12 casos, diabetes 2 casos.

**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT (Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (nº pac)*	Tratamiento control N (nº pac)*	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p
<b>Resultado principal</b> Respuesta patológica completa	179 (100%)	179 (100%)	21,6% (IC95: 13,0% a 30,3%)	P<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés</b> Respuesta Patológica mayor	179 (100%)	179 (100%)	27,9% (IC95 : 19,6% a 36,1%)	P

(\* Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

(\*\*\*) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05

(\*\*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera

**Tabla 3.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Resultado principal, probabilidades acumuladas	Tratamiento estudiado N (nº pac)	Tratamiento control N (nº pac)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Breve descripción variable <b>SLE</b>	179n (%)	179n (%)	0,68 (IC95 0,49 a 0,93)	p	X (IC95 x a x)
<b>Mediana del tiempo de supervivencia</b>	No alcanzada	21,06 meses	x meses		---

(\*) (\*) Probabilidades acumuladas. (\*\*) Indicar si hay datos de medias

## Referencias

1. El cáncer en cifras. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacomSEOM>
2. 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):1-9.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, 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 Thoracic Oncol.* 2016;11(1):39-51.
4. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1462-74.
5. Non-small-Cell Lung cancer guidelines. NCCN. [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
6. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267-77.
7. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Surgery versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138-3145.
8. Felip E, Altorki N, Zhou C, Czoszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. 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; 398:1344-1357.
9. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;(10):1274-1286.
10. 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.
11. ESMO-MCBS for Solid Tumours Scorecards. Médica [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-340-1>
12. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA876]. [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA876/chapter/1-Recommendations>
13. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-1422
14. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
15. IASLC. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15:709-740.
16. Hines JG, Cameron RB, Esposito A, et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *J Thorac Oncol* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.010>
17. 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.