



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

PAUTADO PULMÓN 2024

DÍA 2

26/07/2024

DR MAURICIO CUELLO
DRA CLARA RODRIGUEZ
DR MATHÍAS JELDRES
DR JAVIER D'ANGELO // DRA PAULA ALVAREZ // DRA ALEJANDRA PEÑA

NOTA DE CONFIDENCIALIDAD

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido.

Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

- **El Servicio de Oncología Clínica** recibe apoyos económicos para su funcionamiento y mantenimiento de Laboratorios Astrazeneca y Roche

Mauricio Cuello:

- Recibió pagos por concepto de advisory y exposiciones de Roche y Bristol Myers Squibb (Nolver)
- Participa en programas de acceso expandido de productos de Roche
- Es IP de proyectos con financiación de Roche, Cibeles, y Astra Zeneca. Estos fondos son dirigidos al GOCUR

• **Clara Rodríguez:**

- Recibió pagos por concepto de advisory y exposiciones de Roche y Bristol Myers Squibb (Nolver)
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Roche y Cibeles
- Participa en proyectos con financiación de Roche. Estos fondos son dirigidos al GOCUR

Mathias Jeldres:

- Recibió pagos por concepto de advisory de Bristol Myers Squibb (Adium).
- Recibió pagos por exposiciones de Roche.
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Roche, Cibeles y Adium.

Javier D'Angelo, Joaquín Manzanares, Luciana García, Alejandra Peña, y Paula Alvarez: declaran no tener conflictos de interés.

AGENDA

DIA 1:

- Flaura 2
- Mariposa
- Mariposa 2
- Papillon
- Actualización de Crown

• DIA 2:

- Checkmate 77T
- Aegian
- Adriatic
- Actualización Keynote 671 y CheckMate 816

DIA 3:

- Alina
- Laura
- Libreto

AGENDA

Estudios Día 2:

- ADRIATIC: Durvalumab vs placebo tratamiento consolidación en CPCP - estadio limitado
- AEGEAN: Durvalumab perioperatorio en CPNCP resecable
- CHECKMATE 77T: Nivolumab perioperatorio en CPNCP resecable

-Actualizaciones:

- Keynote 671 Pembrolizumab perioperatorio en CPNCP resecable
- CheckMate 816 Nivolumab neoadyuvante en CPNCP resecable

ADRIATIC: durvalumab as consolidation treatment for patients with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC)

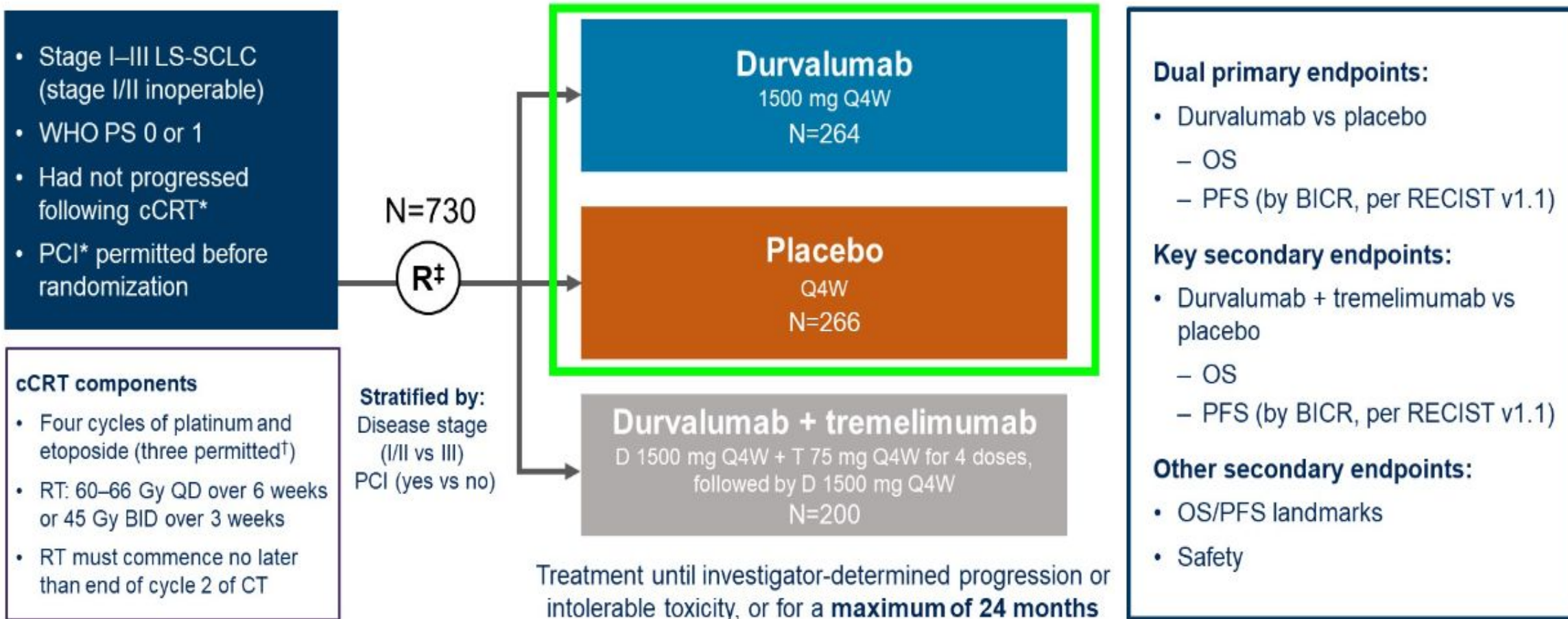
David R. Spigel, Ying Cheng, Byoung Chul Cho, Konstantin Laktionov, Jian Fang, Yuanbin Chen, Yoshitaka Zenke, Ki Hyeong Lee, Qiming Wang, Alejandro Navarro, Reyes Bernabe, Eva Buchmeier, John Wen-Cheng Chang, Isamu Okamoto, Sema Sezgin Goksu, Andrzej Badzio, Bethany Gill, Hema Gowda, Haiyi Jiang, Suresh Senan

INTRODUCCIÓN

- Sin grandes avances en el tratamiento sistémico del CBCP en los últimos años
- El S.O.C actual en los estadios limitados es la QTRT con una mediana de SG de 25-30 meses y una SG a los 5 años de 29-24%
- Durvalumab demostró actividad en el CBPCP metastásico y como tratamiento de consolidación post QTRT en CBPNCP

ADRIATIC study design

Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study (NCT03703297)



*cCRT and PCI treatment, if received per local standard of care, must have been completed within 1–42 days prior to randomization.

[†]If disease control was achieved and no additional benefit was expected with an additional cycle of chemotherapy, in the opinion of the investigator.

[‡]The first 600 patients were randomized in a 1:1:1 ratio to the 3 treatment arms; subsequent patients were randomized 1:1 to either durvalumab or placebo.

Baseline characteristics

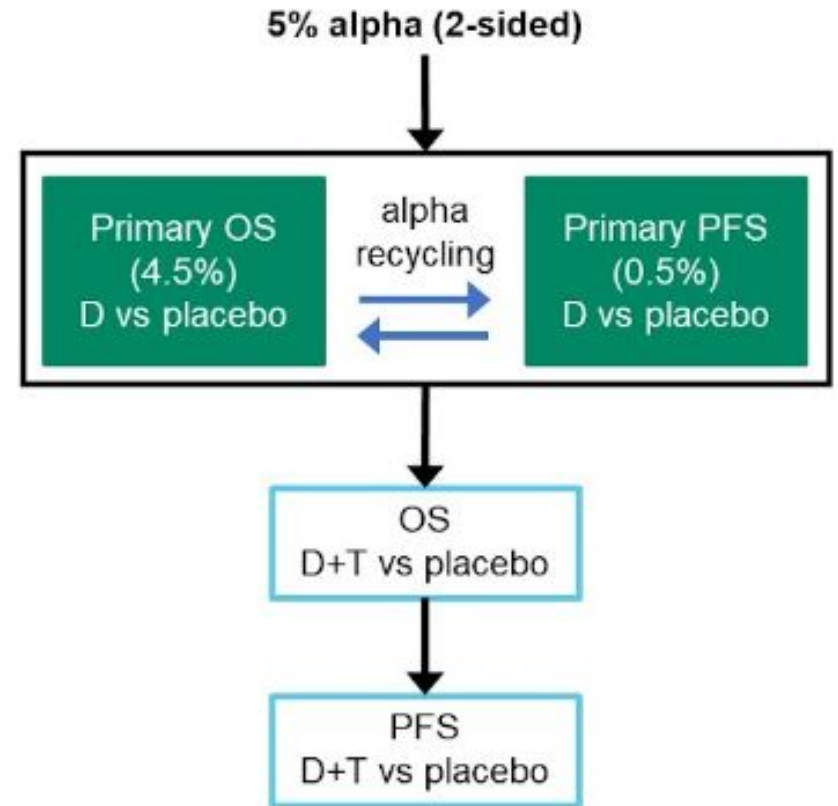
		Durvalumab (n=264)	Placebo (n=266)
Age, years	Median (range)	<u>62.0 (28–84)</u>	<u>62.0 (28–79)</u>
Sex, %	<u>Male / Female</u>	67.4 / 32.6	70.7 / 29.3
Race, %	White / Asian / Other	49.2 / <u>49.6</u> / 1.1	<u>51.5</u> / 45.5 / 3.0
WHO performance status, %	0 / 1	<u>50.0 / 50.0</u>	47.4 / <u>52.6</u>
Smoking status, %	Current / <u>Former</u> / Never	23.9 / 67.4 / 8.7	20.7 / <u>69.5</u> / 9.8
AJCC disease stage at diagnosis, %	<u>I / II / III</u>	3.0 / 9.5 / 87.5	4.1 / 8.6 / 87.2
Prior chemotherapy regimen, %*	<u>Cisplatin-etoposide</u> / Carboplatin-etoposide	65.5 / 34.5	66.9 / 33.1
Prior radiation schedule, %	<u>Once daily</u> / Twice daily	73.9 / 26.1	70.3 / 29.7
Best response to prior cCRT, %	CR / <u>PR</u> / SD	11.7 / 72.3 / 15.9	12.8 / 75.2 / 12.0
Prior PCI, %	<u>Yes</u> / No	53.8 / 46.2	53.8 / 46.2

*Based on the first cycle of chemotherapy.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

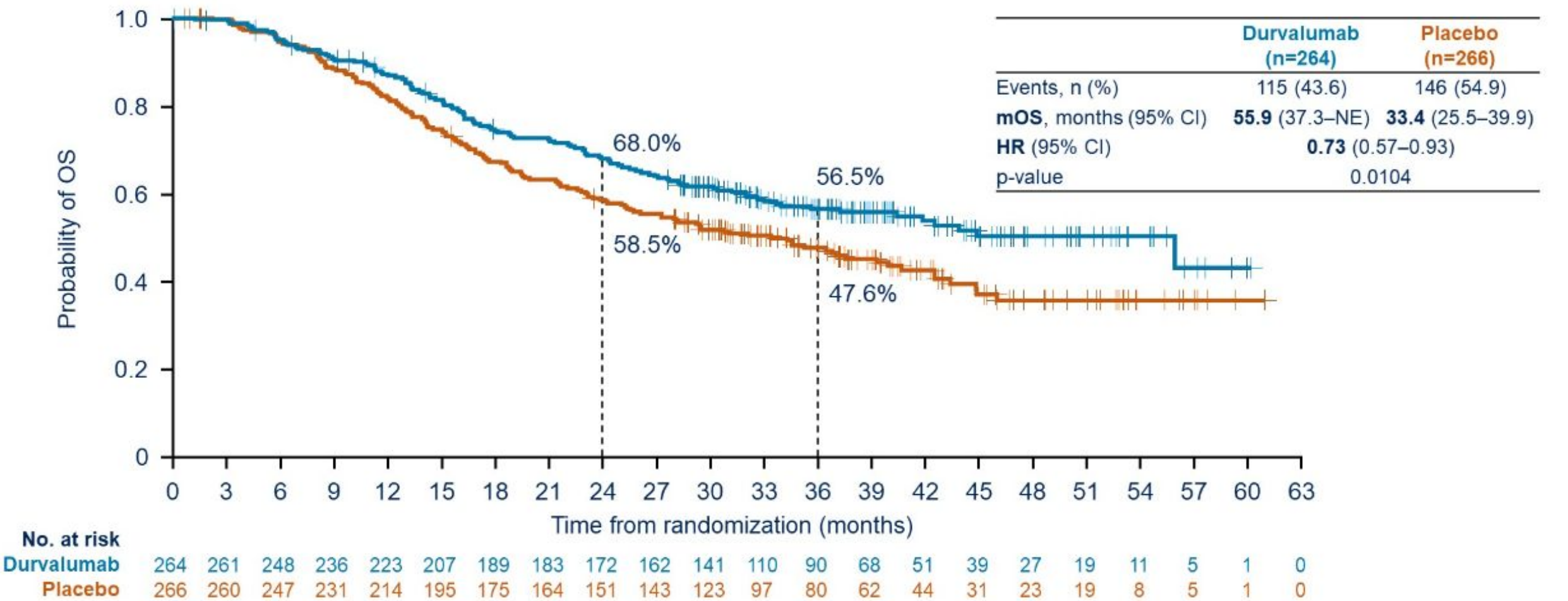
- Primer análisis interino planificado luego de 308 eventos de SLP (58.8% madurez)
 - A este momento se esperan ademas aprox 242 eventos de SG (46.2% madurez)
- El brazo D + T permanece ciego hasta el próximo análisis

Multiple testing procedure framework*



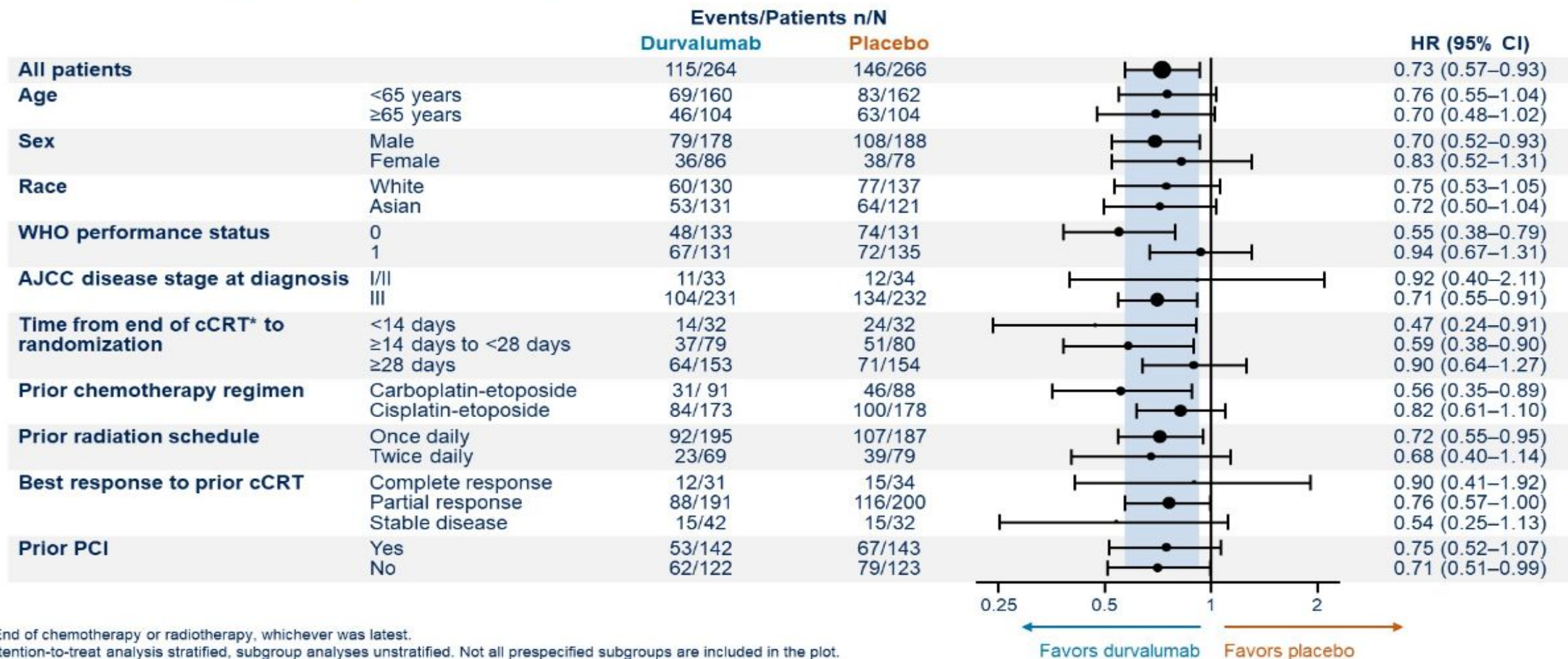
Overall survival (dual primary endpoint)

- Median duration of follow up in censored patients: 37.2 months (range 0.1–60.9)



OS was analyzed using a stratified log-rank test adjusted for receipt of PCI (yes vs no). The significance level for testing OS at this interim analysis was 0.01679 (2-sided) at the overall 4.5% level, allowing for strong alpha control across interim and final analysis timepoints.

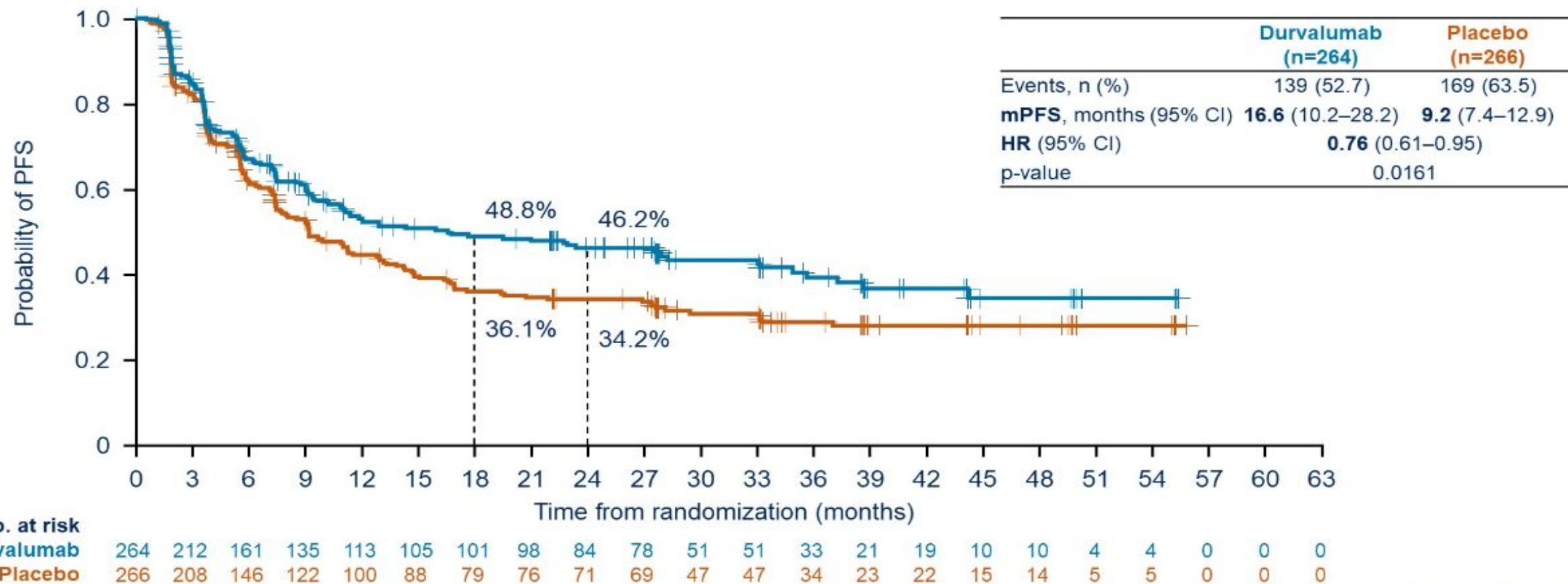
OS subgroup analysis



*End of chemotherapy or radiotherapy, whichever was latest.
 Intention-to-treat analysis stratified, subgroup analyses unstratified. Not all prespecified subgroups are included in the plot.
 Size of circle is proportional to number of events across both arms.

Progression-free survival* (dual primary endpoint)

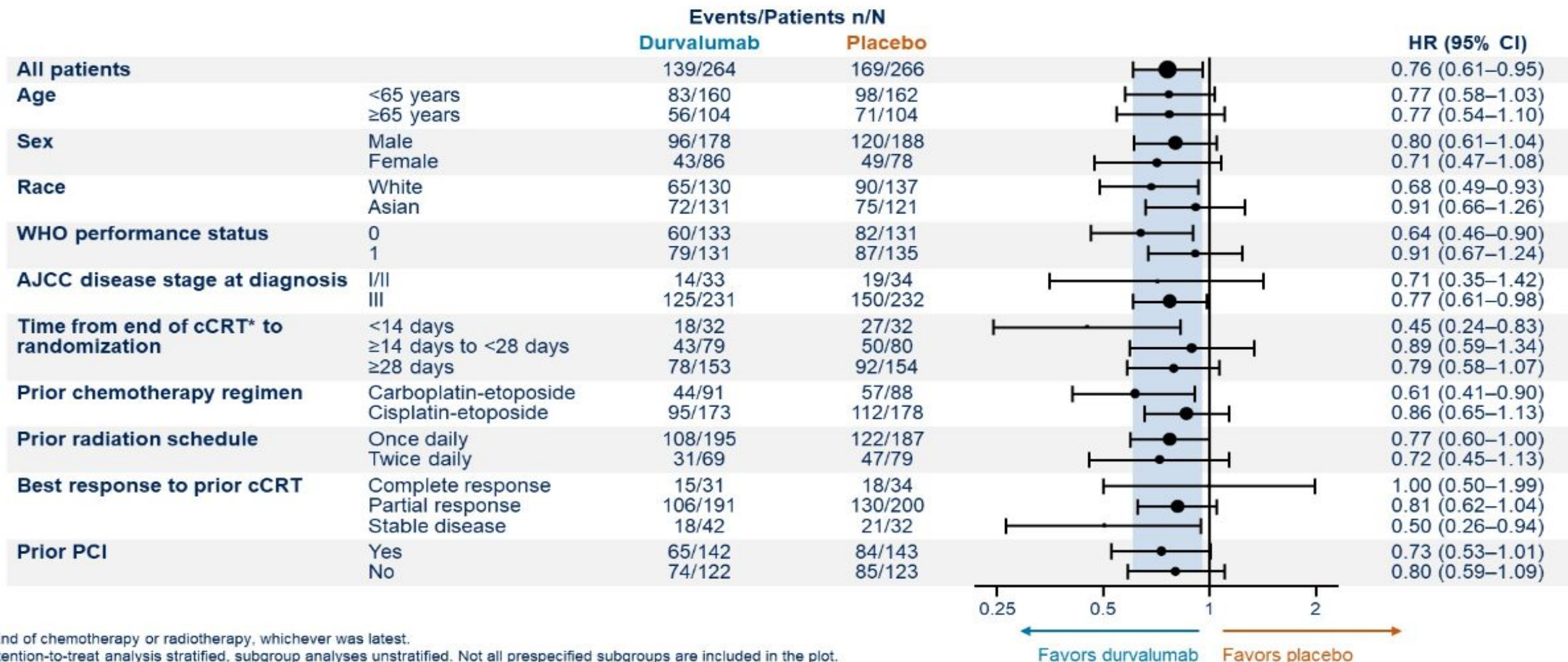
- Median duration of follow up in censored patients: 27.6 months (range 0.0–55.8)



PFS was analyzed using a stratified log-rank test adjusted for disease stage (I/II vs III) and receipt of PCI (yes vs no). The significance level for testing PFS at this interim analysis was 0.00184 (2-sided) at the 0.5% level, and 0.02805 (2-sided) at the overall 5% level. Statistical significance for PFS was achieved through the recycling multiple testing procedure framework and testing at the 5% (2-sided) alpha level (adjusted for an interim and final analysis).

*By BICR per RECIST v1.1.

PFS subgroup analysis



*End of chemotherapy or radiotherapy, whichever was latest.

Intention-to-treat analysis stratified, subgroup analyses unstratified. Not all prespecified subgroups are included in the plot.

Size of circle is proportional to number of events across both arms.

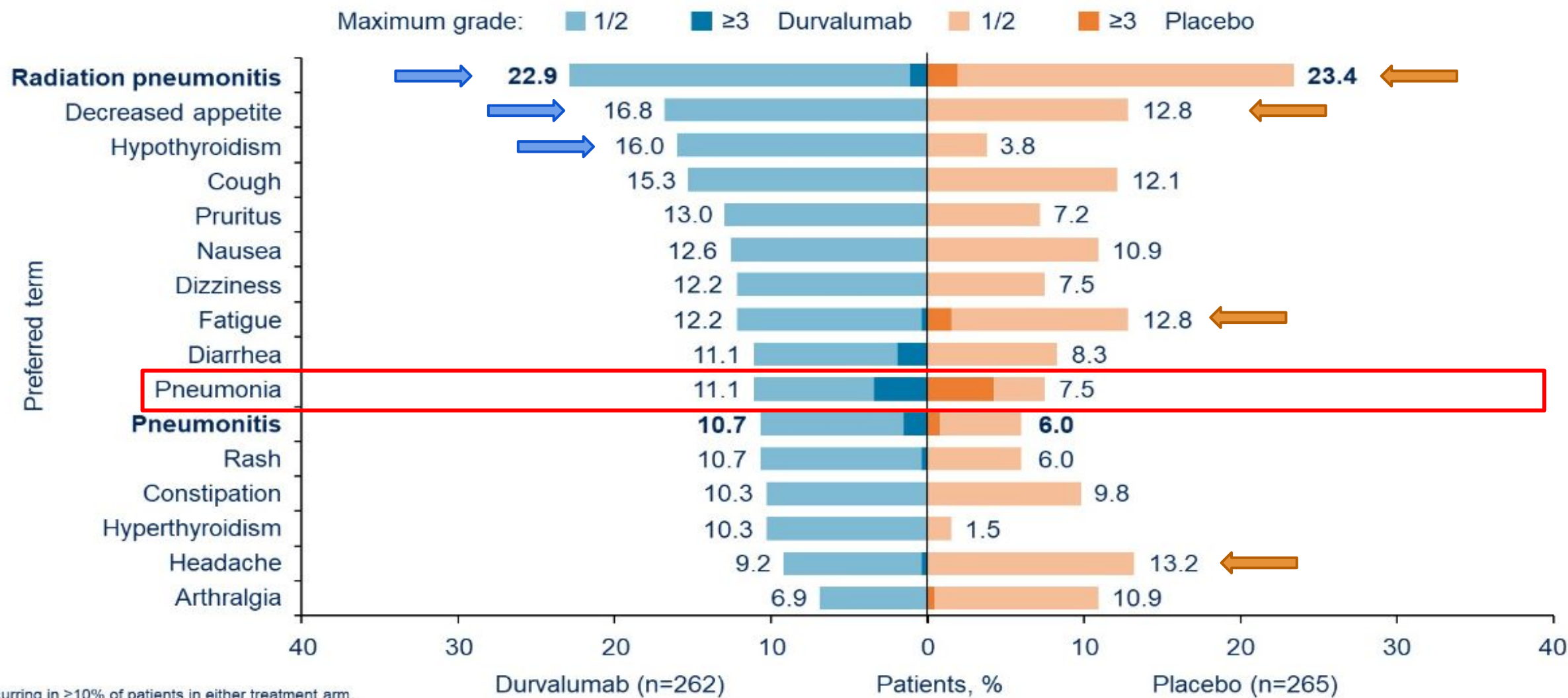
Exposure and safety summary

		Durvalumab (n=262)	Placebo (n=265)
Number of durvalumab or placebo doses	Median (range)	9.0 (1–26)	9.0 (1–26)
	Mean (standard deviation)	12.9 (9.6)	11.8 (9.2)
Any-grade all-cause AEs, n (%)		247 (94.3)	234 (88.3)
Maximum grade 3/4 AEs		64 (24.4)	64 (24.2)
Serious AEs		78 (29.8)	64 (24.2)
AEs leading to treatment discontinuation		43 (16.4)	28 (10.6)
AEs leading to death		7 (2.7)	5 (1.9)
Treatment-related* AEs leading to death		2 (0.8) [‡]	0
Any-grade immune-mediated AEs [†]		84 (32.1)	27 (10.2)
Maximum grade 3/4 immune-mediated AEs		14 (5.3)	4 (1.5)

Includes AEs with an onset date following first dose of study treatment, or pre-treatment AEs that increased in severity following first dose of study treatment, through to 90 days after last dose or until start of the first subsequent systemic anticancer therapy (whichever occurred first).

*Assessed by investigator. [†]Defined as an AE of special interest (excluding infusion related/hypersensitivity/anaphylactic reaction) that is consistent with an immune-mediated mechanism that required treatment with systemic corticosteroids, other immunosuppressants, or endocrine therapy. [‡]Causes of death were encephalopathy and pneumonitis.

Most frequent AEs*



*Occurring in ≥10% of patients in either treatment arm.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- **Durvalumab por 2 años como tratamiento de consolidación luego de la QTRT en CPCP demostró un aumento clínico y estadísticamente significativo en SG y SLP**
 - SGm de 55.9 vs 33.4 meses (HR 0.73 IC95% 0.57-0.93 p= 0.0104)
 - SLPm 16.6 vs 9.2 meses (HR 0.76 IC95% 0.61-0.95 p=0.0161)
- Estos beneficios fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados
- El tratamiento fue bien tolerado con un perfil de seguridad similar al ya conocido como monoterapia en CPNCP

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

En ASCO 2024 se presentaron los resultados preliminares del estudio ADRIATIC. Estudio fase III, randomizado, que evaluó el uso de durvalumab +/- tremelimumab como terapia de consolidación en pacientes con CPCP estadio localizado, que no progresaron luego de 3 o 4 ciclos de quimiorradioterapia (en base a platino-etopósido y recibieron un total de 60Gy de RT). Se randomizaron dentro de los 42 días de haber finalizado el tratamiento, 730 pacientes, 1:1:1, a recibir durvalumab 1500 mg cada 28 días, durvalumab 1500mg + tremelimumab 75mg c/28 días x 4 ciclos seguido de una fase de mantenimiento con durvalumab 1500 mg c/28 días, o placebo cada 28 días, todos hasta progresión o intolerancia por un total de 2 años. Los co objetivos primarios fueron la SG y la SLP, el testeo de PDL1 no era requerido. En esta primera comunicación se presentaron los datos del brazo durvalumab vs placebo. Con un seguimiento mediano de 37.2 meses se presentaron los datos del primer análisis interino, la SGm fue de 55.9 vs 33.4 meses, con una SG a 2 y 3 años de 68 vs 58.5% y 56.5 vs 47.6% respectivamente (HR 0.73 IC95% 0.57-0.93 p= 0.0104) y la SLPm de 16.6 vs 9.2 meses con una SLP a 18 meses de 48.8 vs 36.1% y a 24 meses de 46.2 vs 34.2% ((HR 0.76 IC95% 0.61-0.95 p=0.0161). Los EA G3 o mas, fueron similares en ambos grupos 24.4 vs 24.2% con dos AE relacionados al tratamiento, que llevaron a la muerte en el grupo de durvalumab (encefalopatía y pneumonitis). (Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 17_suppl June 2024).

Si bien aguardamos la publicación del estudio, dada la magnitud del beneficio consideramos como la mejor opción terapéutica en este escenario para pacientes sin contraindicaciones para el mismo.

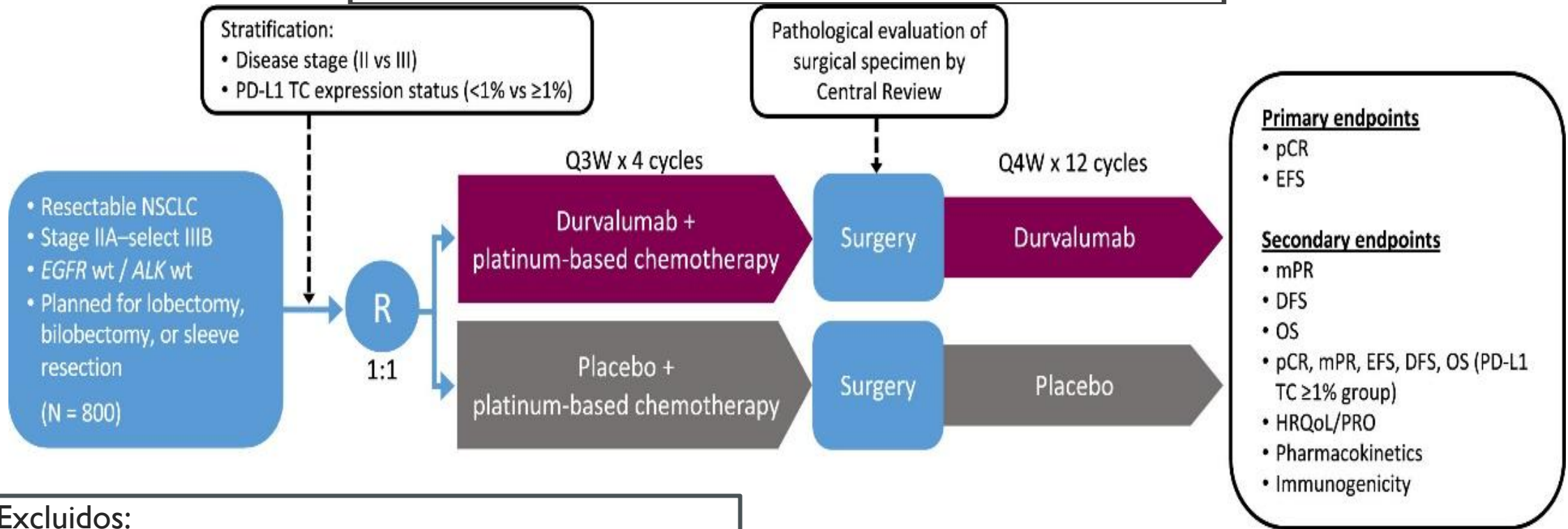
ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer

J.V. Heymach, D. Harpole, T. Mitsudomi, J.M. Taube, G. Galffy, M. Hochmair, T. Winder, R. Zukov, G. Garbaos, S. Gao, H. Kuroda, G. Ostoros, T.V. Tran, J. You, K.-Y. Lee, L. Antonuzzo, Z. Papai-Szekely, H. Akamatsu, B. Biswas, A. Spira, J. Crawford, H.T. Le, M. Aperghis, G.J. Doherty, H. Mann, T.M. Fouad, and M. Reck, for the AEGEAN Investigators*

Estudio Fase III, internacional, aleatorizado

DISEÑO DE ESTUDIO



Excluidos:

- Tumores T4 por cualquier motivo que no sea tamaño mayor a 7 cm
- Mutaciones EGFR o ALK
- Exposicion previa a ac anti PDL1, anti PD-1 o anti antígeno de LT citotóxico
- Enfermedades intercurrentes no controladas
- Trastornos autoinunes activo
- Trastornos sublobares

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic†	Durvalumab Group (N = 366)	Placebo Group (N = 374)
Age		
Median (range) — yr	65 (30–88)	65 (39–85)
≥75 yr — no. (%)	44 (12.0)	36 (9.6)
Sex — no. (%)		
Male	252 (68.9)	278 (74.3)
Female	114 (31.1)	96 (25.7)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	251 (68.6)	255 (68.2)
1	115 (31.4)	119 (31.8)
Race — no. (%)§		
Asian	143 (39.1)	164 (43.9)
White	206 (56.3)	191 (51.1)
Other	17 (4.6)	19 (5.1)
Ethnic group — no. (%)		
Hispanic or Latino	63 (17.2)	56 (15.0)
Not Hispanic or Latino	303 (82.8)	318 (85.0)
Geographic region — no. (%)		
Asia	142 (38.8)	163 (43.6)
Europe	141 (38.5)	140 (37.4)
North America	43 (11.7)	43 (11.5)
South America	40 (10.9)	28 (7.5)
Smoking status — no. (%)		
Current	95 (26.0)	95 (25.4)
Former	220 (60.1)	223 (59.6)
Never	51 (13.9)	56 (15.0)

Disease stage — no. (%)¶		
II	104 (28.4)	110 (29.4)
IIIA	173 (47.3)	165 (44.1)
IIIB	88 (24.0)	98 (26.2)
TNM classification, primary tumor — no. (%)		
T1	44 (12.0)	43 (11.5)
T2	97 (26.5)	108 (28.9)
T3	128 (35.0)	129 (34.5)
T4	97 (26.5)	94 (25.1)
TNM stage, regional lymph nodes — no. (%)		
N0	110 (30.1)	102 (27.3)
N1	75 (20.5)	87 (23.3)
N2	181 (49.5)	185 (49.5)
Single-station	141 (38.5)	132 (35.3)
Multistation	34 (9.3)	40 (10.7)
Histologic classification — no. (%)		
Squamous	169 (46.2)	191 (51.1)
Nonsquamous	196 (53.6)	179 (47.9)
PD-L1 expression — no. (%)		
Tumor cell <1%	122 (33.3)	125 (33.4)
Tumor cell 1 to 49%	135 (36.9)	142 (38.0)
Tumor cell ≥50%	109 (29.8)	107 (28.6)
Planned neoadjuvant platinum agent — no. (%)		
Cisplatin	100 (27.3)	96 (25.7)
Carboplatin	266 (72.7)	278 (74.3)

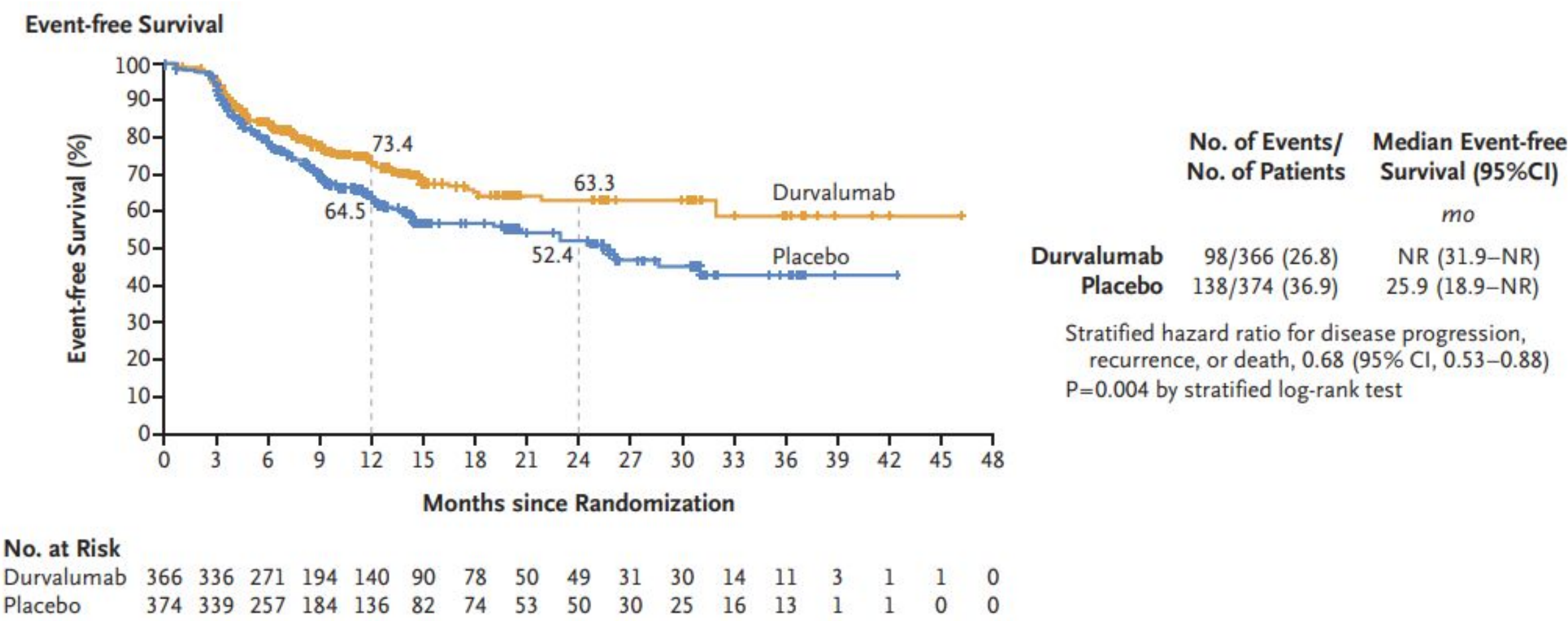
TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Table 2. Treatment Summary in the Modified Intention-to-treat Population.

Trial Phase	Durvalumab Group (N = 366)	Placebo Group (N = 374)
Neoadjuvant phase — no. (%)		
Underwent randomization	366 (100)	374 (100)
Received chemotherapy plus durvalumab or placebo	366 (100)	371 (99.2)
Completed four cycles of both chemotherapy agents	310 (84.7)	326 (87.2)
Completed four cycles of durvalumab or placebo	318 (86.9)	331 (88.5)
Surgery*		
Underwent surgery — no. (%)	295 (80.6)	302 (80.7)
Did not undergo surgery — no. (%)†	71 (19.4)	72 (19.3)
Completed surgery — no. (%)	284 (77.6)	287 (76.7)
R0 resection — no./total no. (%)	269/284 (94.7)	262/287 (91.3)
R1 resection — no./total no. (%)	12/284 (4.2)	22/287 (7.7)
Did not complete surgery — no. (%)	11 (3.0)	15 (4.0)
Adjuvant phase, ongoing — no. (%)		
Started durvalumab or placebo‡	241 (65.8)	237 (63.4)
Completed durvalumab or placebo	88 (24.0)	79 (21.1)
Discontinued durvalumab or placebo	68 (18.6)	70 (18.7)
Ongoing durvalumab or placebo	85 (23.2)	88 (23.5)

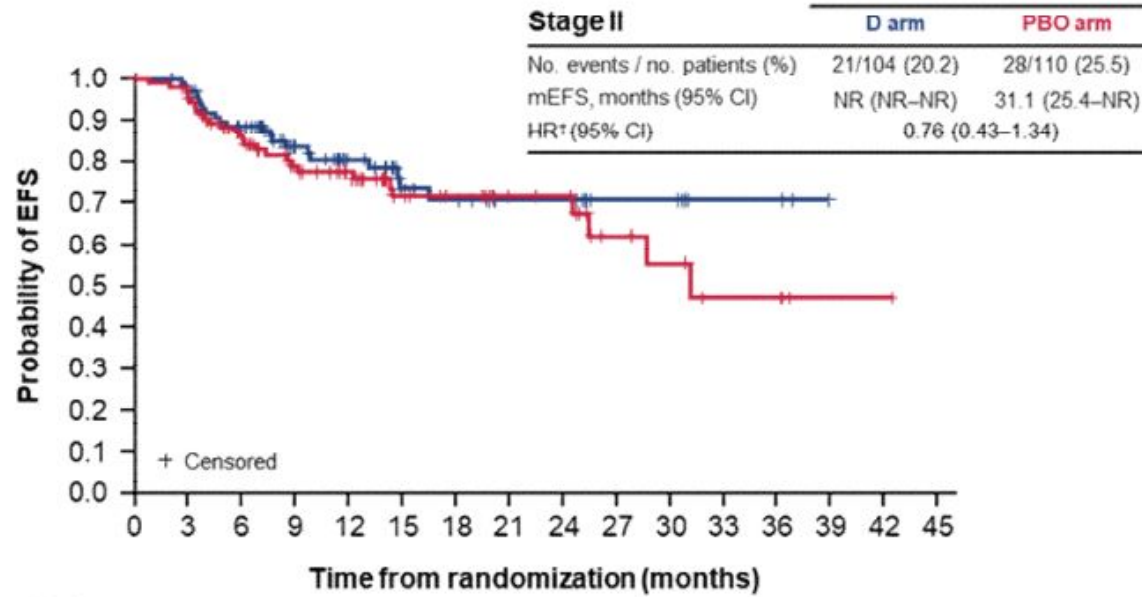
	Durvalumab arm (N=400)	Placebo arm (N=402)
Patients who underwent surgery†, n (%)	324 (81.0)	327 (81.3)
Patients who did not undergo surgery†, n (%)	76 (19.0)	75 (18.7)
Disease progression	27 (6.8)	30 (7.5)
Unfit for surgery‡	15 (3.8)	10 (2.5)
Patient decision	12 (3.0)	17 (4.2)
Death	9 (2.3)	2 (0.5)
Adverse event	7 (1.8)	5 (1.2)
Surgical resection with curative intent performed outside of the protocol	2 (0.5)	6 (1.5)
Investigator decision	2 (0.5)	2 (0.5)
Other/missing	2 (0.5)	3 (0.7)
Patients who completed surgery†, n (%)	310 (77.5)	308 (76.6)
Patients who did not complete surgery†, n (%)	14 (3.5)	19 (4.7)
Disease progression	8 (2.0)	12 (3.0)
Patient not sufficiently fit to tolerate completion of surgery	1 (0.3)	1 (0.2)
Other	5 (1.3)	6 (1.5)

RESULTADOS SLE (eventos)



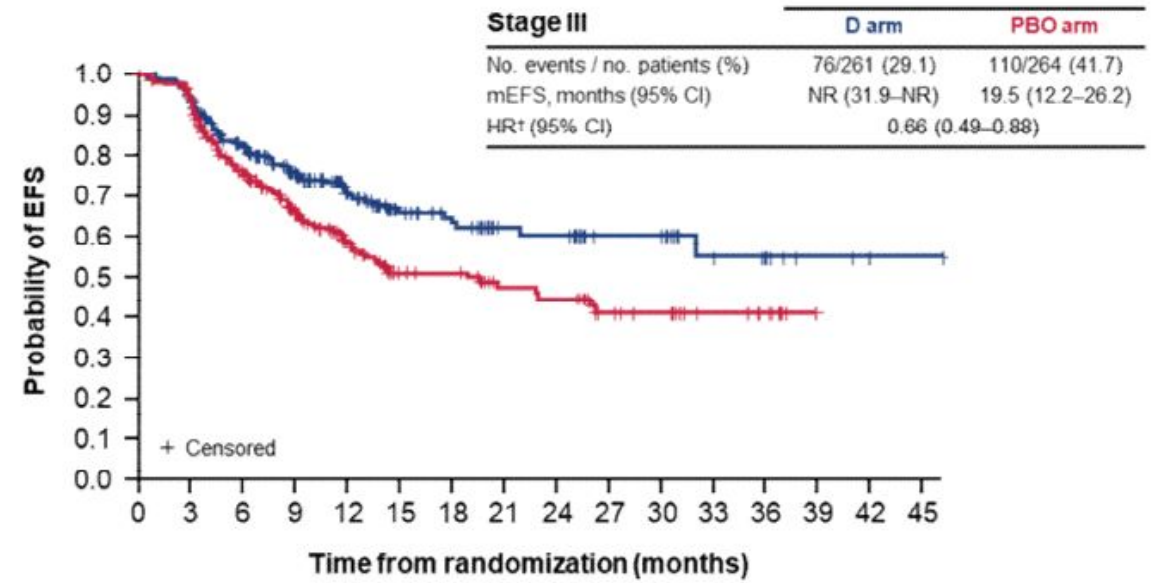
Mediana de seguimiento de 24 meses

RESULTADOS SLE (eventos)



No. at risk:

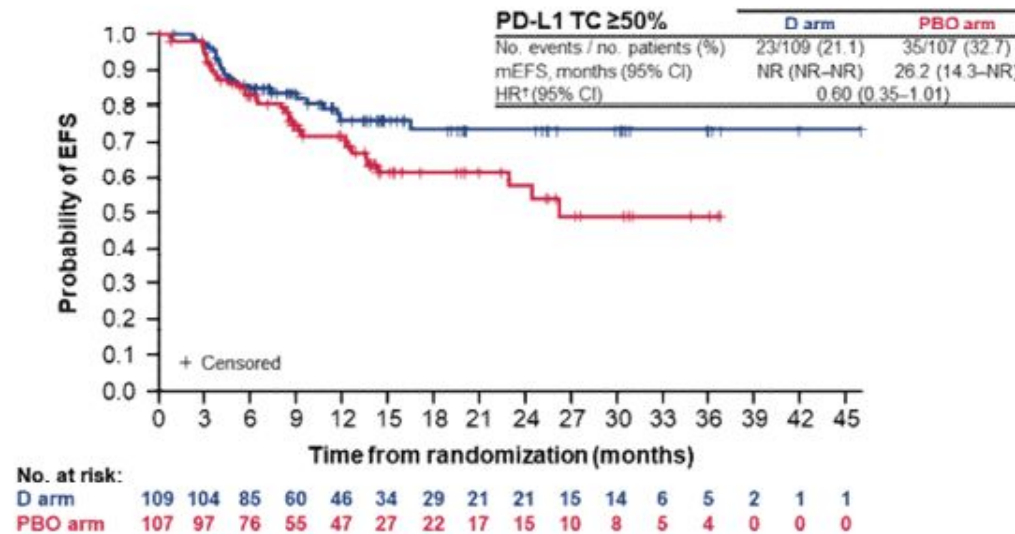
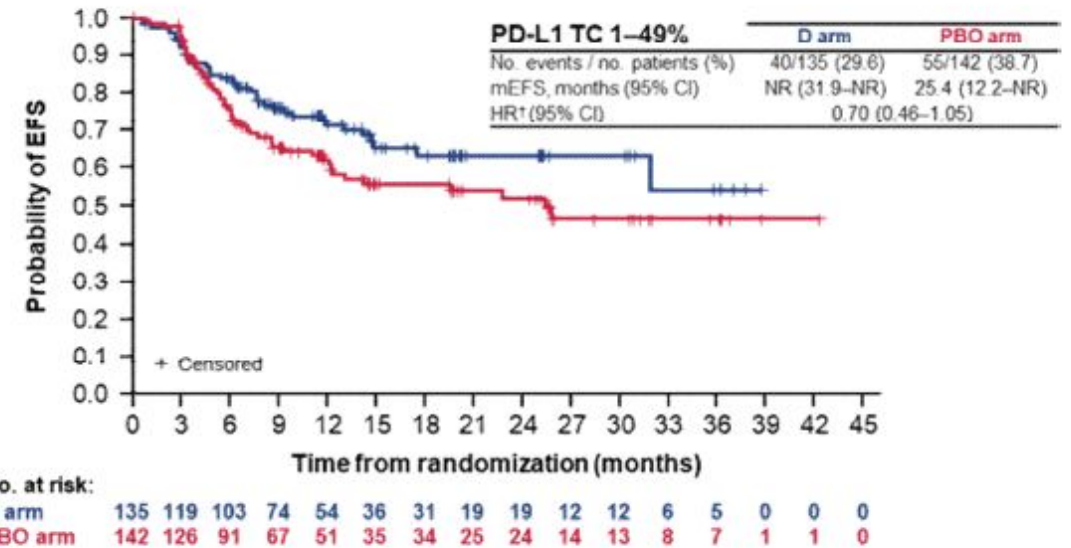
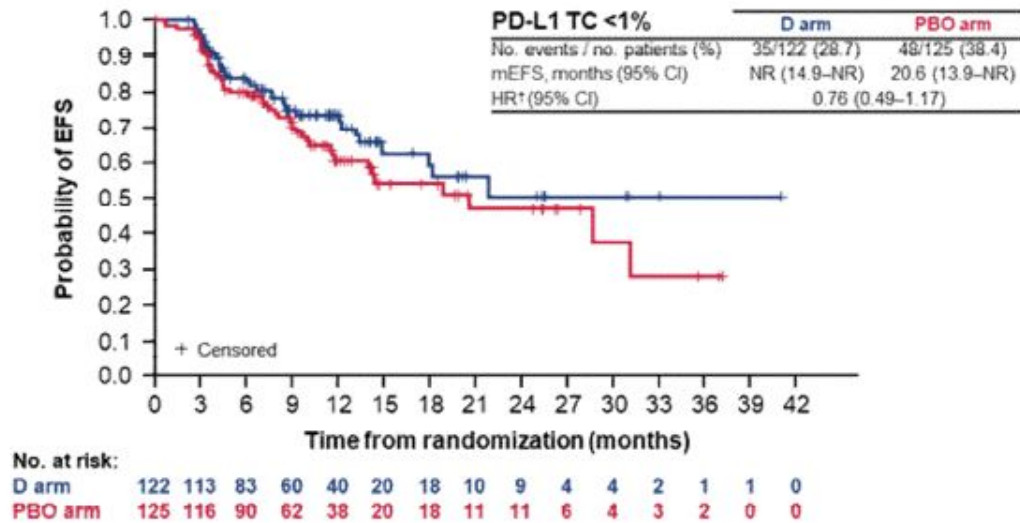
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
D arm	104	96	82	56	43	27	24	17	17	12	12	4	4	0	0	0
PBO arm	110	102	81	59	47	31	26	19	18	10	8	5	5	1	1	0



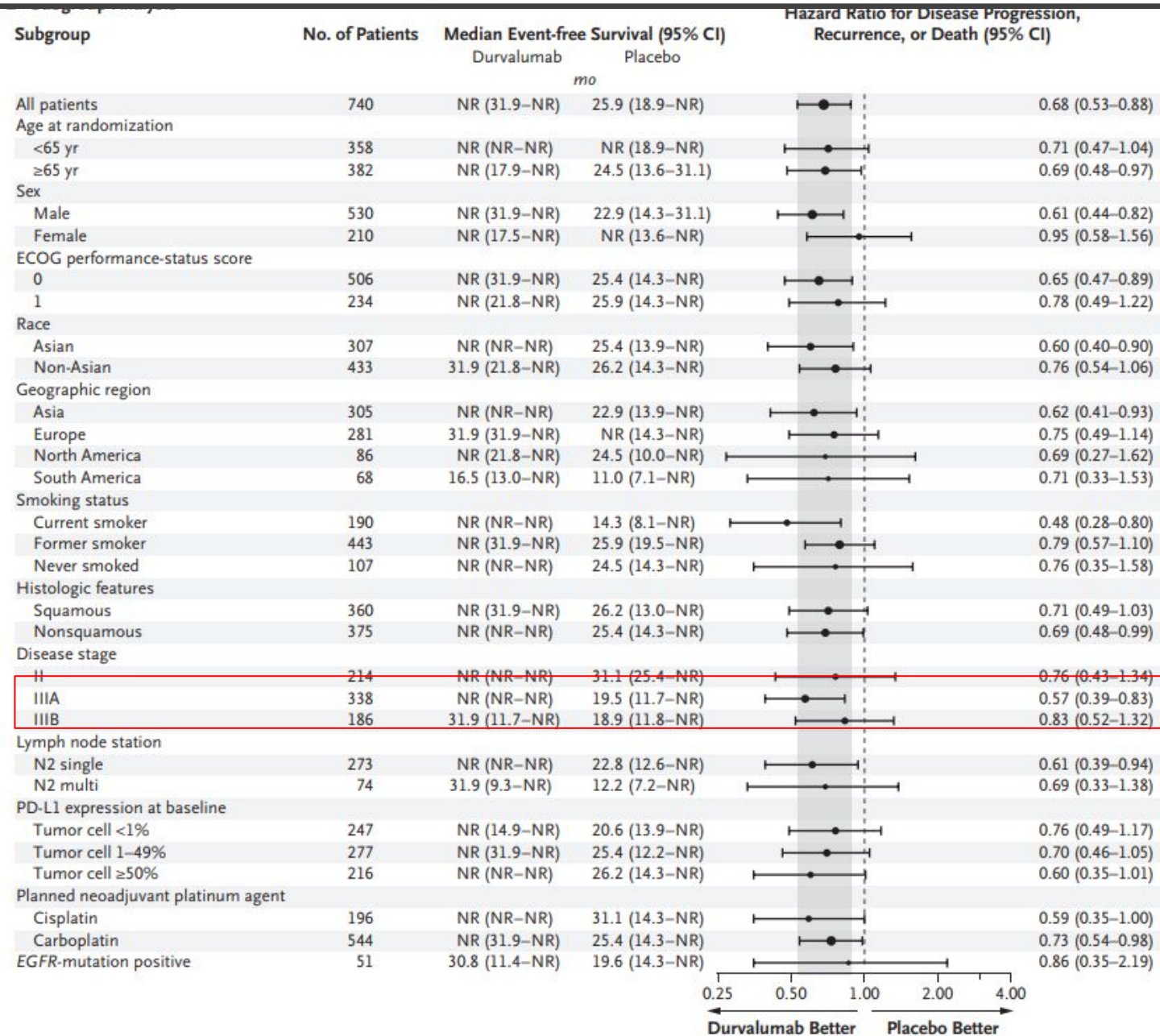
No. at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
D arm	261	239	189	138	97	63	54	33	32	19	18	10	7	3	1	1
PBO arm	264	237	176	125	89	51	48	34	32	20	17	11	8	0	0	0

RESULTADOS SLE (eventos)

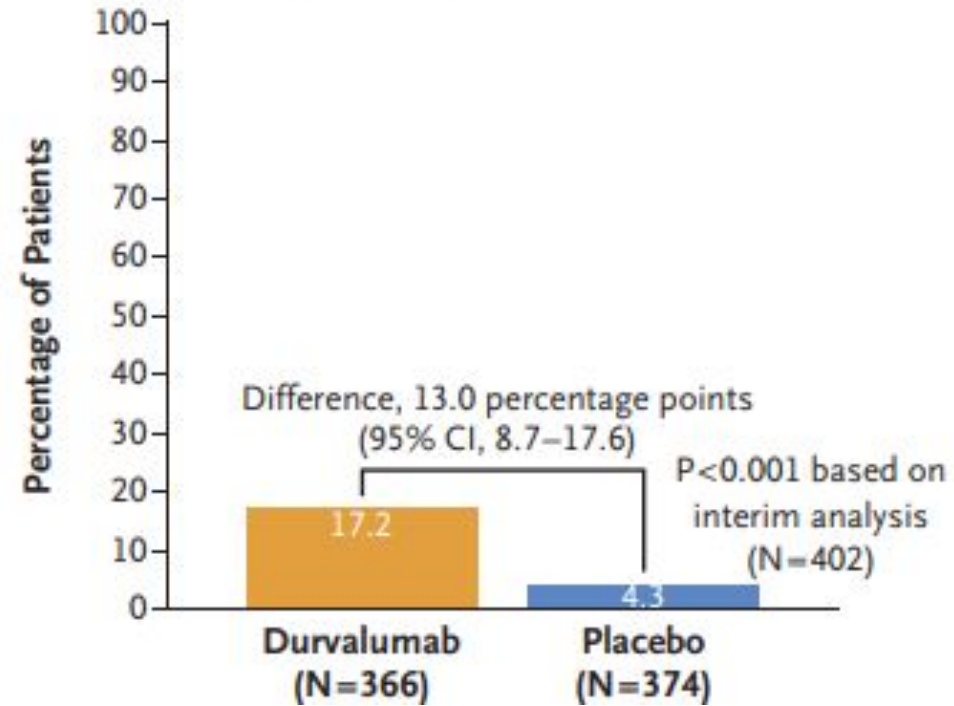


RESULTADOS SLE (eventos)

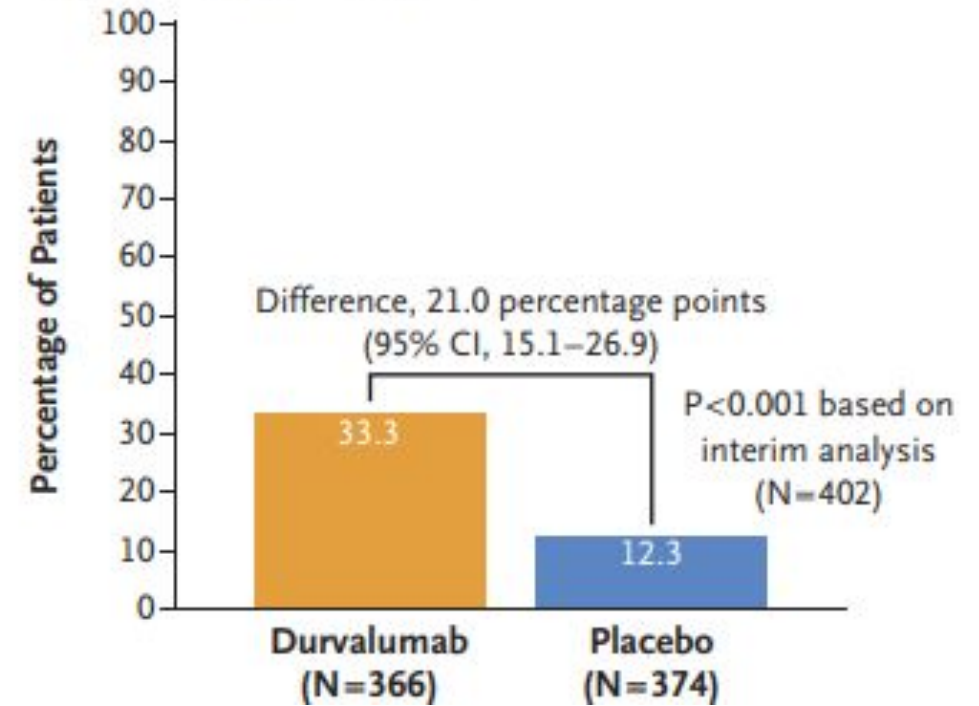


RESULTADOS RESPUESTAS

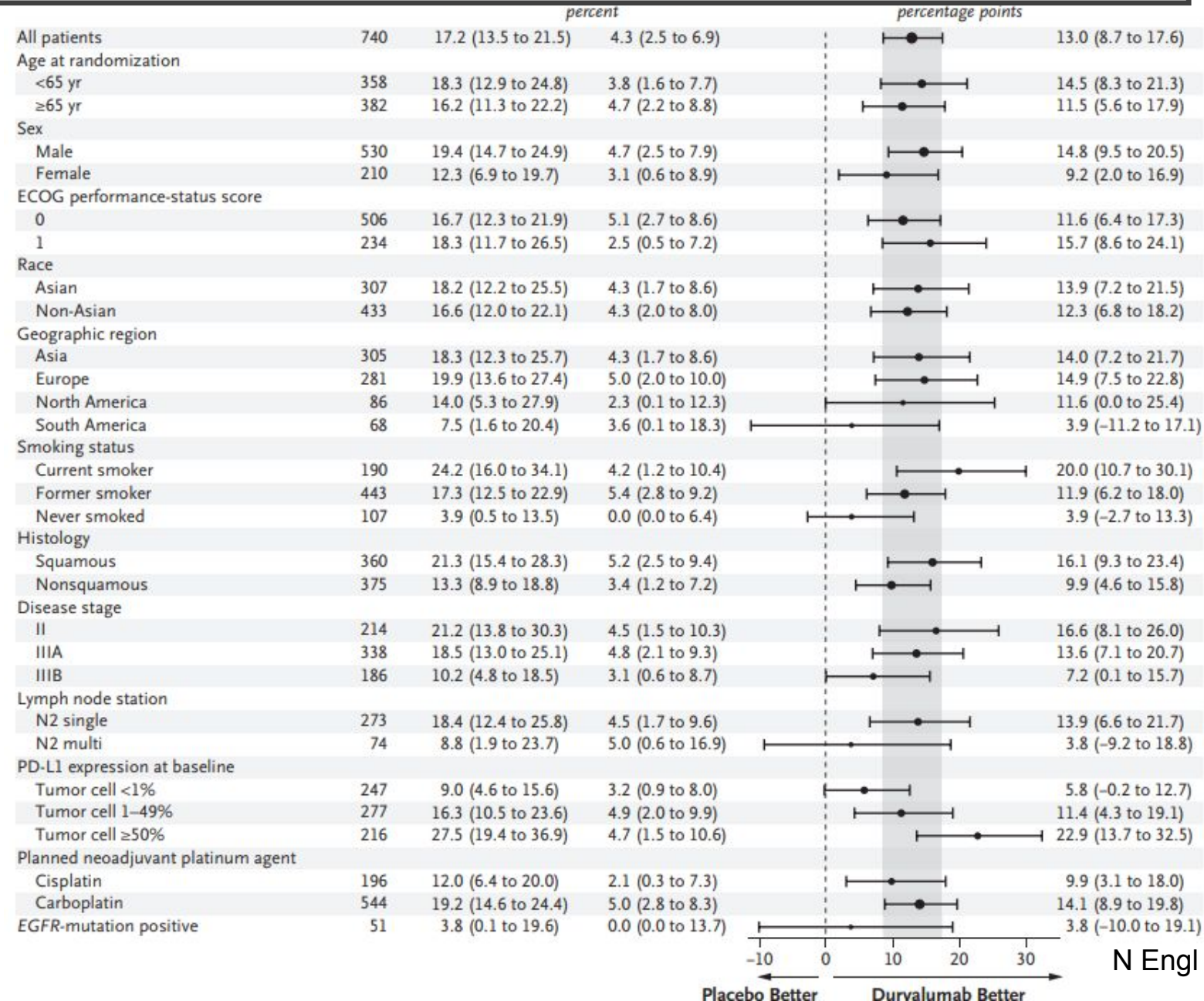
Pathological Complete Response



Major Pathological Response



RESULTADOS pCR



EFECTOS ADVERSOS

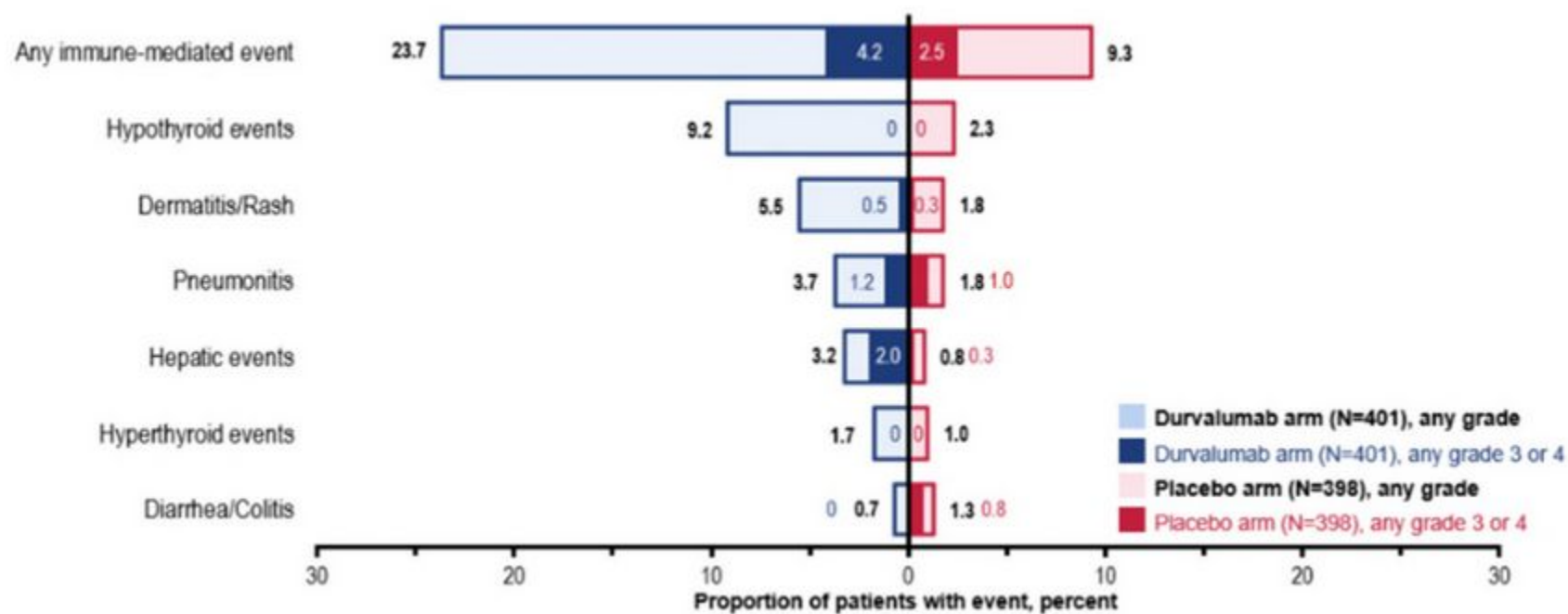
Table 3. Summary of Adverse Events in the Safety Analysis Set.*

Event	Durvalumab Group (N = 401)	Placebo Group (N = 398)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Adverse events of any grade and any cause	387 (96.5)	377 (94.7)
Maximum grade 3 or 4	170 (42.4)	172 (43.2)
Serious adverse events	151 (37.7)	125 (31.4)
Events leading to death	23 (5.7)	15 (3.8)
Leading to discontinuation of durvalumab or placebo	48 (12.0)	24 (6.0)
Leading to cancellation of surgery	7 (1.7)	4 (1.0)
Adverse events of any grade possibly related to durvalumab, placebo, or chemotherapy	348 (86.8)	321 (80.7)
Maximum grade 3 or 4	130 (32.4)	131 (32.9)
Events leading to death†	7 (1.7)	2 (0.5)

EA posiblemente relacionados a tratamiento recibido en el estudio

Event	Durvalumab arm (N=401)		Placebo arm (N=398)	
	Any Grade	Max. Grade 3 or 4	Any Grade	Max. Grade 3 or 4
	Number of patients with event (percent)			
Anemia	136 (33.9)	26 (6.5)	126 (31.7)	26 (6.5)
Nausea	101 (25.2)	1 (0.2)	115 (28.9)	1 (0.3)
Constipation	100 (24.9)	1 (0.2)	84 (21.1)	0
Decreased appetite [†]	73 (18.2)	1 (0.2)	70 (17.6)	1 (0.3)
Alopecia	69 (17.2)	0	63 (15.8)	1 (0.3)
Neutropenia	68 (17.0)	36 (9.0)	71 (17.8)	38 (9.5)
Neutrophil count decreased	64 (16.0)	39 (9.7)	57 (14.3)	43 (10.8)
Rash	56 (14.0)	2 (0.5)	34 (8.5)	1 (0.3)
Diarrhea	52 (13.0)	3 (0.7)	49 (12.3)	3 (0.8)
Fatigue	52 (13.0)	0	46 (11.6)	1 (0.3)
Asthenia	50 (12.5)	0	54 (13.6)	5 (1.3)
Pruritis	47 (11.7)	1 (0.2)	22 (5.5)	0
Vomiting	45 (11.2)	3 (0.7)	42 (10.6)	4 (1.0)
COVID-19 [‡]	45 (11.2)	1 (0.2)	35 (8.8)	3 (0.8)
Procedural pain	44 (11.0)	1 (0.2)	48 (12.1)	2 (0.5)
Insomnia	41 (10.2)	0	46 (11.6)	0

EA inmunomediados



CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con CPNCP resecable durvalumab perioperatorio más quimioterapia neoadyuvante se asoció con una sobrevida libre de eventos y respuesta patológica completa significativamente mayor que la quimioterapia neoadyuvante sola, con un perfil de seguridad que era consistente con los agentes individuales

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio AEGEAN, fase III, internacional, aleatorizado, evaluó el uso de durvalumab en el escenario perioperatorio. Aleatorizó un total de 802 pacientes 1:1 a recibir QT neoadyuvante basada en platinos (70% recibió carboplatino), + durvalumab (a dosis fija de 1500 mg) o placebo cada 3 semanas, seguido de cirugía. Luego de la cirugía los pacientes continuaron recibiendo durvalumab o placebo cada 4 semanas, hasta un total de 12 ciclos. Los objetivos primarios fueron la SLEventos y la respuesta patológica completa (rPC). El protocolo tuvo una enmienda para excluir a los pacientes EGFR y ALK positivos, T4 por otro motivo que no fuera el tamaño y aquellos que eran candidatos a una neumonectomía, definiendo así la población ITT modificada. En el primer análisis interino (con una madurez de datos del 31,9%), la sobrevida libre de eventos en la ITT modificada fue mayor en el grupo de durvalumab, con una mediana no alcanzada vs 25,9 meses para el grupo placebo (HR 0.68 IC 95% 0.53 to 0.88; P=0.004). La tasa de SL de eventos a los 24 meses fue de 63% en el grupo de durvalumab vs 52,4% en el grupo placebo. En cuanto a la respuesta al tratamiento, se observó una respuesta patológica completa en una mayor proporción de pacientes en el grupo de durvalumab 17,2 % que en el grupo placebo 4,3%. Y una respuesta patológica mayor de 33,3 vs 12,3% respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado con efectos adversos grado 3 o más similares en ambos grupos. (42,4% en el grupo de Durvalumab y 43,2% en el grupo de placebo), Los efectos adversos inmunomediados fueron los esperados para Durvalumab. (N Engl J Med 2023;389:1672-1684)

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer

T. Cascone, M.M. Awad, J.D. Spicer, J. He, S. Lu, B. Sepesi, F. Tanaka, J.M. Taube, R. Cornelissen, L. Havel,* N. Karaseva, J. Kuzdzał, L.B. Petruzelka, L. Wu, J.-L. Pujol, H. Ito, T.-E. Ciuleanu, L. de Oliveira Muniz Koch, A. Janssens, A. Alexandru, S. Bohnet, F.V. Moiseyenko, Y. Gao, Y. Watanabe, C. Coronado Erdmann, P. Sathyanarayana, S. Meadows-Shropshire, S.I. Blum, and M. Provencio Pulla, for the CheckMate 77T Investigators†

Estudio Fase III, internacional, aleatorizado

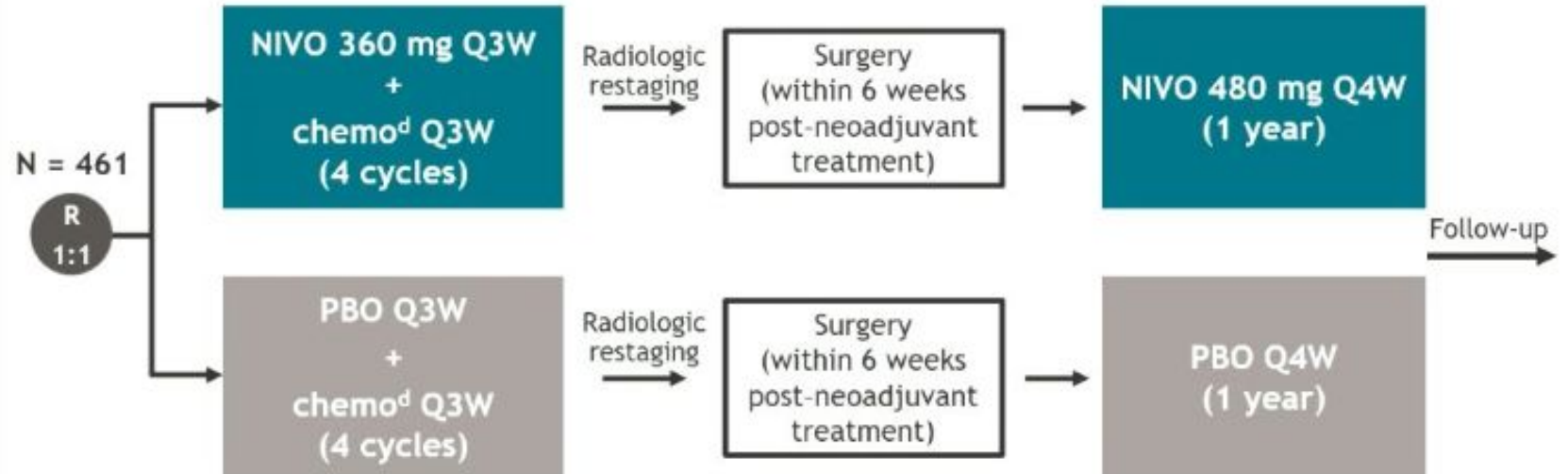
DISEÑO DE ESTUDIO

CheckMate 77T^a study design

Key eligibility criteria

- Resectable, stage IIA (> 4 cm)-IIIB (N2) NSCLC (per AJCC 8th edition)
- No prior systemic anti-cancer treatment
- ECOG PS 0-1
- No *EGFR* mutation/known *ALK* alterations^b

Stratified by
histology (NSQ vs SQ)
disease stage (II vs III),
and tumor PD-L1^c (≥ 1% vs < 1% vs
not evaluable/indeterminate)



Follow-up, median (range): 25.4 (15.7-44.2) months

Primary endpoint

- EFS by BICR

Secondary endpoints

- pCR^e by BIPR
- MPR^e by BIPR
- OS
- Safety

Exploratory analyses

- EFS by pCR/MPR
- EFS by adjuvant treatment

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	Nivolumab (N=229)	Chemotherapy (N=232)
Age		
Median (range) — yr	66 (37–83)	66 (35–86)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	102 (44.5)	100 (43.1)
≥65 yr	127 (55.5)	132 (56.9)
Sex — no. (%)		
Male	167 (72.9)	160 (69.0)
Female	62 (27.1)	72 (31.0)
Race — no. (%)†		
White	155 (67.7)	175 (75.4)
Black	4 (1.7)	4 (1.7)
Asian	66 (28.8)	50 (21.6)
Other	4 (1.7)	3 (1.3)
Geographic region — no. (%)		
North America	23 (10.0)	21 (9.1)
Europe	123 (53.7)	127 (54.7)
Asia	65 (28.4)	50 (21.6)
Other‡	18 (7.9)	34 (14.7)
ECOG performance-status score — no. (%)¶		
0	147 (64.2)	141 (60.8)
1	82 (35.8)	91 (39.2)
Disease stage — no. (%)¶		
IIA to IIB	81 (35.4)	81 (34.9)
IIIA to IIIB	146 (63.8)	149 (64.2)
Node stage — no. (%)		
N0	80 (34.9)	87 (37.5)
N1	56 (24.5)	52 (22.4)
N2	91 (39.7)	91 (39.2)
Single-station	59 (25.8)	53 (22.8)
Multistation	31 (13.5)	38 (16.4)
Tumor histology — no. (%)		
Squamous	116 (50.7)	118 (50.9)**
Nonsquamous	113 (49.3)	114 (49.1)
Smoking status — no. (%)		
Current or former smoker	212 (92.6)	205 (88.4)
Never smoked	17 (7.4)	27 (11.6)
Tumor PD-L1 expression — no. (%)		
Could not be evaluated	8 (3.5)	11 (4.7)
<1%	93 (40.6)	93 (40.1)
≥1%	128 (55.9)	128 (55.2)
1 to 49%	83 (36.2)	76 (32.8)
≥50%	45 (19.7)	52 (22.4)
Neoadjuvant platinum chemotherapy — no. (%)††		
Cisplatin	55 (24.0)	42 (18.1)
Carboplatin	167 (72.9)	180 (77.6)

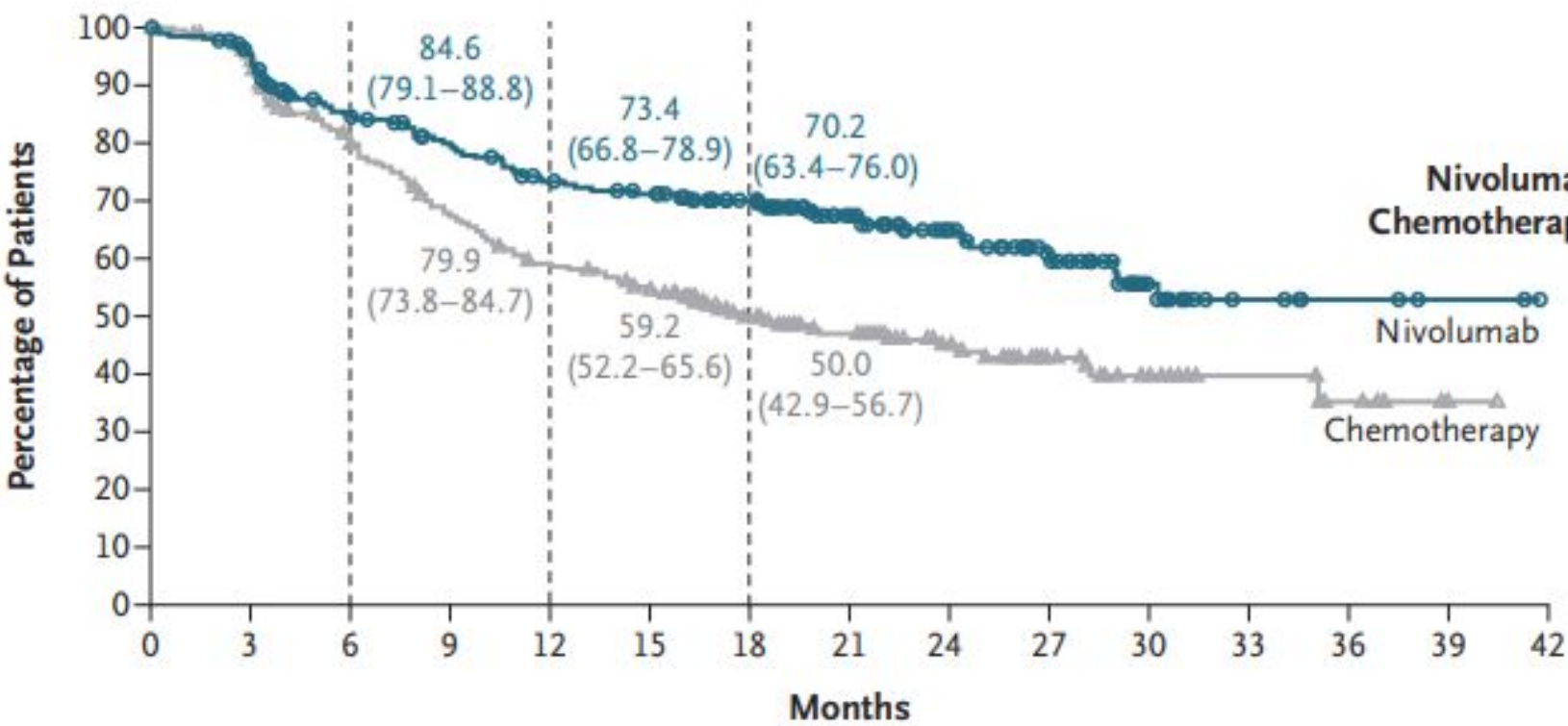
RESULTADOS CIRUGÍA

Outcomes	Nivolumab (N=229)*	Chemotherapy (N=232)
Underwent definitive surgery — no. (%)	178 (77.7)	178 (76.7)
Cancelled definitive surgery — no. (%)	46 (20.1)	50 (21.6)
Disease progression	13 (5.7)	22 (9.5)
Patient refusal	11 (4.8)	8 (3.4)
Surgeon decision	8 (3.5)	6 (2.6)
Adverse event	7 (3.1)	4 (1.7)
Other	7 (3.1)	10 (4.3)
Abandoned definitive surgery — no. (%)	3 (1.3)	4 (1.7)
Delayed definitive surgery — no. (%)	36 (15.7)	33 (14.2)
Logistical issue	8 (3.5)	11 (4.7)
Adverse event	8 (3.5)	7 (3.0)
Patient decision	4 (1.7)	3 (1.3)
Other	12 (5.2)	10 (4.3)
Not reported	4 (1.7)	2 (0.9)
Length of delay in definitive surgery		
Median — wk (IQR)	1.7 (0.6–3.0)	1.1 (0.4–2.9)
≤2 wk — no. (%)†	20 (55.6)	21 (63.6)
>2 to ≤4 wk — no. (%)†	9 (25.0)	4 (12.1)
>4 to ≤6 wk — no. (%)†	2 (5.6)	3 (9.1)
>6 wk — no. (%)†	5 (13.9)	5 (15.2)
Median duration of definitive surgery — min (IQR)	216.5 (164.0–300.0)	223.0 (150.0–299.0)
Type of surgery — no. (%)‡,§		
Lobectomy	142 (79.8)	128 (71.9)
Bilobectomy	14 (7.9)	23 (12.9)
Wedge resection	1 (0.6)	2 (1.1)
Segmentectomy	2 (1.1)	0
Pneumonectomy	16 (9.0)	24 (13.5)
Other	3 (1.7)	1 (0.6)
Completeness of resection — no. (%)‡		
R0	159 (89.3)	161 (90.4)
R1	17 (9.6)	11 (6.2)
R2	2 (1.1)	6 (3.4)
Median length of hospital stay — days (IQR)	9.0 (6.0–13.0)	9.0 (6.0–12.0)

*Surgery status was not reported in two patients (0.9%).

RESULTADOS SLE *eventos)

Event-free Survival



No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
229	NR (28.9–NR)
232	18.4 (13.6–28.1)

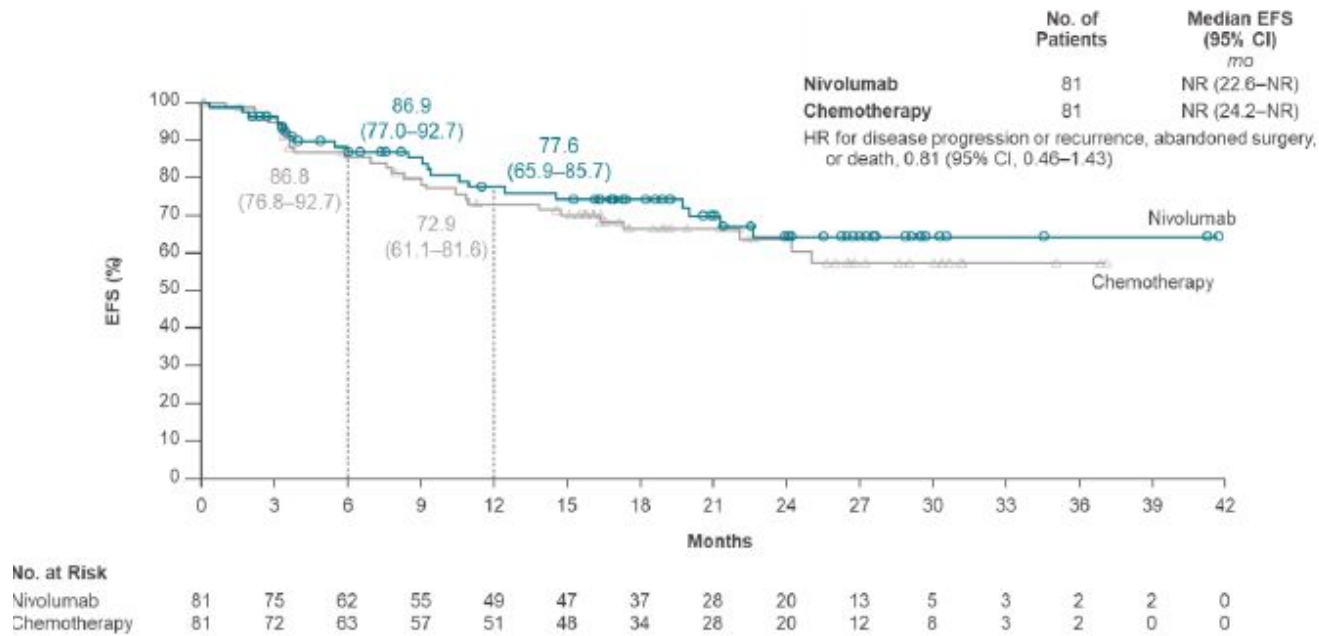
Hazard ratio for disease progression or death, 0.58 (97.36% CI, 0.42–0.81)
P<0.001

p preespecificada
0,0264

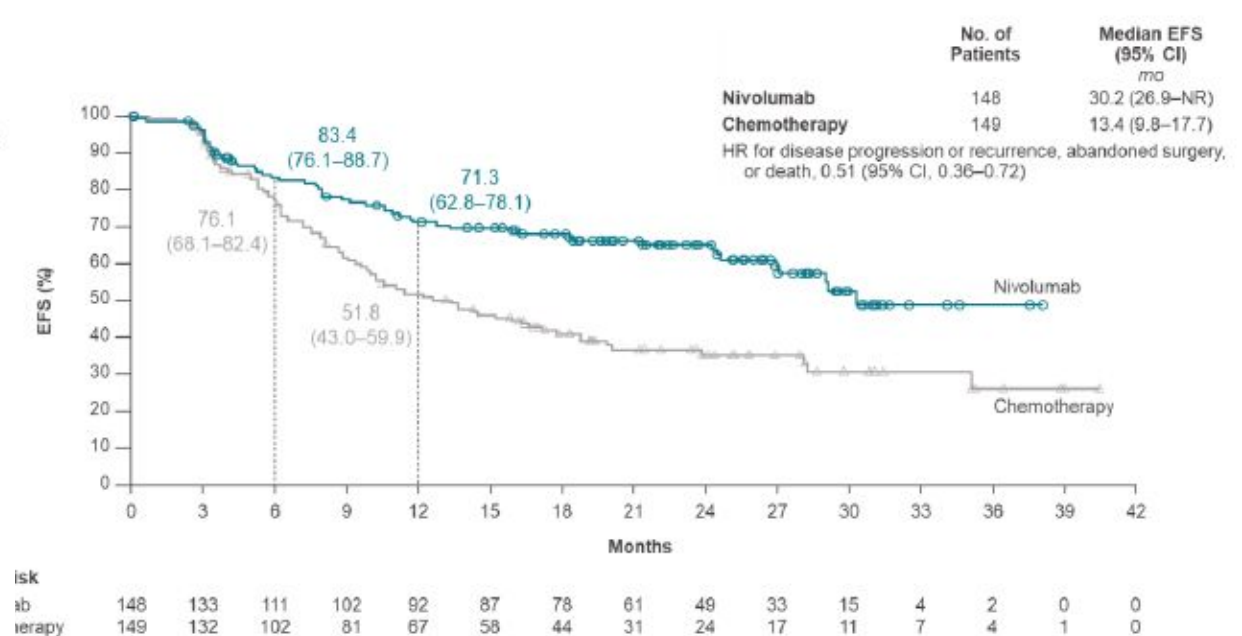
No. at Risk
Nivolumab
Chemotherapy

229	208	173	157	141	134	115	89	69	46	20	7	4	2	0
232	204	165	138	118	106	78	59	44	29	19	10	6	1	0

RESULTADOS SLE *eventos)

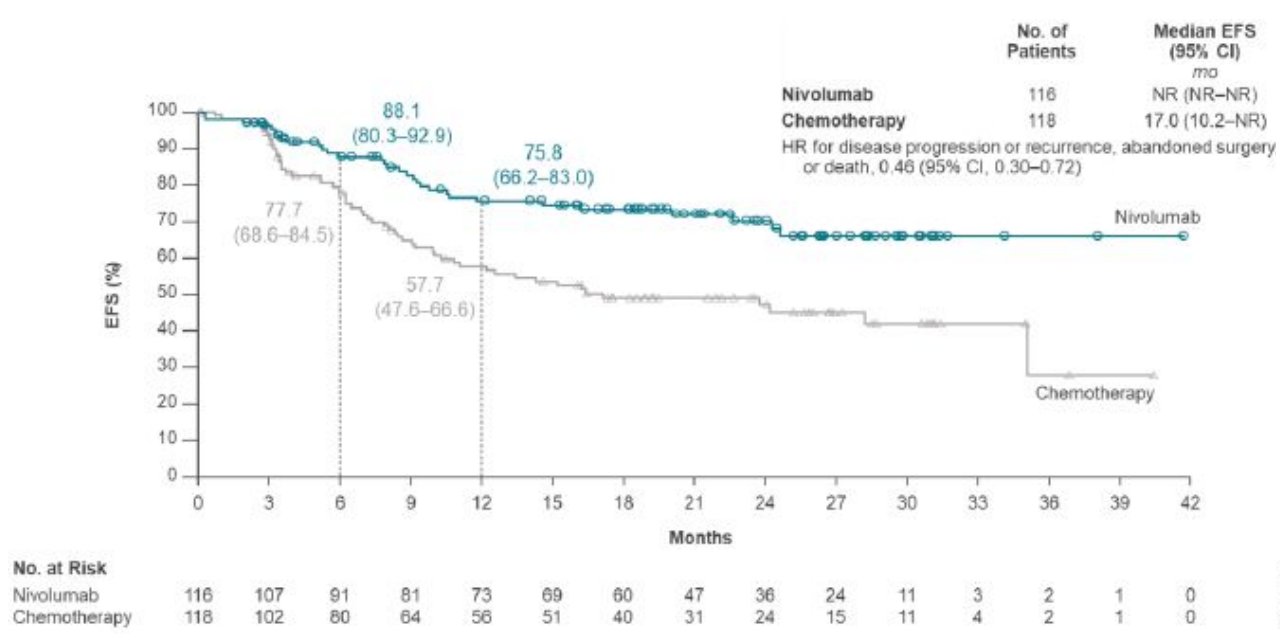


Estadio II

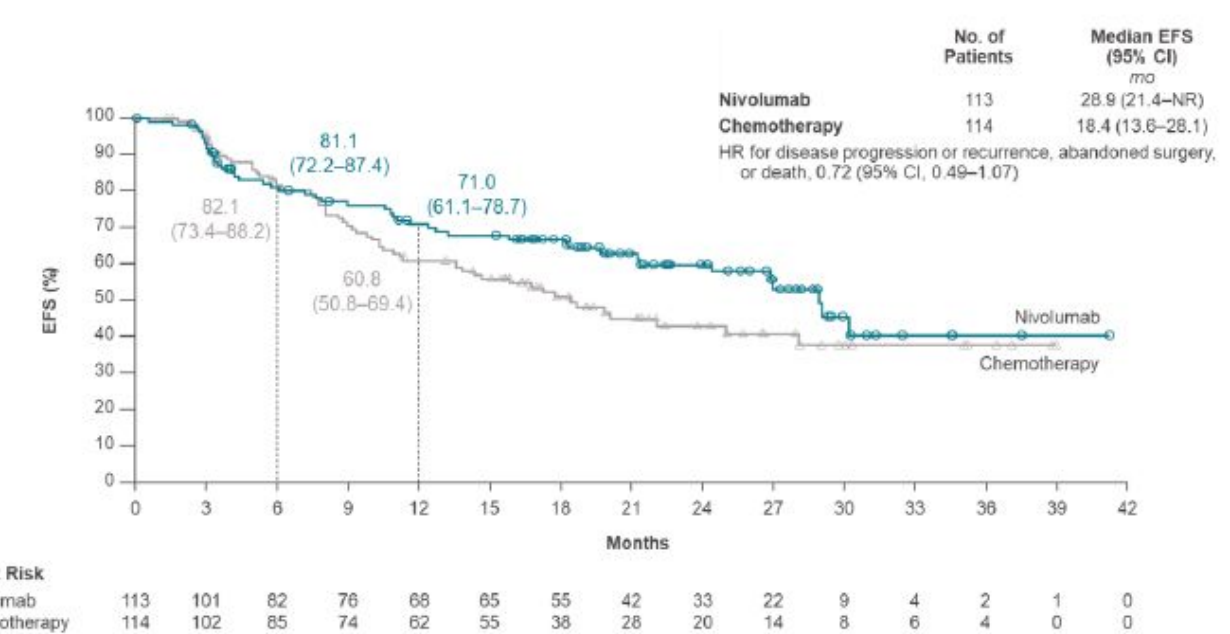


Estadio III

RESULTADOS SLE *eventos)

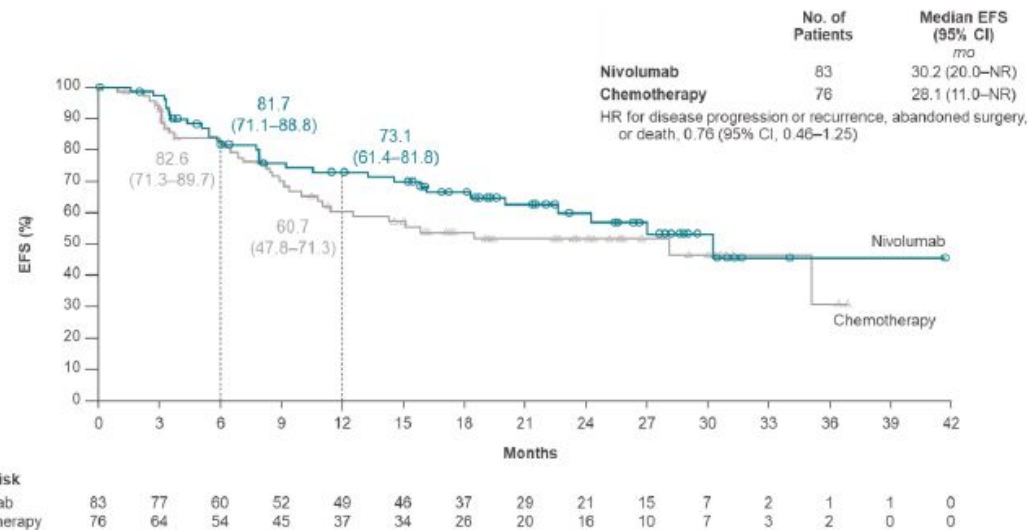
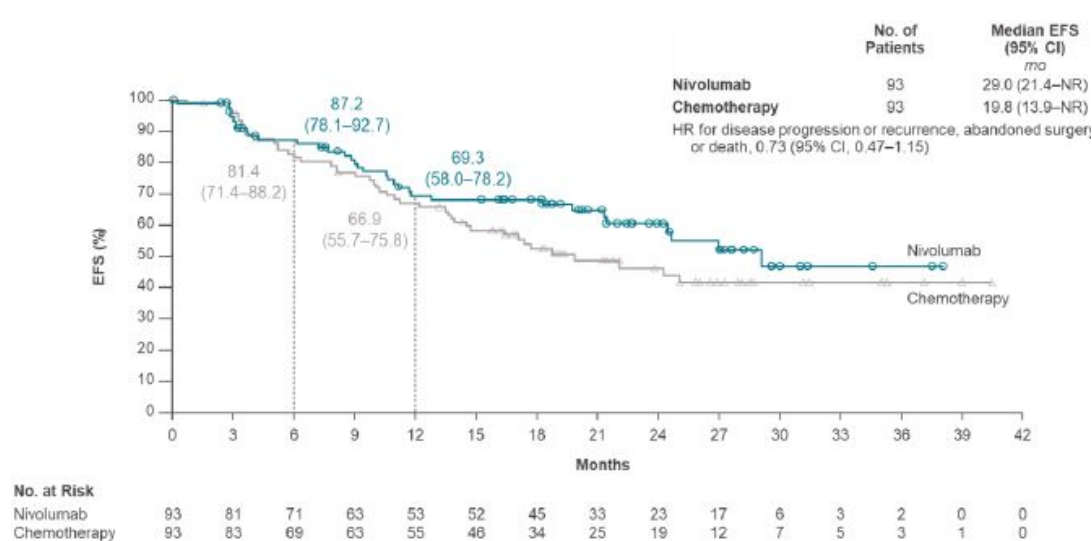


Histología escamosa



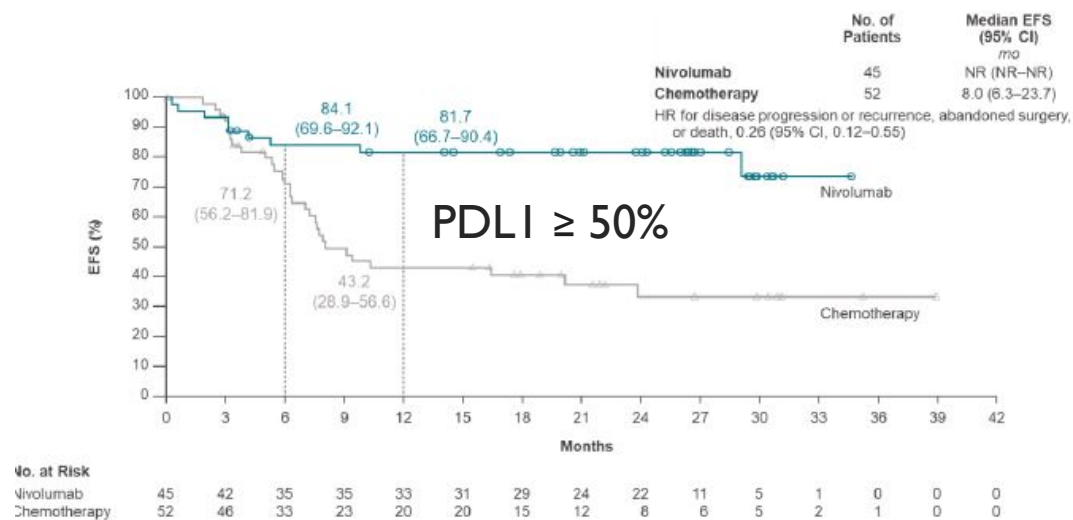
Histología no escamosa

RESULTADOS SLE *eventos)



PDLI < 1%

PDLI I- 49%



B Subgroup Analyses for Event-free Survival

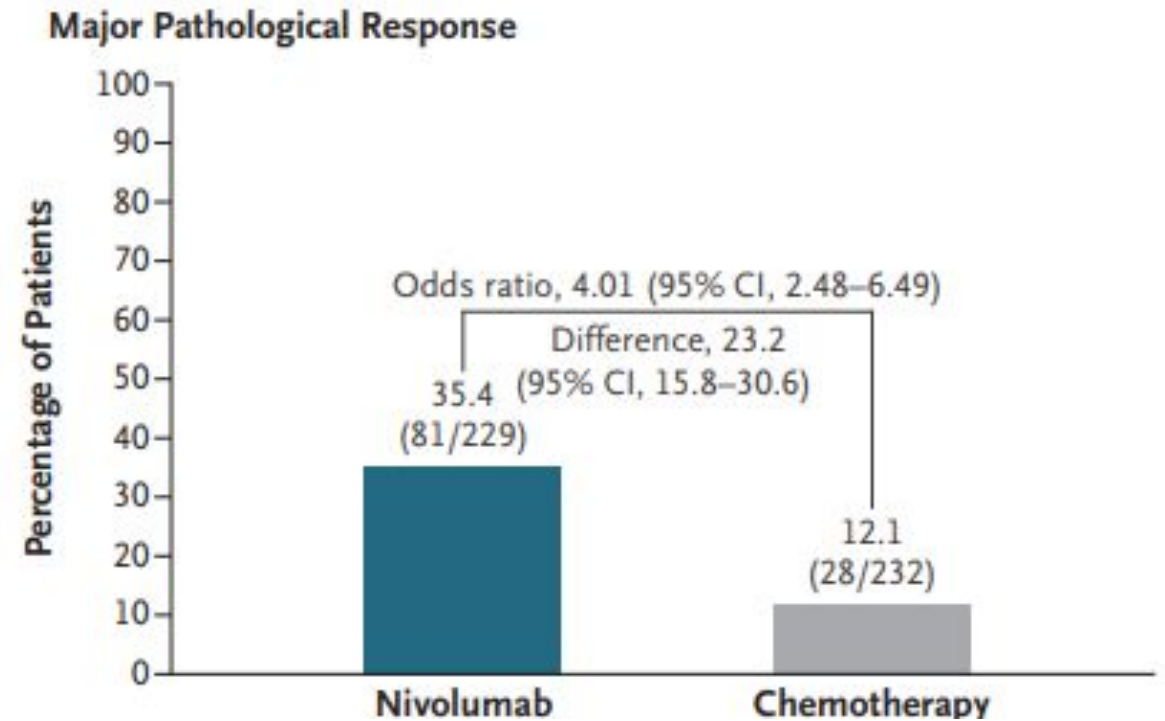
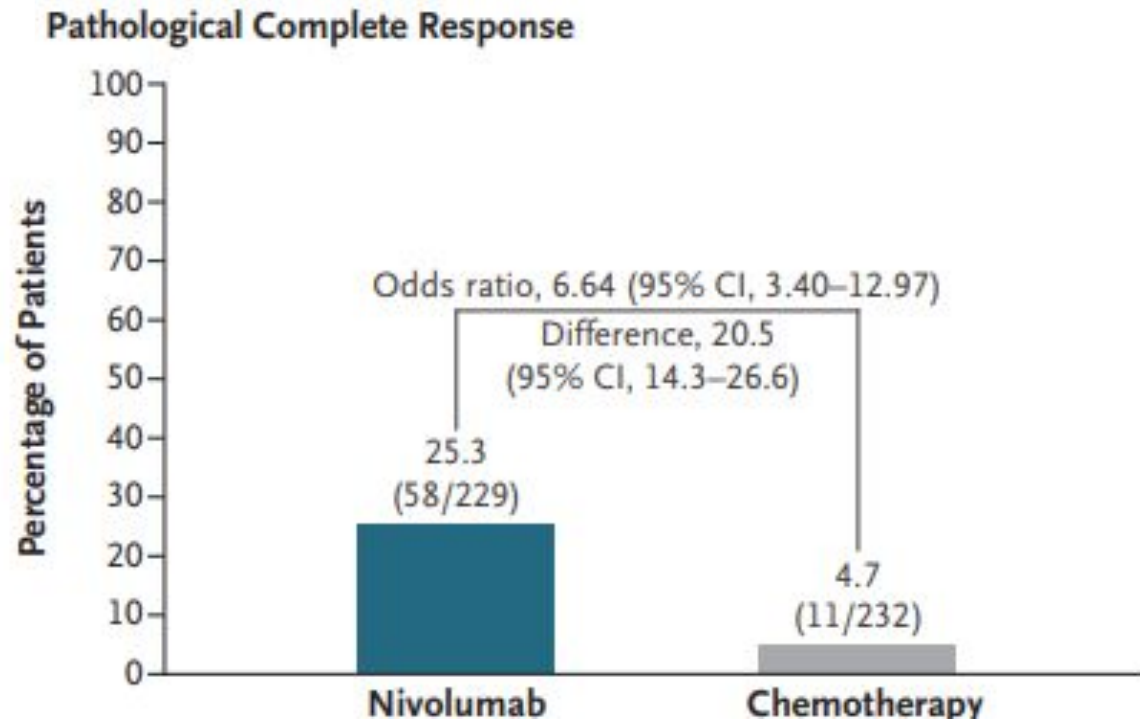
Subgroup	No. of Patients	Median Event-free Survival		Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	
		Nivolumab (N=229)	Chemotherapy (N=232)		
		<i>mo</i>			
Overall	461	NR (28.9–NR)	18.4 (13.6–28.1)		0.59 (0.44–0.79)
Age					
<65 yr	202	NR (24.4–NR)	16.7 (11.0–28.2)		0.55 (0.36–0.85)
≥65 yr	259	NR (28.9–NR)	20.1 (11.2–NR)		0.61 (0.41–0.91)
Sex					
Male	327	NR (28.9–NR)	16.7 (10.2–NR)		0.53 (0.37–0.75)
Female	134	30.2 (19.7–NR)	18.8 (14.7–35.1)		0.71 (0.41–1.20)
Geographic region					
North America	44	30.2 (7.9–NR)	9.4 (6.2–22.0)		0.59 (0.25–1.38)
Europe	250	NR (27.0–NR)	23.7 (15.1–NR)		0.61 (0.40–0.92)
Asia	115	NR (24.2–NR)	13.9 (8.1–NR)		0.47 (0.26–0.86)
ECOG performance-status score					
0	288	NR (27.0–NR)	20.1 (12.6–NR)		0.57 (0.39–0.83)
1	173	29.0 (22.6–NR)	17.3 (10.6–35.1)		0.61 (0.39–0.97)
Baseline disease stage					
II	162	NR (22.6–NR)	NR (24.2–NR)		0.81 (0.46–1.43)
III	297	30.2 (26.9–NR)	13.4 (9.8–17.7)		0.51 (0.36–0.72)
Node stage					
N0	167	NR (24.2–NR)	NR (15.8–NR)		0.80 (0.48–1.32)
N1	108	NR (24.4–NR)	28.1 (17.0–NR)		0.58 (0.29–1.16)
N2	182	30.2 (26.9–NR)	10.0 (8.1–15.1)		0.46 (0.30–0.70)
Single-station	112	30.2 (18.2–NR)	10.0 (6.5–18.4)		0.49 (0.29–0.84)
Multistation	69	NR (13.2–NR)	10.0 (8.0–18.8)		0.43 (0.21–0.88)
Tumor histology					
Squamous	234	NR (NR–NR)	17.0 (10.2–NR)		0.46 (0.30–0.72)
Nonsquamous	227	28.9 (21.4–NR)	18.4 (13.6–28.1)		0.72 (0.49–1.07)
Smoking status					
Current or former smoker	417	NR (29.0–NR)	17.0 (11.4–28.1)		0.54 (0.40–0.74)
Never smoked	44	19.7 (3.7–NR)	25.0 (13.9–NR)		1.32 (0.54–3.20)
Tumor PD-L1 expression					
<1%	186	29.0 (21.4–NR)	19.8 (13.9–NR)		0.73 (0.47–1.15)
≥1%	256	NR (28.9–NR)	15.8 (9.3–35.1)		0.52 (0.35–0.78)
1–49%	159	30.2 (20.0–NR)	28.1 (11.0–NR)		0.76 (0.46–1.25)
≥50%	97	NR (NR–NR)	8.0 (6.3–23.7)		0.26 (0.12–0.55)
Neoadjuvant platinum chemotherapy					
Cisplatin	97	27.0 (21.3–NR)	15.8 (8.8–28.1)		0.61 (0.35–1.08)
Carboplatin	347	NR (29.0–NR)	17.3 (12.6–35.1)		0.53 (0.37–0.75)

0.125 0.250 0.500 1.000 2.000 4.000

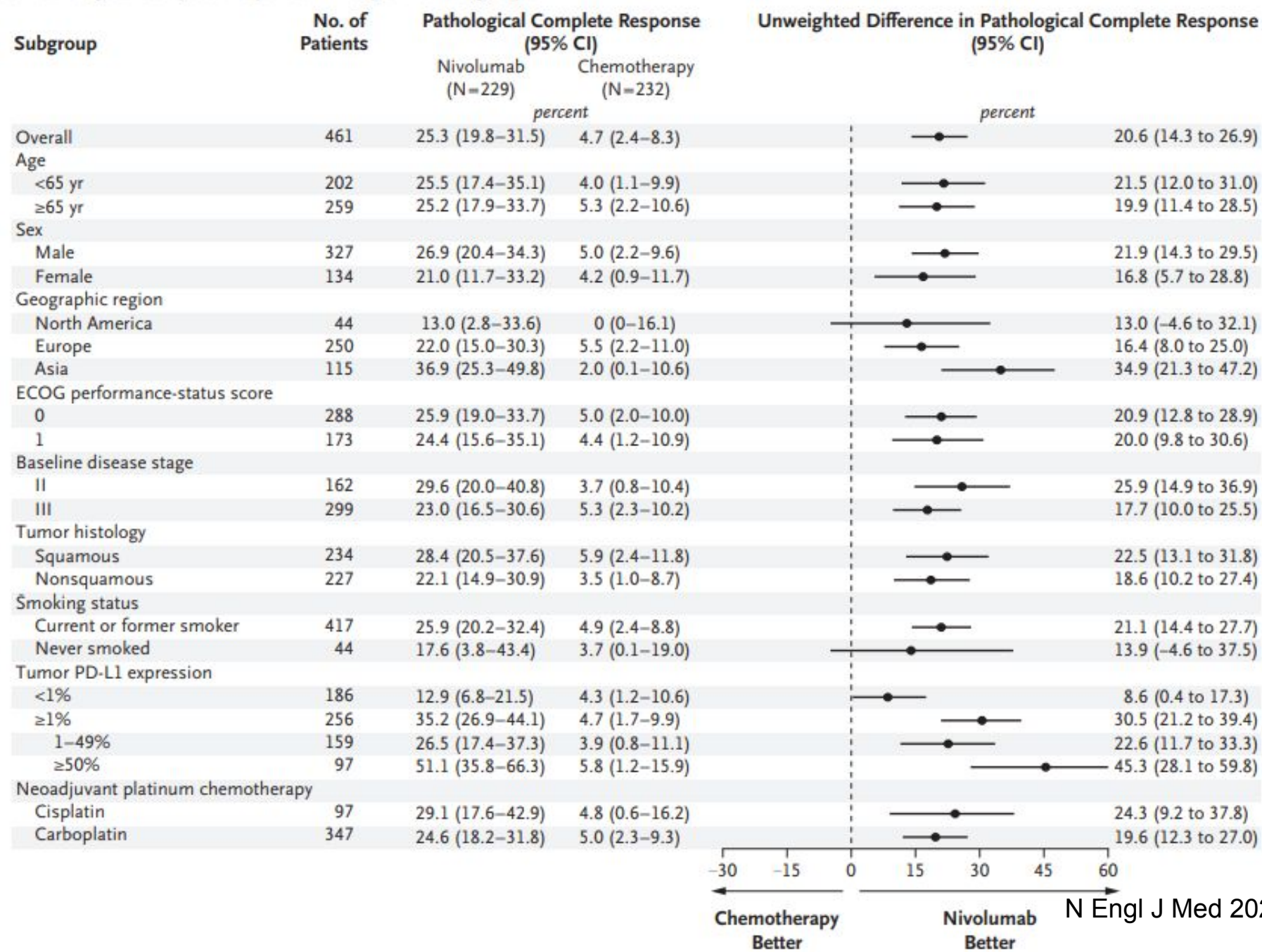
Nivolumab
Better

Chemotherapy
Better

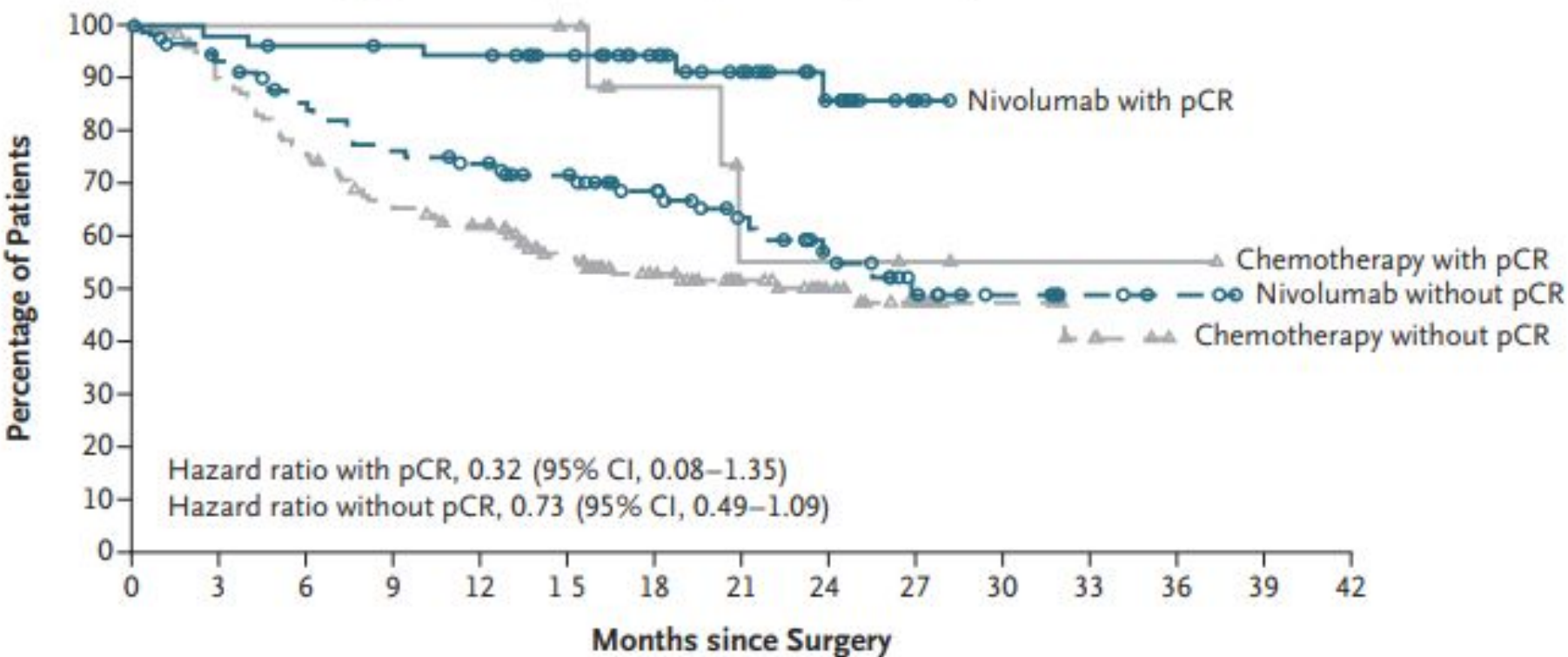
RESULTADOS RESPUESTAS



C Pathological Complete Response in Prespecified Subgroups



RESULTADOS SLE pCR



No. at Risk															
With pCR															
Nivolumab	58	56	54	53	52	45	35	25	14	2	0	0	0	0	0
Chemotherapy	11	11	11	11	11	10	6	3	3	2	1	1	1	0	0
Without pCR															
Nivolumab	98	85	74	67	62	54	45	33	23	14	7	4	2	0	0
Chemotherapy	148	129	109	93	84	61	45	33	22	14	9	5	0	0	0

EFFECTOS ADVERSOS

Table 2. Summary of Adverse Events.*

Event	Overall				Neoadjuvant Period				Adjuvant Period			
	Nivolumab (N=228)		Chemotherapy (N=230)		Nivolumab (N=228)		Chemotherapy (N=230)		Nivolumab (N=142)		Chemotherapy (N=152)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Adverse event of any cause — no. (%)†												
Any	222 (97.4)	108 (47.4)	225 (97.8)	99 (43.0)	216 (94.7)	78 (34.2)	221 (96.1)	63 (27.4)	124 (87.3)	28 (19.7)	121 (79.6)	23 (15.1)
Leading to treatment discontinuation	56 (24.6)	32 (14.0)	25 (10.9)	14 (6.1)	30 (13.2)	20 (8.8)	16 (7.0)	10 (4.3)	20 (14.1)	7 (4.9)	7 (4.6)	1 (0.7)
Serious	96 (42.1)	65 (28.5)	71 (30.9)	46 (20.0)	48 (21.1)	33 (14.5)	34 (14.8)	19 (8.3)	31 (21.8)	19 (13.4)	23 (15.1)	14 (9.2)
Treatment-related adverse event — no. (%)†‡												
Any	203 (89.0)	74 (32.5)	200 (87.0)	58 (25.2)	197 (86.4)	62 (27.2)	195 (84.8)	52 (22.6)	71 (50.0)	12 (8.5)	45 (29.6)	4 (2.6)
Leading to treatment discontinuation	44 (19.3)	25 (11.0)	17 (7.4)	11 (4.8)	26 (11.4)	17 (7.5)	12 (5.2)	9 (3.9)	14 (9.9)	6 (4.2)	4 (2.6)	0
Serious	44 (19.3)	31 (13.6)	22 (9.6)	13 (5.7)	32 (14.0)	23 (10.1)	19 (8.3)	11 (4.8)	10 (7.0)	5 (3.5)	2 (1.3)	1 (0.7)
Death§	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Surgery-related adverse event — no./total no. (%)¶	73/178 (41.0)	21/178 (11.8)	69/178 (38.8)	21/178 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

EA relacionados con el tratamiento administrado

Table S8. Most Frequent Treatment-related Adverse Events.

Event	Nivolumab (N=228)		Chemotherapy (N=230)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
All — no. (%)	203 (89.0)	74 (32.5)	200 (87.0)	58 (25.2)
Anemia	57 (25.0)	8 (3.5)	51 (22.2)	8 (3.5)
Nausea	53 (23.2)	2 (0.9)	65 (28.3)	3 (1.3)
Alopecia	52 (22.8)	1 (0.4)	53 (23.0)	0
Constipation	51 (22.4)	0	39 (17.0)	1 (0.4)
Fatigue	47 (20.6)	5 (2.2)	44 (19.1)	2 (0.9)
Decreased neutrophil count	35 (15.4)	23 (10.1)	20 (8.7)	15 (6.5)

Adverse events were categorized according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 26.0, and graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Events occurring in $\geq 15\%$ of patients in either treatment group reported between the first dose and 30 days after the last dose of study treatment are reported.

EA inmunomediados

Event	Nivolumab (N=228)		Chemotherapy (N=230)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Nonendocrine — no. (%)				
Pneumonitis	12 (5.3)	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)
Rash	11 (4.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Nephritis/renal dysfunction	7 (3.1)	3 (1.3)	0	0
Diarrhea/colitis	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Hypersensitivity	1 (0.4)	0	0	0
Hepatitis	0	0	1 (0.4)	0
Endocrine — no. (%)				
Hypothyroidism/thyroiditis	25 (11.0)	0	4 (1.7)	0
Hyperthyroidism	11 (4.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
Adrenal insufficiency	4 (1.8)	0	0	0
Hypophysitis	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Diabetes mellitus	2 (0.9)	0	0	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento perioperatorio con nivolumab resultó en una mayor sobrevida libre de eventos que la quimioterapia en paciente con CPCNP resecable.

No se observaron nuevas señales de seguridad

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio Checkmate 77T fase III, internacional, aleatorizado, evaluó el uso de nivolumab en el escenario perioperatorio. Aleatorizó un total de 461 pacientes 1:1 a recibir QT neoadyuvante basada en platinos + nivolumab (360 mg) o placebo cada 3 semanas x 4 ciclos seguidos de cirugía. Luego de la cirugía los pacientes continuaron recibiendo Nivolumab (480 mg) o placebo cada 4 semanas, hasta completar el año de tratamiento. En el análisis interino con un seguimiento de 25,4 meses, la SLEm no fue alcanzada para el grupo de Nivolumab vs 18,4m para el grupo de placebo (HR 0.58 IC 97,3%, 0.42–0.81). La tasa de SL de eventos a los 18 meses fue de 70,2% en el grupo de Nivolumab vs 50% en el grupo placebo. Con respecto a la respuesta al tratamiento fue superior para el grupo de nivolumab vs placebo, con una tasa de RPC de 25,3% vs 4,7% y RPM de 35,4% vs 12,1% respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado con efectos adversos grado 3 o más similares en ambos grupos con 47,4% en el grupo de Nivolumab y 43% en el grupo de placebo, Los efectos adversos inmunomediados fueron los esperados para Nivolumab. (N Engl J Med 2024;390:1756-1769).

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 10, 2023

VOL. 389 NO. 6

Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer

H. Wakelee, M. Liberman, T. Kato, M. Tsuboi, S.-H. Lee, S. Gao, K.-N. Chen, C. Doms, M. Majem, E. Eigendorff, G.L. Martinengo, O. Bylicki, D. Rodríguez-Abreu, J.E. Chaft, S. Novello, J. Yang, S.M. Keller, A. Samkari, and J.D. Spicer, for the KEYNOTE-671 Investigators*

Overall Survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC

Jonathan D Spicer,¹ Shugeng Gao,² Moishe Liberman,³ Terufumi Kato,⁴ Masahiro Tsuboi,⁵ Se-Hoon Lee,⁶ Ke-Neng Chen,⁷ Christophe Doms,⁸ Margarita Majem,⁹ Ekkehard Eigendorff,¹⁰ Gastón L Martinengo,¹¹ Olivier Bylicki,¹² Marina C Garassino,¹³ Delvys Rodríguez-Abreu,¹⁴ Jamie Chaff,¹⁵ Silvia Novello,¹⁶ Jing Yang,¹⁷ Steven M Keller,¹⁷ Ayman Samkari,¹⁷ Heather Wakelee,¹⁸ on behalf the KEYNOTE-671 Investigators

¹McGill University Health Centre, Montréal, QC, Canada; ²National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China; ³Centre Hospitalier de Université to Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada; ⁴Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan; ⁵National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ⁶Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁷Beijing Cancer Hospital, Peking University, Beijing, China; ⁸University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ⁹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ¹⁰Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Germany; ¹¹Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina; ¹²HIA Sainte-Anne, Toulon, France; ¹³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy (currently at University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago, IL, USA); ¹⁴Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; ¹⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; ¹⁶Department of Oncology, University of Turin, A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Turin, Italy; ¹⁷Merck & Co. Inc., Rahway, NJ, USA; ¹⁸Stanford University School of Medicine/Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, USA

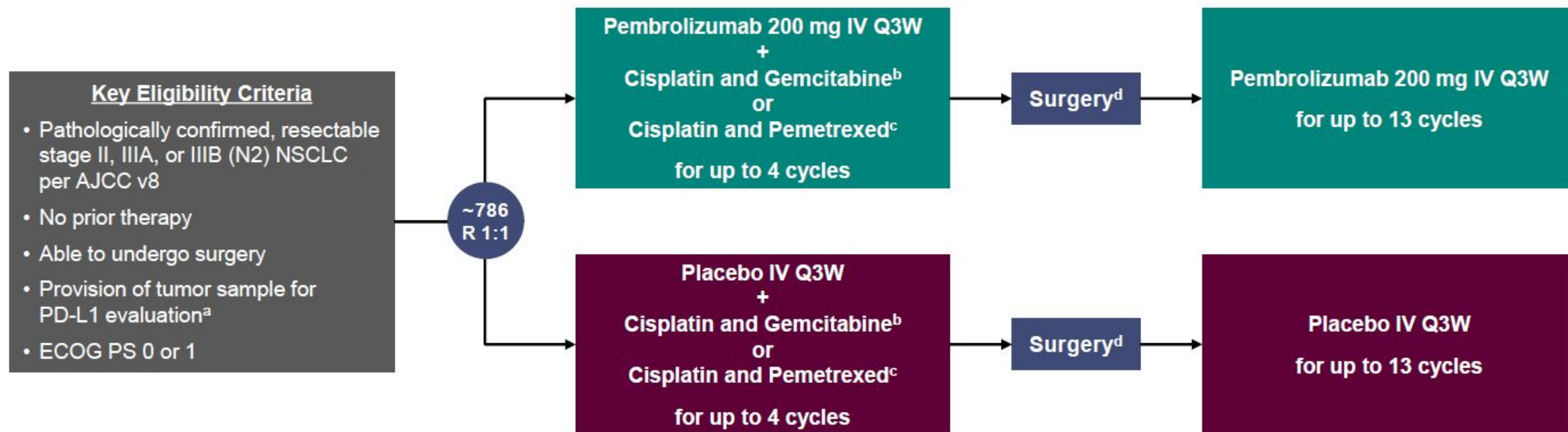
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Datos del análisis interino 2 (IA2)

- Todos los pacientes habían completado el régimen o discontinuado el tto
- Preespecificado para ocurrir luego de aprox 416 eventos de SLE.
- Analisis final de la SLE.
- Analisis interino de SG (significación estadística, $p= 0.00543$, test de una cola)

KEYNOTE-671 Study Design

Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial



Stratification Factors

- Disease stage (II vs III)
- PD-L1 TPS^a (<50% vs ≥50%)
- Histology (squamous vs nonsquamous)
- Geographic region (east Asia vs not east Asia)

Dual primary end points: EFS per investigator review and OS

Key secondary end points: mPR and pCR per blinded, independent pathology review and safety

Baseline Characteristics, IA2

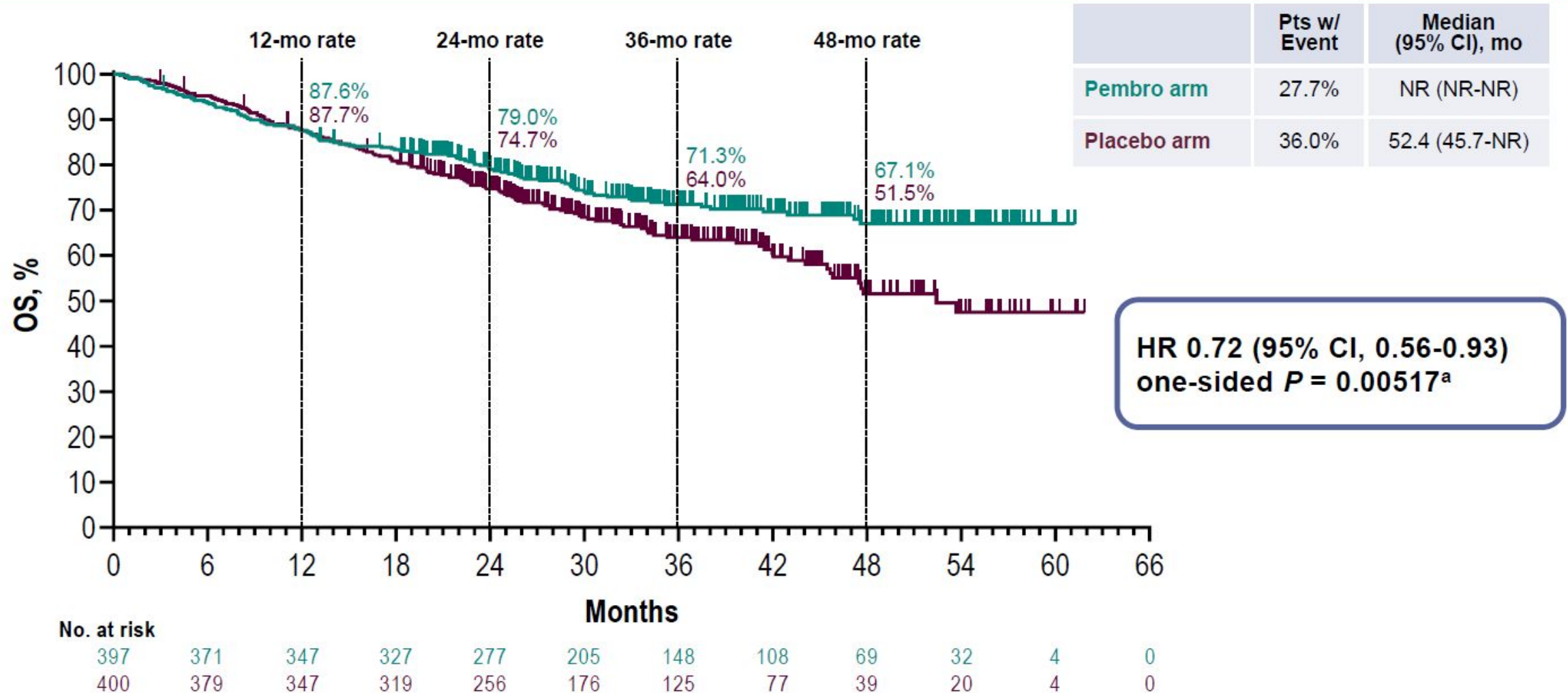
	Pembro Arm (N = 397)	Placebo Arm (N = 400)
Median age (range), years	63 (26-83)	64 (35-81)
Male	279 (70.3%)	284 (71.0%)
Race		
American Indian or Alaska Native	1 (0.3%)	0
Asian	124 (31.2%)	125 (31.3%)
Black or African American	6 (1.5%)	10 (2.5%)
Multiple	3 (0.8%)	10 (2.5%)
White	250 (63.0%)	239 (59.8%)
Missing data	13 (3.3%)	16 (4.0%)
Geographic region		
East Asia	123 (31.0%)	121 (30.3%)
Not east Asia	274 (69.0%)	279 (69.8%)
ECOG PS		
0	253 (63.7%)	246 (61.5%)
1	144 (36.3%)	154 (38.5%)
Histology		
Nonsquamous	226 (56.6%)	227 (56.8%)
Squamous	171 (43.1%)	173 (43.3%)

	Pembro Arm (N = 397)	Placebo Arm (N = 400)
Smoking status		
Current	96 (24.2%)	103 (25.8%)
Former	247 (62.2%)	250 (62.5%)
Never	54 (13.6%)	47 (11.8%)
Clinical stage ^a		
II	118 (29.7%)	121 (30.3%)
IIIA	217 (54.7%)	224 (56.0%)
IIIB	62 (15.6%)	55 (13.8%)
N status ^a		
cN0	148 (37.3%)	142 (35.5%)
cN1	81 (20.4%)	71 (17.8%)
cN2	168 (42.3%)	187 (46.8%)
PD-L1 TPS		
≥50%	132 (33.2%)	134 (33.5%)
1-49%	127 (32.0%)	115 (28.8%)
<1%	138 (34.8%)	151 (37.8%)
Known <i>EGFR</i> mutation ^b	14 (3.5%)	19 (4.8%)
Known <i>ALK</i> translocation ^b	12 (3.0%)	9 (2.3%)

^a As determined by imaging and biopsy. ^b *EGFR* mutation and *ALK* translocation status were tested locally per investigator discretion. *EGFR* status was unknown in 272 (68.5%) participants in the pembro arm and 257 (64.3%) in the placebo arm; *ALK* status was unknown in 281 (70.8%) and 259 (64.8%), respectively. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

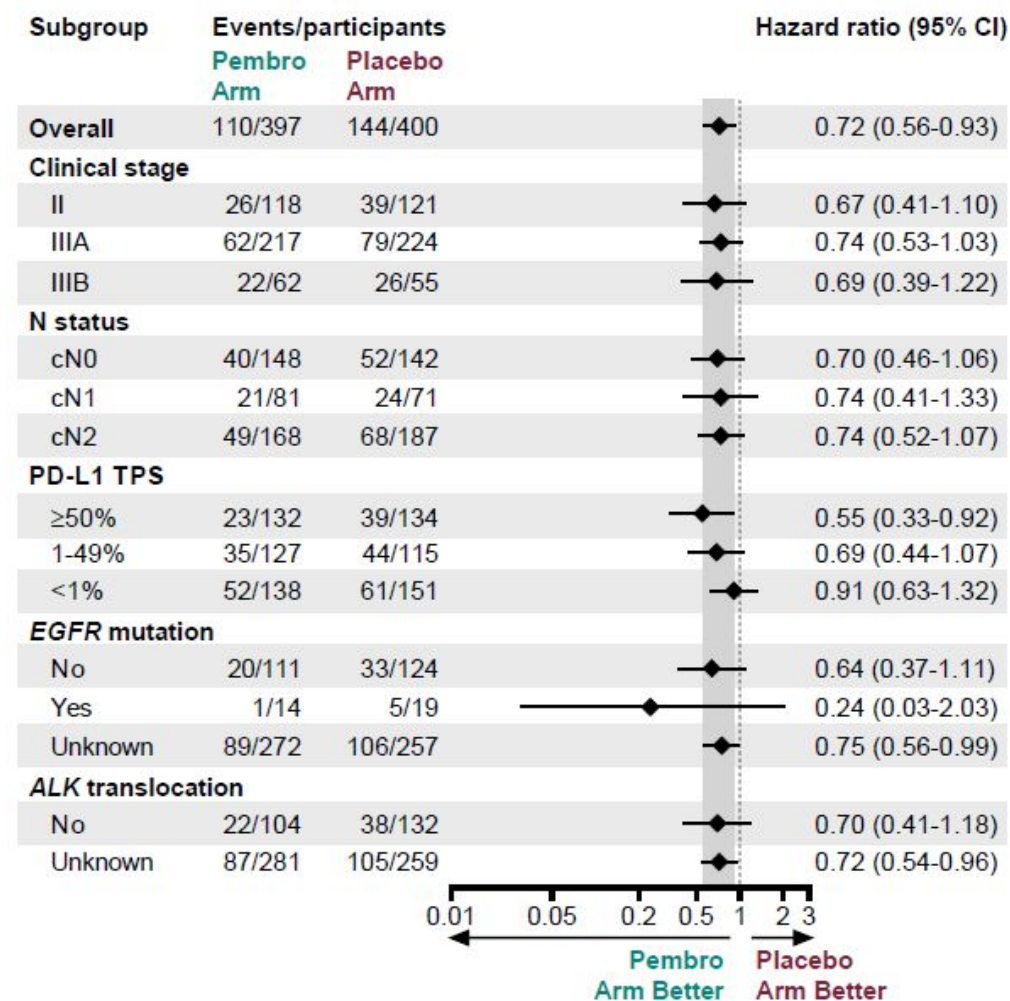
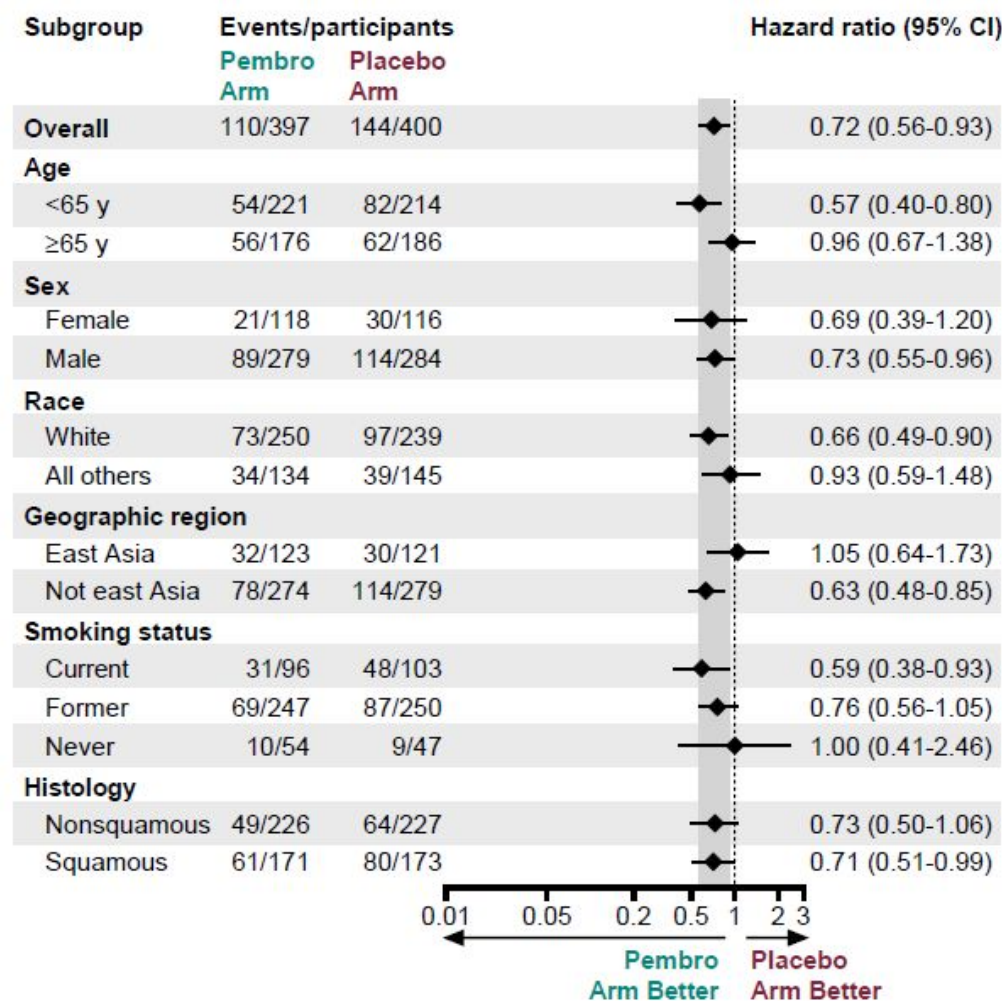
Overall Survival, IA2

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



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

Overall Survival in Subgroups, IA2



Per the prespecified analysis plan, subgroups with <30 participants are excluded from the forest plot. Subgroups for stage IIIA and IIIB and pN status were post hoc; all other subgroups were prespecified. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

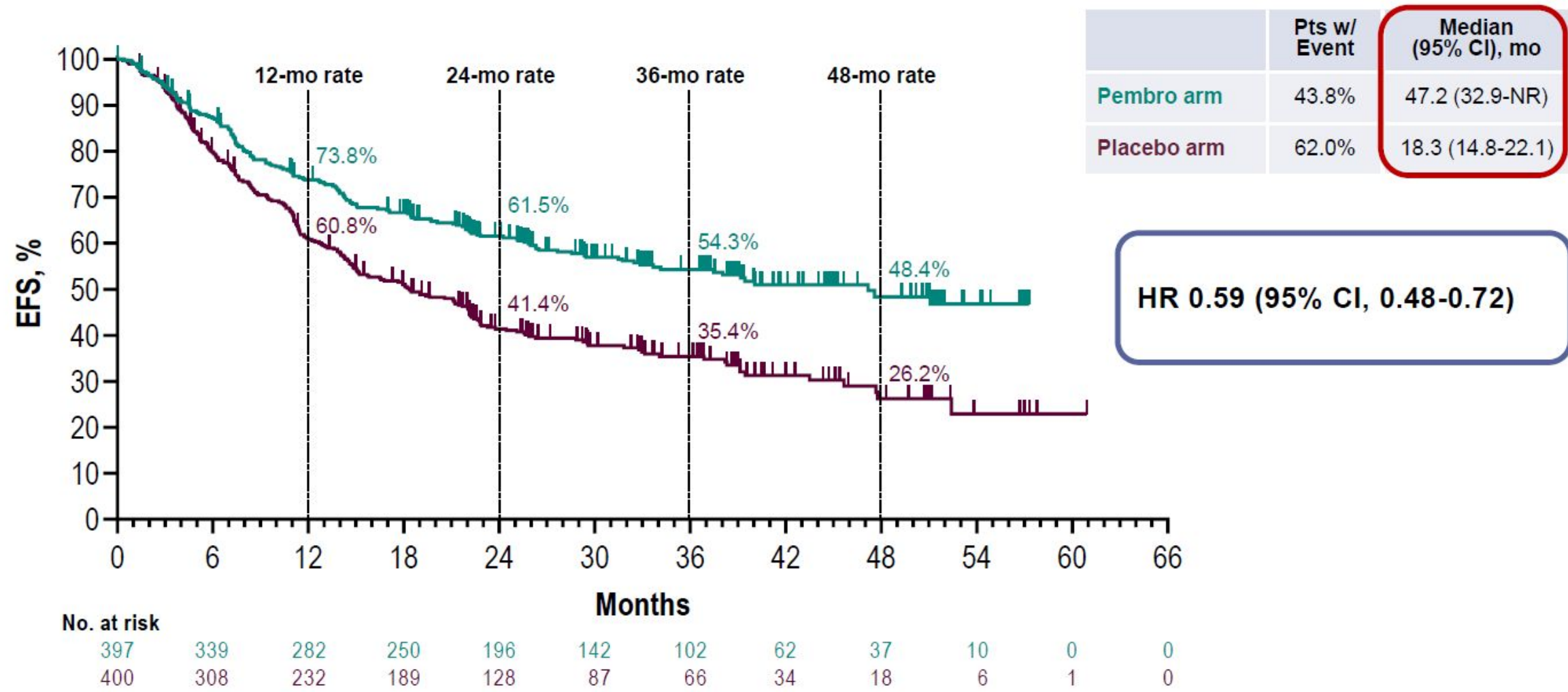
Subsequent Systemic Anticancer Therapy In Participants With Recurrence or PD, IA2

	Pembro Arm (n = 125)	Placebo Arm (n = 208)
Any subsequent systemic therapy^a	88 (70.4%)	160 (76.9%)
PD-1 or PD-L1 inhibitor-based regimen ^b	27 (21.6%)	104 (50.0%)
Chemotherapy-based regimen	54 (43.2%)	72 (34.6%)
TKI-based regimen ^c	23 (18.4%)	25 (12.0%)
Other	9 (2.7%)	3 (1.4%)

^a Participants may have received ≥1 subsequent therapy regimen. ^b Includes PD-1 or PD-L1 inhibitors given with or without chemotherapy. ^c Includes TKIs given with or without chemotherapy. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

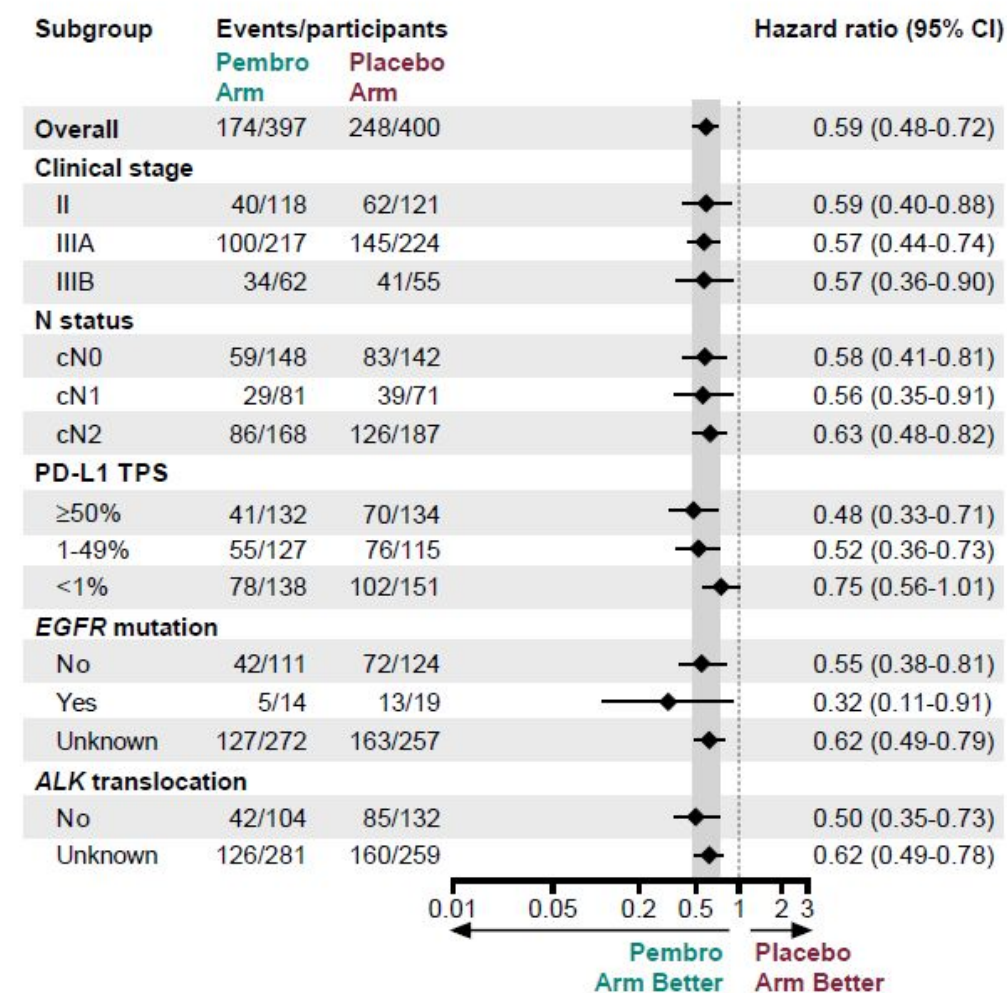
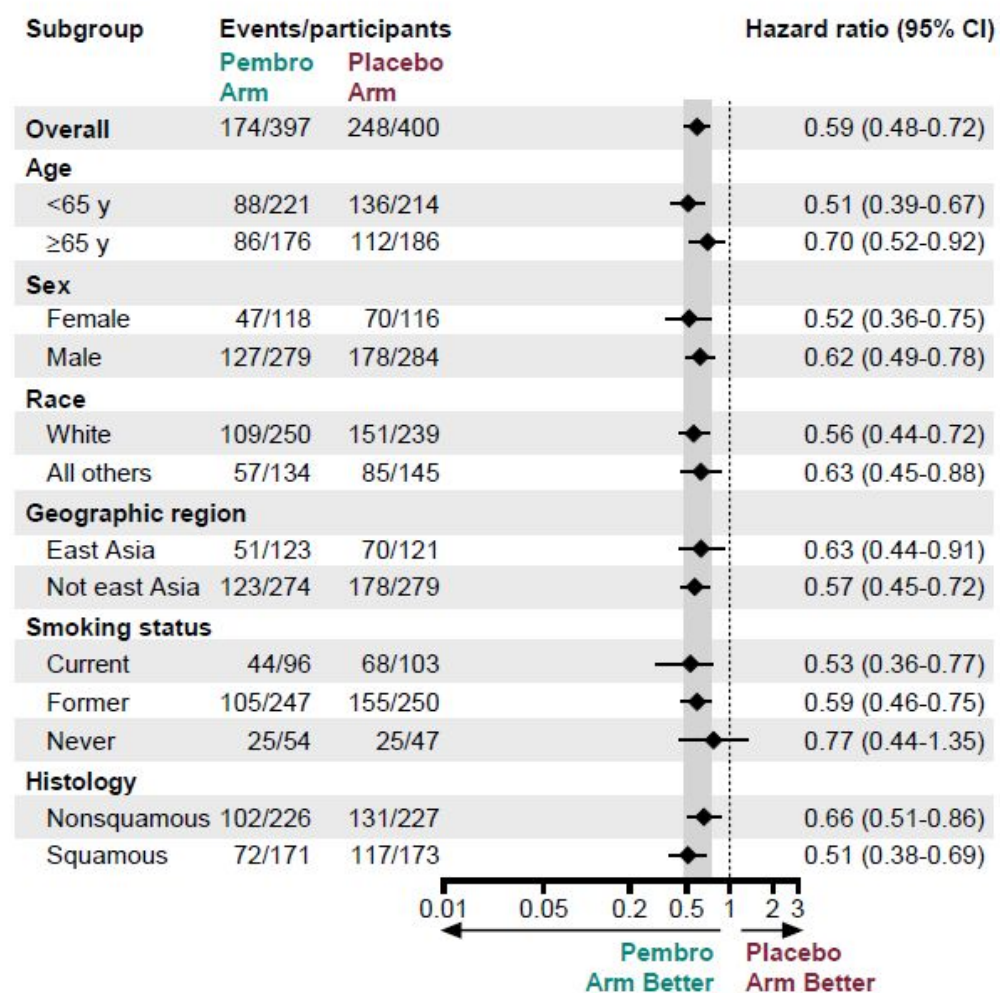
Event-Free Survival, IA2

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



EFS defined as time from randomization to first occurrence of local progression precluding planned surgery, unresectable tumor, progression or recurrence per RECIST v1.1 by investigator assessment, or death from any cause. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

Event-Free Survival in Subgroups, IA2



Per the prespecified analysis plan, subgroups with <30 participants are excluded from the forest plot. Subgroups for stage IIIA and IIIB and pN status were post hoc; all other subgroups were prespecified. Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

Exposure and AE Summary Across Treatment Phases, IA2

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

	Pembro Arm (n = 396)	Placebo Arm (n = 399)
Exposure		
Study days on pembro or placebo, median (range)	375.5 days (1-728)	337.0 days (1-644)
No. pembro or placebo administrations, median (range)	15 (1-17)	12 (1-17)
Treatment-related AEs^a		
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%)
Immune-mediated AEs and infusion reactions		
Grade 3-5	26 (6.6%)	6 (1.5%)
Serious	24 (6.1%)	6 (1.5%)
Led to death	1 (0.3%) ^d	0
Led to discontinuation of all study treatment	23 (5.8%)	3 (0.8%)

^a Considered by the investigator to be related to chemotherapy, pembrolizumab, and placebo. ^b AEs leading to death (n = 1 each): atrial fibrillation, immune-mediated lung disease, pneumonia, and sudden cardiac death (no new treatment-related deaths vs IA1). ^c AEs leading to death (n = 1 each): acute coronary syndrome, pneumonia, and pulmonary hemorrhage (no new treatment-related deaths vs IA1). ^d AE leading to death: pneumonitis (recorded in the database as immune-mediated lung disease; no new immune-mediated deaths vs IA1). Data cutoff date for IA2: July 10, 2023.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Se observó un aumento clínica y estadísticamente significativo en la SG con el uso de pembrolizumab neoadyuvante más PQT seguido de cirugía y de pembrolizumab adyuvante vs, QT neoadyuvante seguida de cirugía.
- Con una mediana de seguimiento de 3 años HR de muerte fue de 0.72 (IC95% 0.56 0.93)
- La mediana de SG aun no ha sido alcanzada en el brazo de pembrolizumab vs 52.4 meses en el brazo placebo
- El beneficio en SG fue consistente en todos los subgrupos
- El beneficio en SLE observado en el análisis previo se mantiene y confirma, con una mediana de SLE de casi 2.5 años mayor en el brazo de pembrolizumab vs placebo
- El aumento de SG sin cambios en el perfil de seguridad establecen como un nuevo SOC el uso de pembrolizumab perioperatorio en CPNCP resecable estadios II, IIIA y IIIB (N2)

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio Keynote 671 fase III, internacional, abierto, doble ciego y aleatorizado, evaluó el uso de pembrolizumab perioperatorio. Se incluyeron 797 pacientes con estadio II, IIIA o IIIB (con estadio ganglionar N2) según la AJCC 8a edición. En la fase neoadyuvante, los participantes recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino gemcitabine (histología escamosa) o cisplatino pemetrexed (histología no escamosa) más pembrolizumab o placebo cada 21 días. La cirugía debía realizarse máximo 20 semanas después de la primera dosis de pembrolizumab neoadyuvante o placebo más quimioterapia, la radioterapia se administró en circunstancias seleccionadas. La fase adyuvante debía iniciarse luego de las 4 semanas y antes de las 12 semanas post cirugía y consistía en pembrolizumab o placebo, administrados cada 3 semanas hasta 13 ciclos. Los co-endpoints primarios fueron la SLE (sobrevida libre de eventos), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de progresión local que impidió la cirugía planificada, tumor no resecable, progresión o recurrencia según los Criterios RECIST 1.1 evaluada por el investigador, o muerte por cualquier causa, y la SG. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la supervivencia libre de eventos a los 24 meses fue del 62,4 % en el grupo de pembrolizumab y del 40,6 % en el grupo de placebo para toda la población. La mediana de SLE (sobrevivencia libre de eventos) no se alcanzó en el grupo de pembrolizumab y fue de 17 meses en el grupo de placebo (HR, 0,58, IC 95%, 0,46 a 0,72, $p < 0,001$). Del análisis de subgrupo se destaca que el beneficio es a expensas de los pacientes con estadio III HR 0.54 (IC95% 0.42-0.70) vs. estadio II HR 0.65 (0.42-1.01) y $PDL1 \geq 1\%$ HR 0.47 (IC95% 0.36-0.63) vs. $< 1\%$ HR 0.77 (IC95% 0.55/1.07). Respecto a la histología, ambas se benefician. Se produjo una mPR (respuesta patológica mayor) en el 30,2 % en el grupo de pembrolizumab vs. 11 % del grupo placebo y una pCR en el 18,1 % en el grupo de pembrolizumab vs. 4 % en el grupo de placebo (N Engl J Med. 2023 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa2302983. Online)

En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica de 2023 se presentó una actualización de los datos, con una mediana de seguimiento de 36.6 meses, con un total de 254 muertes la SG fue significativamente mayor en el brazo de pembrolizumab + QT, la mediana para el grupo de pembrolizumab + QT aun no ha sido alcanzada vs. 52.4 meses en el grupo de QT, siendo la SG a 36 meses de 71.3 vs. 64% (HR 0.72 IC 95% 0.56-0.93]; $P = 0.00517$). La mediana de SLE fue de 47.2 vs. 18.3 meses y la SLE a 36 meses de 54.3 vs. 35.4% (HR 0.59 IC 95% 0.48-0.72) (Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335. 10.1016/annonc/annonc1358.)

De acuerdo a estos resultados consideramos como una opción a valorar en el tratamiento del CBP operable estadios II-III A-B, si bien del análisis de subgrupo de SLE se desprende que el mayor beneficio es para pacientes estadio III y un nivel de $PDL1 \geq 1\%$.

Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816

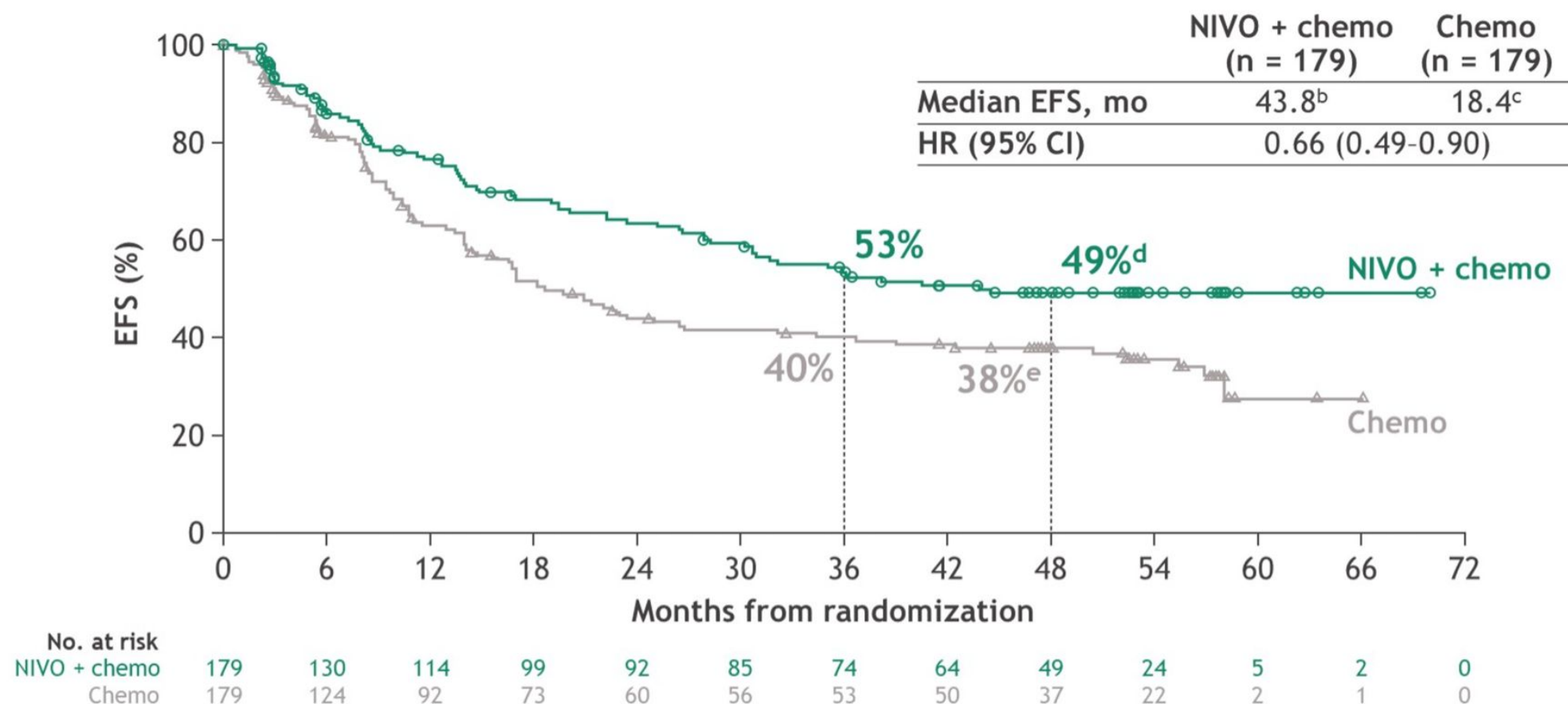
Jonathan D. Spicer,¹ Nicolas Girard,² Mariano Provencio Pulla,³ Changli Wang,⁴ Tetsuya Mitsudomi,⁵ Mark M. Awad,⁶ Everett E. Vokes,⁷ Janis M. Taube,⁸ Lorena Lupinacci,⁹ Gene B. Saylor,¹⁰ Fumihiko Tanaka,¹¹ Moishe Liberman,¹² Sung Yong Lee,¹³ Aurelia Alexandru,¹⁴ Manolo D'Arcangelo,¹⁵ Phuong Tran,¹⁶ Javed Mahmood,¹⁶ Vishwanath Gharpure,¹⁶ Apurva Bhingare,¹⁶ Patrick M. Forde⁸

¹McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; ²Institut du Thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris, France; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁴Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin, China; ⁵Kindai University Faculty of Medicine, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Japan; ⁶Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ⁷University of Chicago Medicine, Chicago, IL; ⁸The Bloomberg-Kimmel Institute for Cancer Immunotherapy, Johns Hopkins Medicine, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD; ⁹Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ¹⁰Charleston Oncology, Charleston, SC; ¹¹University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; ¹²Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ¹³Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ¹⁴Institutul Oncologic București Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu, Bucharest, Romania; ¹⁵Azienda Unita Sanitaria Locale della Romagna, Ravenna, Italy; ¹⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ

Abstract number LBA8010

EFS: 4-year update^a

- In CheckMate 816, neoadjuvant NIVO + chemo significantly improved the primary endpoints of EFS and pCR vs chemo and demonstrated a favorable OS trend in patients with resectable NSCLC^{1,2}

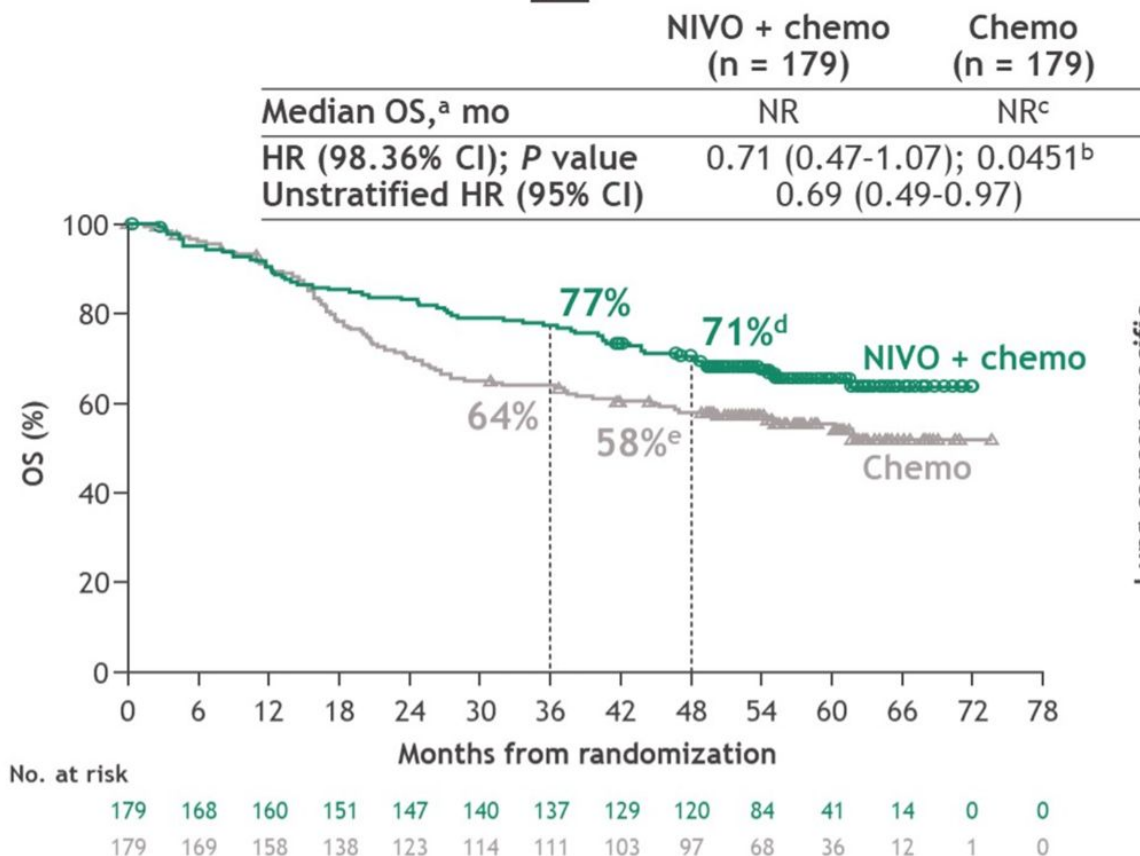


Database lock date, February 23, 2024; minimum/median follow-up, 49.1/57.6 months.

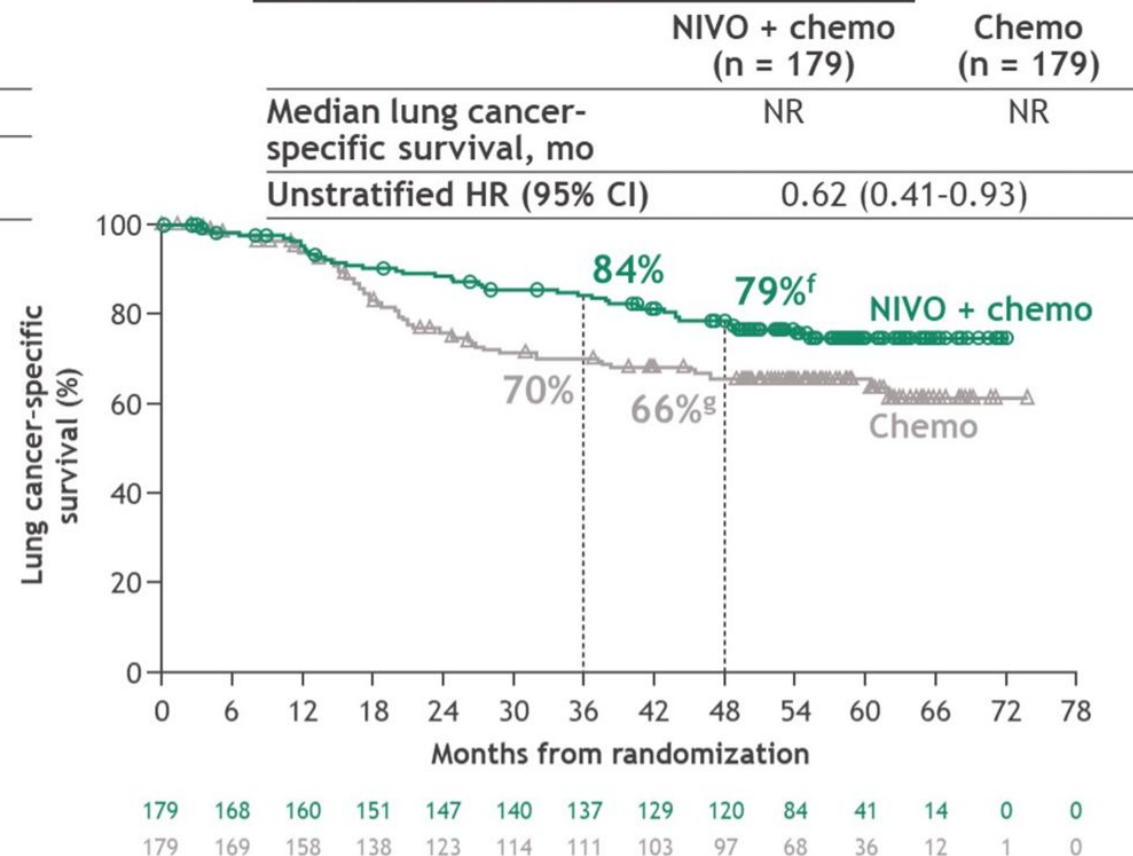
^aExploratory analysis. ^b95% CI: ^b30.6-NR; ^c14.0-26.7; ^d41-57; ^e30-46. 1. Forde PM, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1973-1985. 2. Forde PM, et al. Oral presentation at European Lung Cancer Congress (ELCC); March 29-April 1, 2023; Copenhagen, Denmark. Presentation 840.

OS and lung cancer-specific survival: 4-year update

OS



Lung cancer-specific survival^h



- Patients in the NIVO + chemo arm who had pCR continued to have improved OS vs those who did not (HR [95% CI], 0.08 [0.02-0.34]; 4-year OS rates, 95% vs 63%)

Minimum/median follow-up, 49.1/57.6 months.

^aReasons for OS events (deaths) in all treated patients in the NIVO + chemo vs chemo arms (N = 176 in each arm) were disease (23% vs 33%), study drug toxicity (0% vs 2%), unknown (3% vs 3%), and other (7% vs 5%).

^bSignificance boundary for OS (0.0164) was not met at this interim analysis. ^c95% CI: ^c50.4-NR; ^d63-77; ^e50-65; ^f72-84; ^g58-72. ^hExploratory analysis; events were deaths with noted reason of "disease" per investigator assessment.

Subsequent anti-cancer therapy^a

Patients, n (%)	Concurrently randomized patients		Patients with EFS events ^b	
	NIVO + chemo (n = 179)	Chemo (n = 179)	NIVO + chemo (n = 75)	Chemo (n = 101)
Any subsequent therapy	52 (29)	89 (50)	40 (53)	72 (71)
Radiotherapy	24 (13)	42 (24)	17 (23)	35 (35)
Surgery	5 (3)	9 (5)	5 (7)	7 (7)
Systemic therapy	44 (25)	75 (42)	33 (44)	63 (62)
Chemo	40 (22)	47 (26)	30 (40)	39 (39)
Immunotherapy	18 (10)	48 (27)	16 (21)	42 (42)
VEGFR inhibitors	12 (7)	16 (9)	11 (15)	15 (15)
EGFR/ALK TKIs	5 (3)	11 (6)	2 (3)	10 (10)
Other targeted therapy	0	4 (2) ^c	0	3 (3) ^d
Other systemic therapy	1 (1)	8 (4)	0	6 (6)

^aSubsequent therapy was defined as therapy started on or after the first study treatment dosing date (randomization date if the patient was never treated), outside of protocol-specified adjuvant therapy. Patients may have received ≥ 1 type of subsequent therapy. ^bEFS events shown here are per investigator evaluation (not BICR). ^cIncluded amivantamab, capmatinib, entrectinib, pralsetinib, and regorafenib (n = 1 for each). ^dIncluded amivantamab, capmatinib, entrectinib, and pralsetinib (n = 1 for each).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Con un seguimiento a 4 años el uso de nivolumab neoadyuvante + PQT basada en platinos x 3 ciclos confirma el aumento en sobrevida libre de eventos y evidencia una tendencia de aumento de sobrevida global.

PROPUESTA DE PAUTADO

Nivolumab

El estudio Checkmate 816 fase III, Internacional, abierto y aleatorizado, evaluó el agregado de Nivolumab a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CBPNCP estadios Ib (≥ 4 cm) -IIIA (AJCC 7.^a edición), sin mutaciones del EGFR o translocación ALK. Un total de 358 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir Nivolumab 360 mg + quimioterapia basada en platinos o quimioterapia exclusiva (cada 3 semanas x un total de 3 ciclos) como tratamiento neoadyuvante. Como co-objetivos primarios se evaluaron la SLE (sobrevida libre de eventos), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta cualquier progresión de la enfermedad y la cPR (respuesta patológica completa). Como objetivos secundarios se evaluaron la RP mayor, tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia y la SG. Un 83% de los pacientes del brazo de nivolumab vs un 75% del brazo de la QT lograron realizar la cirugía. Con un seguimiento de 21 meses, la mediana de SLE para toda la población fue de 31.6 meses con Nivolumab más quimioterapia y 20.8 meses con quimioterapia exclusiva y una SLE a 24 meses de 63 vs 45% (HR 0.63 IC 97%, 0.43 - 0.91; $p=0.005$). En el análisis de subgrupo vemos que este beneficio se pierde en los estadios IB-II (SLE a 24 meses 66 vs 60%, medianas no alcanzadas, (HR 0.87 IC95% 0.48-1.56) y se mantiene únicamente para el estadio IIIA (SLEm 31.6 vs 15.7 meses HR 0.54 IC95% 0.37-0.80). Respecto al análisis de subgrupo en función de expresión de PDL1 vemos que el beneficio se pierde para aquellos con un PDL1 < 1% HR 0.85 (IC95% 0.54-1.32) vs $\geq 1\%$ HR 0.41 (IC95% 0.24-0.70). Respecto a la histología el beneficio se centra en los no escamosos HR 0.50 (IC95% 0.37-0.79) vs escamosos HR 0.87 (IC95% 0.48-1.56). En cuanto a la pCR la misma fue de 24 vs 2% a favor de nivolumab + QT (OR 13.94 IC99% 3.49-55.75 $p<0.001$) (N Engl J Med 2022; 386:1973-1985)

En ASCO 2024 se presentaron los datos con un seguimiento a 4 años, La mediana de SLE fue de 43.8 vs 18.4 meses y una SLE a los 3 años de 53 vs 40% y a los 4 años de 49 vs 38% (HR 0.66 IC95% 0.49 - 0.90). La SG aun no demostró un beneficio estadísticamente significativo, siendo las medianas aun no alcanzadas y la SG a 3 años de 77 vs 64% y a los 4 años de 71 vs 58% (HR 0.71 IC95% 0.47-1.07). (Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 17_suppl)

Aguardamos datos maduros de SG para su recomendación

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

En resumen al momento actual hay publicados tres estudios, con tres drogas diferentes, que evalúan el uso de inmunoterapia perioperatoria + PQT neoadyuvante en el CPNCP estadios II, IIIA y IIIB. Estas drogas no han sido comparadas entre si. Todos los estudios fueron positivos para su objetivo primario, la sobrevida libre de eventos +/- rPC.

Dado que al momento actual únicamente el estudio que evalúa el uso de pembrolizumab tiene reportados datos de sobrevida global, con resultados clínicamente y estadísticamente significativos, consideramos este régimen como mejor opción en este escenario, Destacamos del análisis de subgrupo de SLE que se desprende que el mayor beneficio es para pacientes estadio III y un nivel de PDL1 $\geq 1\%$, quedando a criterio del oncólogo tratante su indicación en otros escenarios .

TABLA COMPARATIVA

	AEGEAN (PERIOPERATORIO)	KEYNOTE 671 (PERIOPERATORIO)	CHECKMATE 77T (PERIOPERATORIO)	CHECKMATE 816 (NEOADYUVANTE)
TRATAMIENTO	Durvalumab + QT NEOADY Durvalumab ADY	Pembrolizumab + QT NEOADY Pembrolizumab ADY	Nivolumab + QT NEOADY Nivolumab ADY	Nivolumab + QT NEOADY
SEGUIMIENTO	24 MESES	36.6 MESES	25.4 MESES	48 MESES
Estadificación	PET y RM de cráneo mandatoria	PET y RM de cráneo mandatoria	PET y RM cráneo mandatoria	TC T-A + TC o RM craneo si indicado
SG	SIN DATO	NA vs 52,4m (HR 0.72 IC95% 0.56- 0.93)	SIN DATO	NA vs NA SG A 4 AÑOS 71 vs. 58% (HR 0.71 IC 98.36% 0.47-1.07)
SLE*m *eventos	NA vs 25.9m (HR 0.68 IC 95% 0.53 vs 0.88)	42,7m vs 18.3m (HR 0.59 IC 95% 0.48 vs 0.72)	NA vs 18.4m (HR 0.58 IC 97,3%, 0.42–0.81)	43.8m vs 18.4m (HR 0.66 IC 95% 0.49-0.90)
TR	RPC: 17,2 vs 4.3% RPM: 33,3% vs 12,3%	RPC: 18.1 vs 4.0% RPM: 30,2% vs 11%	RPC: 25,3 vs 4.7% RPM: 35,4% vs 12,1%	RPC: 24 vs 2%
% de pac operados	77.6 vs 76.7%	82.1 vs 79.4%	77,7% vs 76,7%	83 vs 75%