

INVITED REVIEW ARTICLE

免疫チェックポイント阻害剤を用いた周術期治療の展望

堀之内秀仁¹

Perspective on Perioperative Therapy Using Immune Checkpoint Inhibitors

Hidehito Horinouchi¹¹Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — Recently, there has been an increasing focus on perioperative therapy, as much as or more so than during the introduction of postoperative cisplatin plus vinorelbine to clinical practice. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are agents that play a part in this process. Perioperative therapy is a situation wherein chemotherapy is uniformly administered to three populations: patients with a true cancer-free status that has been cured by surgical resection; patients with a potential cancer-carrying status that has not been cured by surgical resection but can be cured by medical treatment; and patients who are not cured after surgical resection and perioperative medical treatment. Perioperative medical treatment using ICIs has already been reported with atezolizumab (IMpower010) and pembrolizumab (PEARLS) as postoperative therapy and nivolumab (CheckMate 816) as preoperative therapy. In addition, preoperative and postoperative clinical trials using ICIs are underway, with these agents being applied to patients with advanced-stage disease. Furthermore, patient selection for perioperative treatment is also entering a major turning point with the use of pathologic response and minimal residual disease.

(JJLC. 2023;63:2-7)

KEY WORDS — Immune checkpoint inhibitor, Postoperative, Preoperative, Perioperative, Minimal residual disease

Corresponding author: Hidehito Horinouchi.

要旨 — 近年、術後シスプラチン併用療法の実臨床への導入期と同様に、あるいはそれを凌駕するほど、周術期治療への注目度が高まっている。その一翼を担っている治療薬が免疫チェックポイント阻害剤であることは言うまでもない。周術期薬物療法は、外科切除で根治している真の非担癌状態の患者、外科切除では根治していない潜在的な担癌状態で薬物療法により治癒しうる患者、外科切除後と周術期治療を行っても治癒しない患者、の3つの集団に一樣に同じ薬物療法を実施する状況にある。免疫チェックポイント阻害剤を用いた周術期治療として

は、術後療法としてアテゾリズマブ(IMpower010 試験)、ペムブロリズマブ(PEARLS 試験)、術前療法としてニボルマブ(CheckMate 816 試験)がすでに報告されている。さらに今後、術前・術後療法として現在進行期で利用されている免疫チェックポイント阻害剤を用いた臨床試験が実施されている。また、病理学的奏効や Minimal Residual Disease の活用により、周術期治療の患者選択も大きな転換期を迎えつつある。

索引用語 — 免疫チェックポイント阻害剤、術後療法、術前療法、術前・術後療法、Minimal residual disease

はじめに

近年、術後シスプラチン併用療法の実臨床への導入期と同様に、あるいはそれを凌駕するほど、周術期治療への注目度が高まっている。その一翼を担っている治療薬

が免疫チェックポイント阻害剤であることは言うまでもない。本稿では、免疫チェックポイント阻害剤を用いた周術期治療について概説する。

¹国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院呼吸器内科。

論文責任者：堀之内秀仁。

肺癌周術期治療に関する基礎知識

周術期治療においても、用いる薬剤の投与方法、安全性については、進行肺癌とほぼ変わらない。ただ、留意しなければならないのは、対象患者と周術期薬物療法の意義についての認識である。すべての患者が担癌状態である進行肺癌と異なり、周術期治療においてはすべての患者が臨床的には非担癌状態である。一部の患者で術後再発を将来認めることは予見されるため、周術期治療の時点でも一定の割合で臨床的には明らかでない潜在的な担癌状態の患者が含まれており、その患者集団こそが真の周術期治療の対象患者となる。ただ、現状ではそれを鑑別する方法が存在せず、周術期薬物療法は、外科切除で根治している真の非担癌状態の患者、外科切除では根治していない潜在的な担癌状態で薬物療法により治癒しうる患者、外科切除後と周術期治療を行っても治癒しない患者、の3つの集団に一樣に同じ薬物療法を実施する状況にある。加えて、術後の患者にとって、術後再発、再発までの期間、さらにはその後に発生する進行肺癌としての治療期間、Overall survival (OS) は、それが現時点より遠くなればなるほどダメージしがたいものとなる。これらの背景をふまえた周術期治療についての説明が不可欠である。

プラチナ併用療法による周術期治療

非小細胞肺癌における周術期治療の転機は、1995年に報告されたメタアナリシスであった。シスプラチンを含む術後化学療法により、手術療法単独に比べ2年生存割合で3%、5年生存割合で5%の改善が認められた（ハザード比0.87 [95% 信頼区間0.74~1.02, $p=0.08$]).¹ 術前治療においては、Passら、Rothら、Rosellらにより、III期非小細胞肺癌を対象に術前化学療法の効果を評価し、いずれも術前治療の有効性を報告している。²⁴ ただ、同時期に日本で実施されたJCOG 9209試験では、術前化学療法の意義は検証されていない。⁵

これらの結果をふまえ、術前化学療法の有効性を検証するためのさらに大規模な試験が実施された。⁶⁻⁸ Depierreらは、臨床病期IBからIIIA期の355人を対象に、術前化学療法の有効性を検証するランダム化比較試験を実施した。英国MRCでも、臨床病期IBからIIIA期の519人（予定症例数600人）を対象に、シスプラチンを含む術前化学療法を実施する試験治療群と、手術療法単独の対照群を比較した。SWOGにおいても臨床病期IBからIIIA期の354人（予定症例数600人）を対象に、術前化学療法の効果を検証するランダム化比較試験（S9900試験）が実施された。これらの試験は、先に記載した小規模試験と異なり、いずれも術前化学療法の意義

を示すことができなかった。

一方、術後化学療法についても主なものでは、IALT試験、JBR-10試験、ANITA試験が実施され、いずれも術後化学療法の意義を示す結果が報告されている。⁹⁻¹¹ フランスを中心としたIALT (International Adjuvant Lung cancer Trial) 試験は、病理病期I~IIIA期までの1867例を対象として、シスプラチン併用化学療法（併用薬はエトポシド、ビノレルビン、ビンデシン、ビンクリスチンなど）による術後化学療法群と、手術療法単独群を比較するデザインで実施された。カナダ、米国のグループで実施されたJBR-10試験では、病理病期IB期とII期を対象としてシスプラチン、ビノレルビンによる術後化学療法群と手術後経過観察群が比較された。ヨーロッパのグループにより実施されたANITA試験では、病理病期IB期からIIIA期を対象として、同様にシスプラチン、ビノレルビンによる術後化学療法群と手術後経過観察群を比較した。

これらの試験を含む5つのシスプラチン併用化学療法を用いた術後化学療法についての臨床試験のメタアナリシス（LACE, Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation）が2008年に報告され、術後化学療法の有効性が確認されている。¹²

一方、術前化学療法についてもメタアナリシスが報告されており、1つ1つの試験はNegative trialであっても、統合した場合には術後化学療法と同等の生存利得があることが示されている。¹³

エンドポイントに関する考察

これまで述べてきたように、シスプラチンを含む併用薬物療法を用いた術後療法のランダム化試験が数多く実施され、様々な結果が得られた。2000年代初頭にDisease free survival (DFS)の結果がまず報告され、2010年前後には多くの試験でのOSの結果が報告された。その成果をふまえて2013年に非常に重要なメタ解析が報告されている。このメタ解析の中で、Mauguenらは、DFSのハザード比とOSのハザード比の間にどのような関連性があるかを検討し、当時の術後療法においてDFSはOSのサロゲートエンドポイントとして妥当であるという結論を導いている。¹⁴ シスプラチンを中心とした併用薬物療法を用いた術後療法においては、DFSの結果がOSの結果を予測しうるとする重要な報告であり、その後の肺癌術後療法の試験においてDFSがPrimary endpointとして用いられるきっかけとなった。ただし、DFSがOSのサロゲートエンドポイントとなりうることは示されたのはシスプラチンなどの細胞障害性抗がん剤においてであり、近年注目されている免疫チェックポイント阻害剤やドライバー遺伝子異常に対する分子標的薬では、まだ

同様の結果が得られるかは検証されていない。

免疫チェックポイント阻害剤を用いた周術期治療の現況

2000年代初頭のシスプラチンを含む併用薬物療法を用いた周術期治療の大きな波に続き、現在は免疫チェックポイント阻害剤、ドライバー遺伝子異常に対する分子標的薬による周術期治療が多数検討されている。周術期治療への挑戦権を得られる薬剤は、どの領域においても進行期で大きな成果をあげた治療法である。免疫チェックポイント阻害剤、分子標的薬は、ともにその条件を十分満たしている点で、2000年代初頭のシスプラチンと類似している。前回の周術期治療の波と大きく異なる点が、免疫チェックポイント阻害剤、分子標的薬ともに、製薬企業が臨床試験を主導している点である。製薬企業が治療開発を担うことで、試験はGlobal化し、開発のスピードが速まり、他の試験の結果を大きく受けることなく被験者の登録が完了する。そのため、術後療法の試験結果が先に得られたことにより、多くの術前治療の試験が早期中止など不十分な転帰となったシスプラチン時代とは異なり、現在実施されている、術前、術後、術前・術後のいずれのアプローチも遠からず完遂される見込みである。

術後療法

アテゾリズマブは、免疫チェックポイント阻害剤を用いた術後療法として、最も早く成果が報告された (IMpower010 試験)¹⁵。IMpower010 試験は、オープンラベルのランダム化第 III 相試験であり、シスプラチンを含む術後療法を受けた非小細胞肺癌患者を対象に、通常通り経過観察する標準治療群と、アテゾリズマブによる術後療法を追加する試験治療群を比較した。1280 例が登録され、1005 例がランダム化され、主たる解析の対象集団 (病理病期 II~III A 期、腫瘍細胞の PD-L1 [SP263] が 1% 以上発現している) において、Primary endpoint の DFS ハザード比が 0.66 (95% 信頼区間 0.50~0.88) と、アテゾリズマブを追加する意義が示された。OS については目下追跡中であるが、同じく主たる解析の対象集団で試験治療群において OS が延長される傾向を認めている。なお、オープンラベル、すなわち、医師や患者がどちらの群に登録されているか知っている状態で行われた試験であり、DFS の評価に際して一定のバイアスがかかる可能性がある点に留意が必要である。

ペムプロリズマブについても、PEARLS/KEYNOTE-091 試験が実施された¹⁶。PEARLS 試験は、EORTC や ETOP とともに、わが国から WJOG も協力している。本試験は、シスプラチンを含む術後療法を推奨するが実施

の有無を問わず登録可能と設定されており、経過観察する標準治療群と、ペムプロリズマブによる術後療法を追加する試験治療群を比較した。Primary endpoint の全集団での DFS は、ハザード比 0.76 (95% 信頼区間 0.63~0.91) で、ペムプロリズマブ群にて DFS が延長することが示された。現時点で OS については経過観察中である。PD-L1 発現別のサブセット解析も実施されているが、興味深いことに PD-L1 50% 以上において、ペムプロリズマブによる DFS 延長を認めなかった。その要因については今後多面的に検討される見込みであるが、現時点ではシスプラチンを含む術後療法の実施の有無が PD-L1 の陽性割合と関連した可能性も指摘されている。

その他、術後の免疫チェックポイント阻害剤としては、デュルバルマブを用いた BR31 試験 (NCT02273375)、ニボルマブを用いた ANVIL 試験 (NCT02595944) などが実施されている。いずれも 2023 年、2024 年には DFS の結果が報告される可能性がある。

術前療法

免疫チェックポイント阻害剤の術前療法としては、2018 年に Forde らにより報告された、ニボルマブ単剤による術前療法の単群試験の結果が印象深い¹⁷。その後多数の免疫チェックポイント阻害剤が、単剤、細胞障害性抗がん剤との併用療法、さらには放射線治療との併用療法などの形で、術前治療での有効性を模索されてきた。

免疫チェックポイント阻害剤を用いた術前療法で、初めて検証的な結果が示されたのは、同じく Forde らによる CheckMate 816 試験である¹⁸。CheckMate 816 試験は、オープンラベルのランダム化第 III 相試験であり、臨床病期 IB 期から IIIA 期の切除可能非小細胞肺癌を対象に、標準治療群としてプラチナ製剤を含む薬物療法に対して、試験治療群としてプラチナ併用療法にニボルマブを加える意義を検証した。Primary endpoint である Event-free survival (EFS) のハザード比が 0.63 (97.38% 信頼区間 0.43~0.91) と、ニボルマブを術前療法として追加する意義が確認されている。Co-primary endpoint である病理学的完全奏効 (pathologic complete response, pCR) の割合においても、試験治療群が 24.0% と、2.0% であった標準治療群よりも有意に良好であった。OS については経過観察中であるものの、すでに明らかに試験治療群で良好な傾向が示されている。本試験は、製薬企業により実施された試験としては珍しく、ニボルマブは術前の 3 サイクルの投与のみとなっている。本試験以外に免疫チェックポイント阻害剤を術前のみ実施するデザインを検証的な試験は実施されておらず、今後術前・術後のデザインが主流となる中で非常に重要な試験である。

術前・術後療法

免疫チェックポイント阻害剤を、術前療法だけでなく、術後療法としても実施する術前・術後 (Perioperative) 療法についても、複数の検証的な試験が実施されている。現時点で、学会など公開の場で結果が報告された試験はないものの、デュルバルマブを用いた AEGEAN 試験 (NCT03800134) について、Primary endpoint の 1 つである病理学的奏効において、デュルバルマブ追加の意義が認められたとするプレスリリースが行われた。AEGEAN 試験は、標準治療群として術前プラチナ併用療法と、術後のプラセボ、試験治療群として術前プラチナ併用療法+デュルバルマブと、術後デュルバルマブを比較するランダム化第 III 相試験である。Primary endpoint は前述の pCR と EFS とされている。ペムプロリズマブを用いた同様の試験として KEYNOTE-671 試験 (NCT03425643) が Primary endpoint を EFS と OS とし、アテゾリズマブを用いた同様の試験として IMpower 030 試験 (NCT03456063) が Primary endpoint を EFS とし、ニボルマブを用いた同様の試験として CheckMate-77T 試験 (NCT04025879) が Primary endpoint を EFS とし、それぞれ実施中である。いずれの試験も病理学的奏効や EFS などの最初の解析結果がここ数年以内に報告される見込みであり、すでに報告されている術前のみ CheckMate 816 試験、術後免疫チェックポイント阻害剤の試験の結果からも、良好な結果が期待されている。

免疫チェックポイント阻害剤を用いた周術期治療の展望

SWOG のメラノーマグループが ESMO2022 において報告した SWOG S1801 試験は、周術期免疫チェックポイント阻害剤に新たな知見を加える大きな成果を示した。切除可能臨床病期 III~IV 期のメラノーマを対象に、標準治療群として術後にペムプロリズマブを 18 サイクル実施する群と、試験治療群として術前に 3 サイクル、術後に 15 サイクル、ペムプロリズマブを実施する群を比較した。Primary endpoint である EFS において、ハザード比 0.58 (95% 信頼区間 0.37~0.87) と、術前に 3 サイクルのみペムプロリズマブを実施することにより、EFS が明らかに延長するという結果であった。免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療開発は、多くの場合メラノーマで先行し、同様の潮流が非小細胞肺癌においても確認されるというパターンが歴史的に繰り返されてきた。今回の結果から、非小細胞肺癌においても術前免疫チェックポイント阻害剤への期待が大きく高まっている。ただ、メラノーマと非小細胞肺癌で大きく異なる点が、解剖学

的な病変の部位、深達度が、非小細胞肺癌においては切除可能性に大きくかわることである。非小細胞肺癌においては、肺全摘、特に右肺全摘を安全性担保のためにできるだけ回避することが推奨されている。肺全摘の必要性に関係してくる肺門リンパ節転移の有無、部位、進展度などによっては、術前治療を実施する余裕がない症例も少なからず存在し、術前免疫チェックポイント阻害剤が実臨床に導入されてからも、手術先行で術後免疫チェックポイント阻害剤が選択されるケースも残存することが想定されている。

周術期治療の新たな武器

冒頭で述べたように、外科切除で根治している真の非担瘤状態の患者、外科切除では根治していない潜在的な担瘤状態で薬物療法により治癒しうる患者、外科切除後と周術期治療を行っても治癒しない患者、の 3 つの集団を区別できないところに、現在の周術期治療の限界が存在する。免疫チェックポイント阻害剤やドライバー遺伝子異常に対する分子標的薬が導入されただけでは、この課題は解決しない。将来、潜在的な担瘤状態の患者を 100% 治癒させる周術期治療薬が見いだされたとしても、外科切除で根治している真の非担瘤状態の患者にとっては、無駄な治療となることは変わらない。このような状況を打開する、周術期治療の新たな武器が、近年見いだされつつある。1 つ目が、術前免疫チェックポイント阻害剤の試験において注目されている病理学的奏効である。pCR や Major pathologic response (MPR) などの指標が注目されており、特に pCR が術前治療により得られた患者の予後は良好であり、術後療法を省略できる可能性が示唆されている。ただ、この場合でも、外科切除のみでも治癒しうる患者にとっては必要のない治療を受ける状態が存在しうる。2 つ目に注目されているものが、Minimal Residual Disease (MRD) である。MRD はすでに血液腫瘍などにおいては広く実臨床で用いられ、各種ガイドラインにおいても MRD の状態に応じて治療選択をすることが推奨されている。次世代シーケンサー解析の進歩により、腫瘍由来の遺伝子変異に基づき、固形腫瘍においても MRD の評価が可能な時代が目前に迫ってきている。MRD の評価方法としては、切除標本や生検検体の組織遺伝子変異解析に準拠して設定された変異のパネルを、根治的治療後の患者の血漿中における Circulating tumor DNA (ctDNA) で PCR 法により確認する、tissue-informed の方向性がまず先行している。それを追う形で、ctDNA など血液中のがん由来の変異のみで解析を試みる方法も開発されている。MRD を評価することにより、外科切除で根治している真の非担瘤状態を確認することが一定の精度で実施可能となれば、周術期治療

における大きな課題の解決に一歩近づくことが可能となる。

おわりに

肺癌治療において、手術、放射線治療などの局所治療は完成の域に達しているといえる。そのため、これらの局所治療で治療できない患者にとって、治療成績向上の「のびしろ」は薬物療法にこそ存在する。免疫チェックポイント阻害剤、ドライバ変異に対する分子標的薬など、進行肺癌で目覚ましい成果をあげた薬物療法が、周術期治療において治療率向上に貢献することが期待されている。加えて、周術期治療の課題ともいえる患者選択についても、病理学的奏効、MRDなどの新たな知見を用いることにより、劇的な変化が到来しつつある。単に新たな臨床試験の結果が報告されるということだけでなく、肺癌の周術期治療の考え方やアプローチ自体に大きな変革が訪れる前夜が、まさにここ数年であることを認識しておきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：堀之内秀仁 [日当・講演料] AstraZeneca, MSD, Ono, BMS, Chugai, Roche, Kyowa-Kirin [研究費・助成金などの総額] MSD, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Ono, Merck Biopharma, Daiichi-Sankyo, Chugai, Roche, and Novartis

REFERENCES

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. Pass HI, Pogrebnik HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:992-998.
3. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:673-680.
4. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-158.
5. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:254-260.
6. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:247-253.
7. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369:1929-1937.
8. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1843-1849.
9. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
11. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpanzano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
13. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383:1561-1571.
14. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*. 2013;14:619-626 doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X. PMID: 23680111.
15. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1344-1357 doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. PMID: 34555333.
16. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1274-1286 doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. PMID: 36108662.
17. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in

- Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1976-1986 doi: 10.1056/NEJMoa1716078. PMID: 29658848.
18. 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; 386:1973-1985 doi: 10.1056 / NEJMoa 2202170. PMID : 35403841.