



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

PAUTADO PULMÓN 2024

DÍA 3

02/08/2024

DR MAURICIO CUELLO
DRA CLARA RODRIGUEZ
DR MATHÍAS JELDRES
DR JAVIER D'ANGELO // 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 Checkmate 816

DIA 3:

- Alina
- Laura
- Libreto

AGENDA

Estudios Día 3:

- ALINA: Alectinib adyuvante en CPNCP ALK +
- LAURA: Osimertinib de consolidación post QTRT en CPNCP EGFR +
- LIBRETO: Selpercatinib vs PQT + Pembrolizumab en 1a L en CPNCP RET +

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 11, 2024

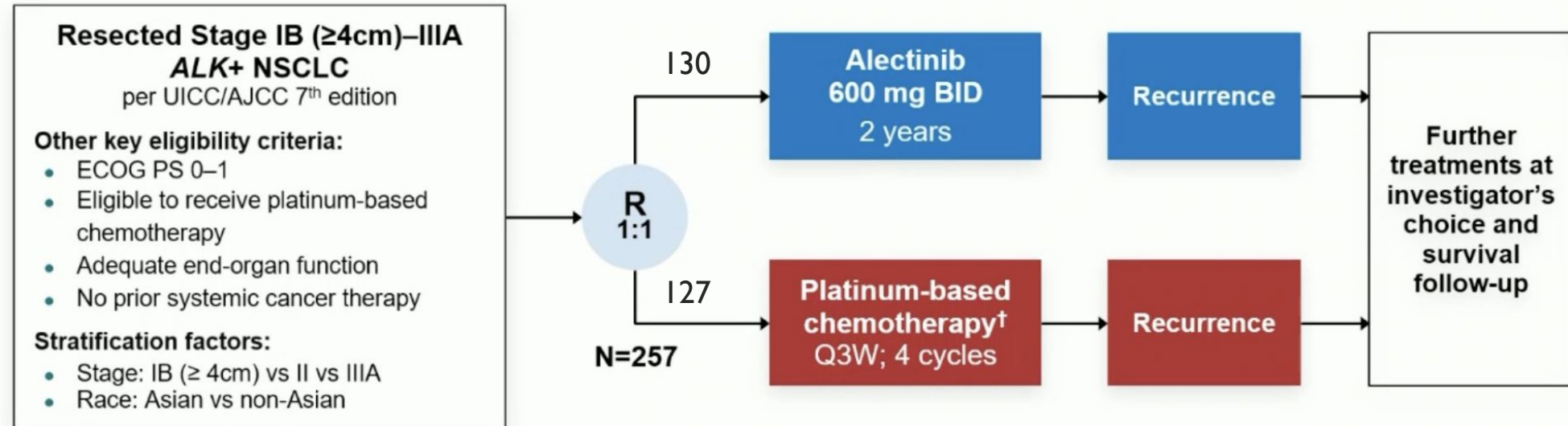
VOL. 390 NO. 14

Alectinib in Resected ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

Yi-Long Wu, M.D., Rafal Dziadziuszko, M.D., Ph.D., Jin Seok Ahn, M.D., Ph.D., Fabrice Barlesi, M.D., Ph.D., Makoto Nishio, M.D., Ph.D., Dae Ho Lee, M.D., Ph.D., Jong-Seok Lee, M.D., Ph.D., Wenzhao Zhong, M.D., Ph.D., Hidehito Horinouchi, M.D., Ph.D., Weimin Mao, M.D., Ph.D., Maximilian Hochmair, M.D., Filippo de Marinis, M.D., M. Rita Migliorino, M.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Shun Lu, M.D., Qun Wang, M.D., Tania Ochi Lohmann, Ph.D., Tingting Xu, M.D., Andres Cardona, M.Sc., Thorsten Ruf, M.D., Johannes Noe, Ph.D., and Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., for the ALINA Investigators*

Fase III, abierto, aleatorizado, doble controlado, multicentrico

ALINA - Diseño de estudio



Primary endpoint

- DFS per investigator,[‡] tested hierarchically:
 - Stage II–IIIA → ITT (Stage IB–IIIA)

Other endpoints

- CNS disease-free survival
- OS
- Safety

Disease assessments (including brain MRI)[§] were conducted: at baseline, every 12 weeks for year 1–2, every 24 weeks for year 3–5, then annually

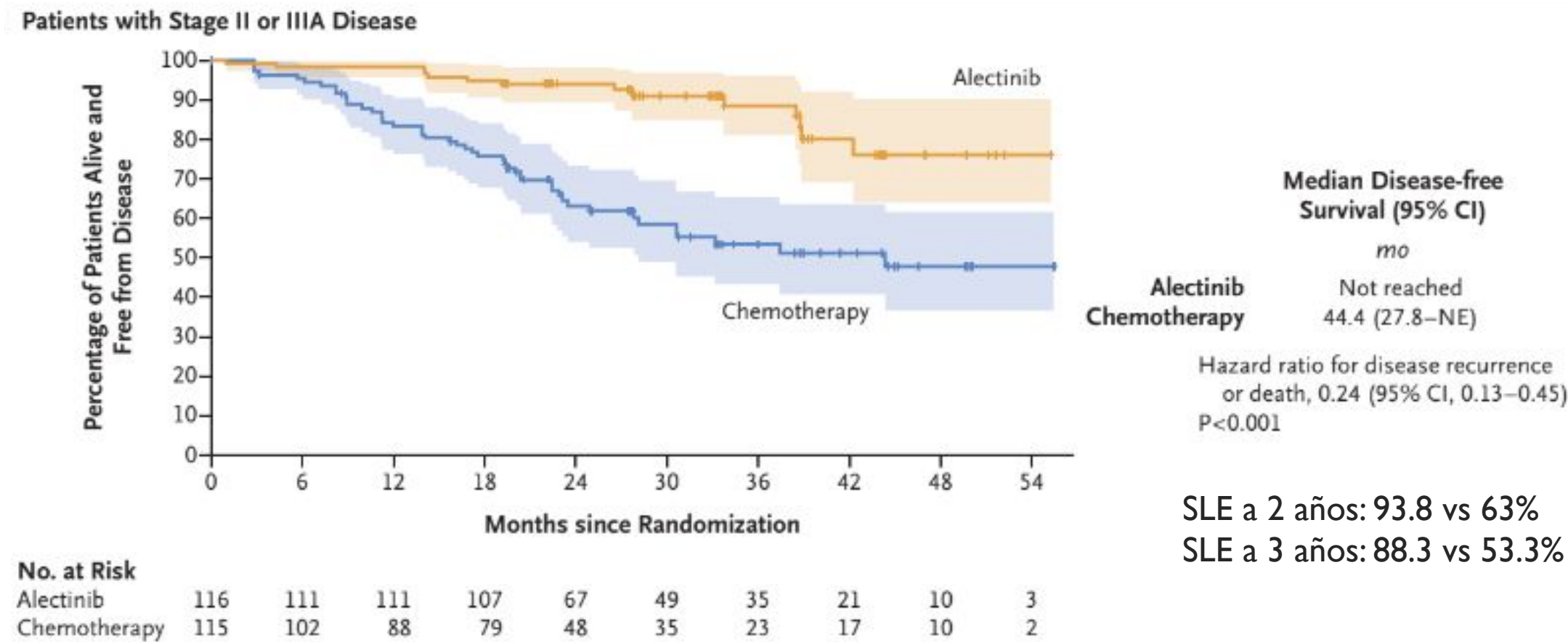
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Alectinib (N = 130)	Chemotherapy (N = 127)
Age		
Median — yr	54	57
Distribution — no. (%)		
<65 yr	103 (79.2)	93 (73.2)
≥65 yr	27 (20.8)	34 (26.8)
Sex — no. (%)		
Female	75 (57.7)	59 (46.5)
Male	55 (42.3)	68 (53.5)
Race — no. (%)†		
Asian	72 (55.4)	71 (55.9)
Black	1 (0.8)	0
White	55 (42.3)	52 (40.9)
Unknown	2 (1.5)	4 (3.1)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	72 (55.4)	65 (51.2)
1	58 (44.6)	62 (48.8)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	84 (64.6)	70 (55.1)
Previous smoker	41 (31.5)	54 (42.5)
Current smoker	5 (3.8)	3 (2.4)

Disease stage at initial diagnosis — no. (%)§		
IB	14 (10.8)	12 (9.4)
II	47 (36.2)	45 (35.4)
IIIA	69 (53.1)	70 (55.1)
Regional lymph-node stage — no. (%)		
N0	21 (16.2)	18 (14.2)
N1	45 (34.6)	43 (33.9)
N2	64 (49.2)	66 (52.0)
Nodal assessment — no. (%)		
MLND	108 (83.1)	105 (82.7)
Lymph-node sampling	19 (14.6)	15 (11.8)
MLND and lymph-node sampling not performed¶	3 (2.3)	7 (5.5)
Histologic type — no. (%)		
Squamous	6 (4.6)	3 (2.4)
Nonsquamous	124 (95.4)	124 (97.6)
Surgical procedure for lung cancer — no. (%)		
Lobectomy	126 (96.9)	117 (92.1)
Sleeve lobectomy	0	1 (0.8)
Bilobectomy	2 (1.5)	5 (3.9)
Pneumonectomy	2 (1.5)	4 (3.1)

RESULTADOS

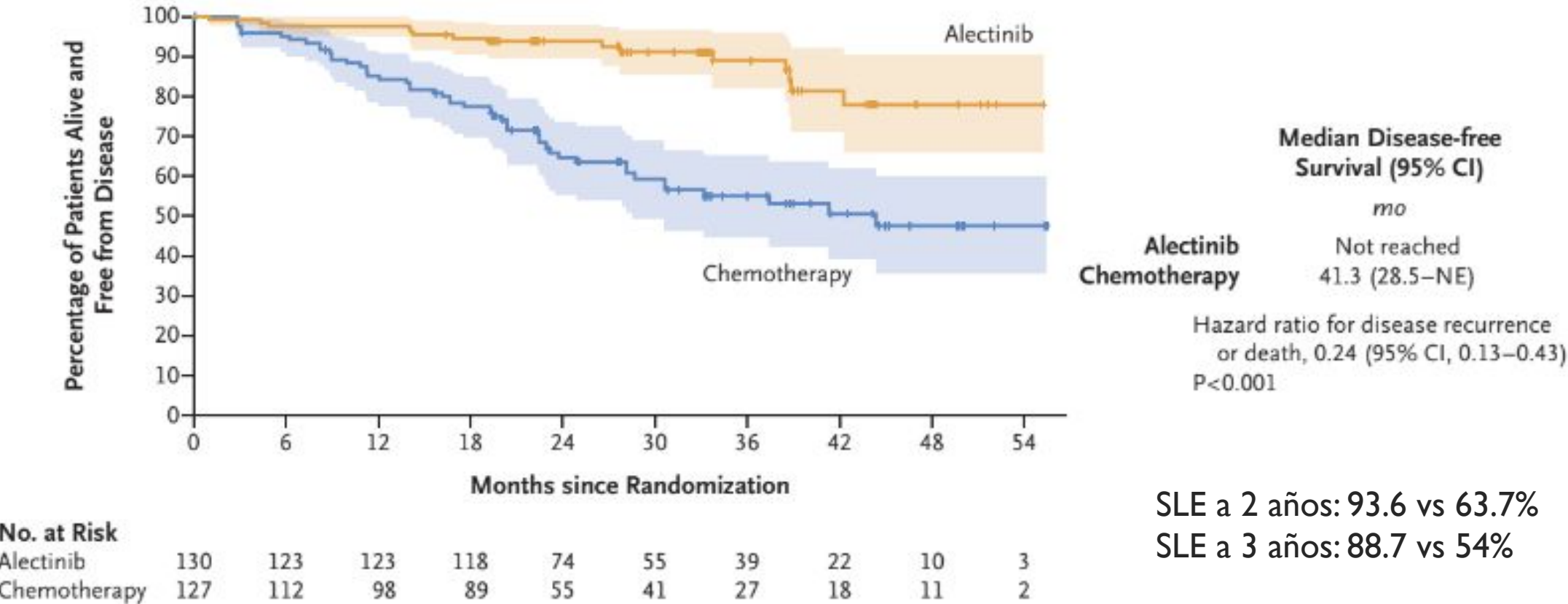


SLE a 2 años: 93.8 vs 63%
SLE a 3 años: 88.3 vs 53.3%

Mediana de seguimiento de 27.8 meses

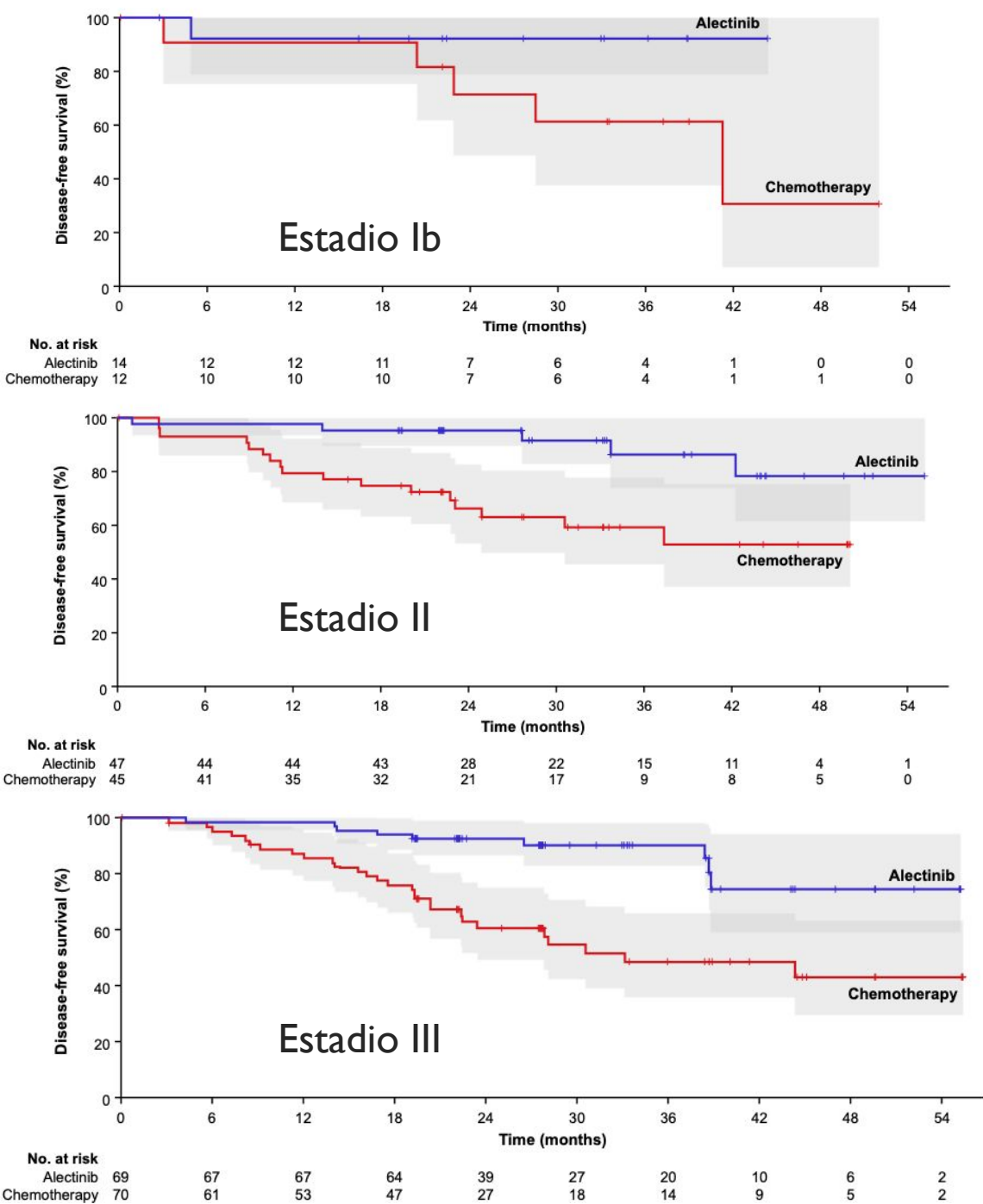
RESULTADOS

Intention-to-Treat Population



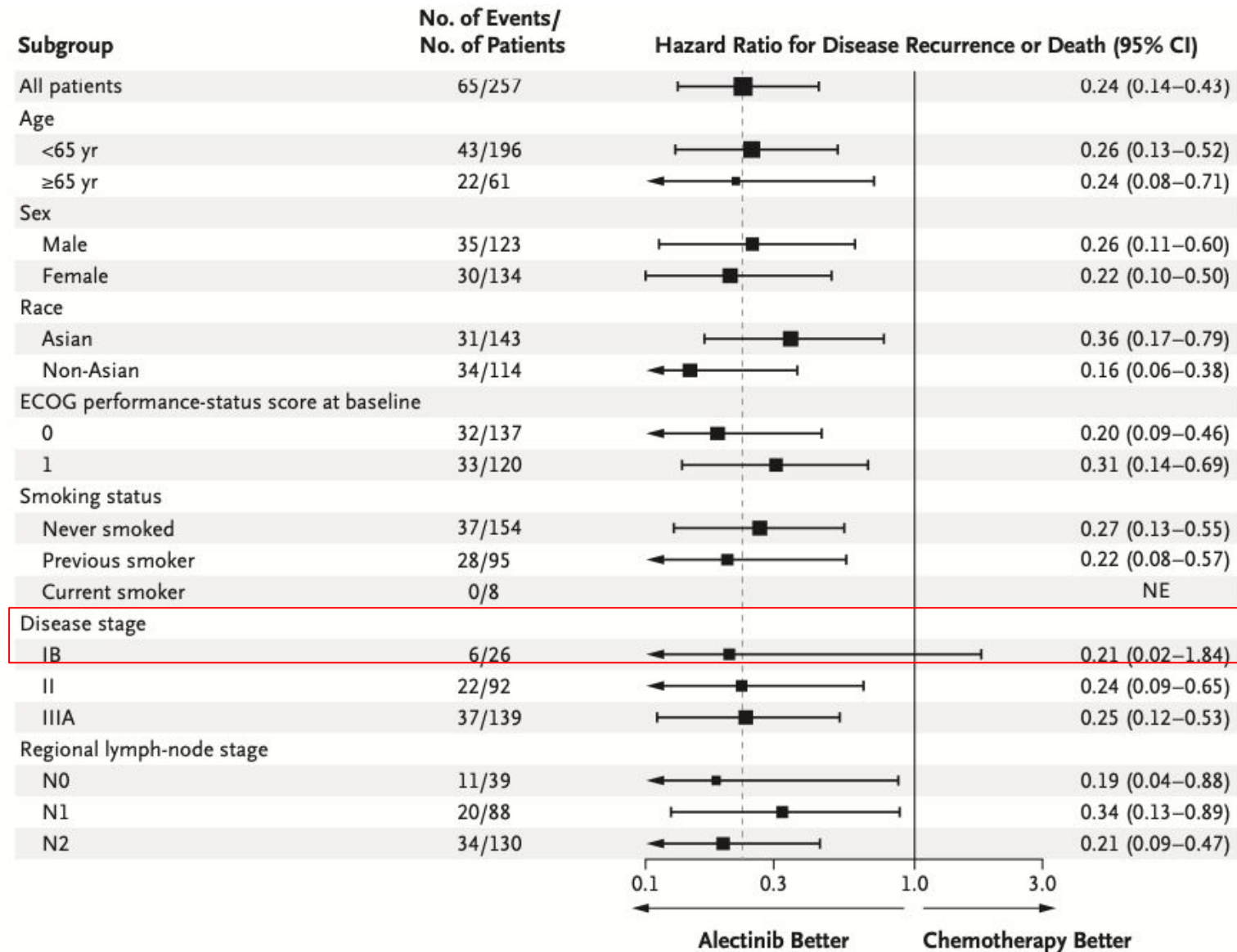
Mediana de seguimiento de 27.8 meses

RESULTADOS

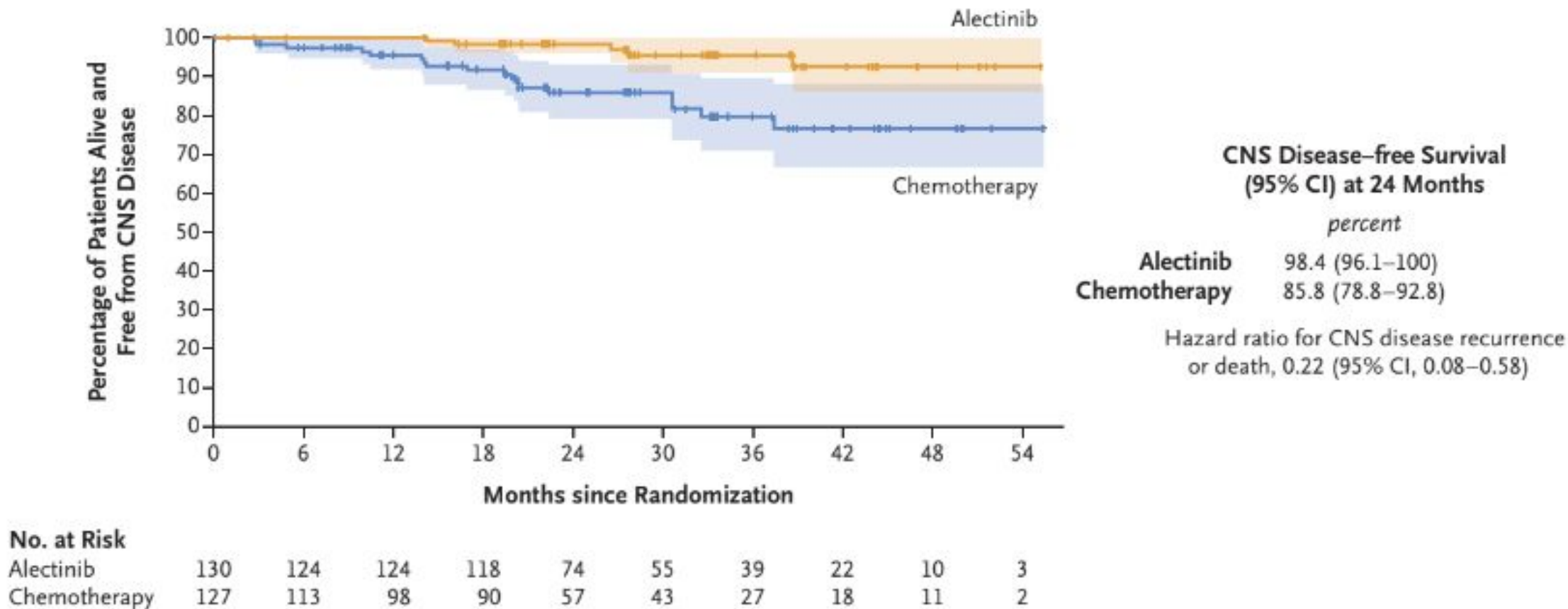


DFS by disease stage	Alectinib	Chemotherapy
Stage IB, n	14	12
DFS HR* (95% CI)	0.21 (0.02, 1.84)	
2-year DFS rate (95% CI), %	92.3 (77.8, 100)	71.6 (44.2 98.9)
3-year DFS rate (95% CI), %	92.3 (77.8, 100)	61.4 (31.5, 91.3)
Stage II, n	47	45
DFS HR* (95% CI)	0.24 (0.09, 0.65)	
2-year DFS rate (95% CI), %	95.6 (89.5, 100)	66.3 (51.7, 81.0)
3-year DFS rate (95% CI), %	86.3 (72.8, 99.9)	59.5 (43.5, 75.4)
Stage IIIA, n	69	70
DFS HR* (95% CI)	0.25 (0.12, 0.53)	
2-year DFS rate (95% CI), %	92.7 (86.4, 98.9)	60.7 (47.9, 73.5)
3-year DFS rate (95% CI), %	90.3 (82.7, 97.9)	48.6 (33.8, 63.4)

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS



RESULTADOS



Mediana de seguimiento de 27.8 meses

RESULTADOS

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)
Patients with any disease recurrence, n (%)	15 (11.5)	49 (38.6)
Local/regional recurrence only	9 (6.9)	22 (17.3)
Distant recurrence only	3 (2.3)	22 (17.3)
Local/regional and distant recurrence	2 (1.5)	5 (3.9)
New primary lung cancer	1 (0.8)	0
Sites of distant recurrence, n		
Brain	4	14
Bone	1	8
Adrenal gland	0	3
Lymph node	0	2
Kidney	0	1
Peritoneum	0	1

RESULTADOS

Number of patients with disease recurrence, n (%)	Alectinib (n=15)	Chemotherapy (n=49)
Patients receiving any post-recurrence treatment	13 (86.7)	43 (87.8)
Systemic therapy	13 (86.7)	38 (77.6)
ALK TKI	7 (46.7)	37 (75.5)
Alectinib	4 (26.7)	29 (59.2)
Brigatinib	4 (26.7)	4 (8.2)
Crizotinib	0	4 (8.2)
Lorlatinib	0	2 (4.1)
Ceritinib	0	1 (2.0)
Chemotherapy	6 (40.0)	2 (4.1)
Immunotherapy	1 (6.7)	1 (2.0)
Other anti-cancer therapy	1 (6.7)	1 (2.0)
Radiotherapy	5 (33.3)	9 (18.4)
Surgery	1 (6.7)	3 (6.1)

EFFECTOS ADVERSOS

Table 2. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients in Either Trial Group (Safety-Evaluable Population).*

Adverse Event	Alectinib (N = 128)		Chemotherapy (N = 120)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Any adverse event	126 (98.4)	38 (29.7)	112 (93.3)	37 (30.8)
Nausea	10 (7.8)	0	87 (72.5)	5 (4.2)
Creatine kinase increased	55 (43.0)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Constipation	54 (42.2)	1 (0.8)	30 (25.0)	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	53 (41.4)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (33.6)	2 (1.6)	11 (9.2)	0
Blood bilirubin increased	43 (33.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Decreased appetite	7 (5.5)	0	35 (29.2)	1 (0.8)
Covid-19	37 (28.9)	0	1 (0.8)	0
Myalgia	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
Anemia	30 (23.4)	0	31 (25.8)	1 (0.8)
Vomiting	9 (7.0)	0	30 (25.0)	2 (1.7)
Alkaline phosphatase increased	32 (25.0)	0	4 (3.3)	0
White-cell count decreased	2 (1.6)	0	23 (19.2)	4 (3.3)
Neutrophil count decreased	3 (2.3)	0	21 (17.5)	12 (10.0)

Neutrophil count decreased	3 (2.3)	0	21 (17.5)	12 (10.0)
Asthenia	14 (10.9)	0	19 (15.8)	3 (2.5)
Neutropenia	2 (1.6)	0	19 (15.8)	10 (8.3)
Creatinine increased	19 (14.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Cough	19 (14.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
Fatigue	18 (14.1)	1 (0.8)	16 (13.3)	2 (1.7)
Rash	18 (14.1)	1 (0.8)	7 (5.8)	0
Malaise	6 (4.7)	0	16 (13.3)	0
Weight increased	17 (13.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Diarrhea	16 (12.5)	1 (0.8)	10 (8.3)	1 (0.8)
Headache	14 (10.9)	0	8 (6.7)	0
Dyspnea	13 (10.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
Dysgeusia	13 (10.2)	0	3 (2.5)	0
Edema, peripheral	13 (10.2)	0	1 (0.8)	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- El uso de alectinib adyuvante demostró un beneficio significativo en SLE comparado con la quimioterapia como tratamiento adyuvante en el CPNCP ALK +
- Alectinib adyuvante representa una nueva estrategia de tratamiento para pacientes con CPNCP IB, II y IIIA, resecao, ALK +

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El uso de alectinib adyuvante fue evaluado en el estudio ALINA. Estudio fase III, randomizado, internacional, multicentrico, que evaluó la eficacia de alectinib a dosis de 600mg v.o cada 12h x 2 años vs la PQT basada en platinos (cisplatino en asociación con pemetrexed, vinorelbine o gemcitabine) x 4 ciclos. Se randomizaron 257 pacientes con CPNCP estadios Ib, II o IIIA, completamente resecaados, 1:1 a recibir alectinib o PQT. El objetivo primario era al SLE en los estadios II-IIIA y en la población por intención de tratar (ITT: IB, II y IIIA). Con una mediana de seguimiento de 27.8 meses, la mediana de SLE en los estadios II-IIIA en el grupo de alectinib no fue alcanzada vs 44.4 meses para la PQT, con una SLE a 2 años de 93.8 vs 63% y a 3 años de 88.3 vs 53.3% (HR: 0.24 IC95% 0.13-0.45). En la ITT la SLEm tampoco fue alcanzada en el grupo de alectinib vs 41.3 meses para la PQT, con una SLE a 2 años de 93.6 vs 63.7% y a 3 años de 88.7 vs 54% (HR 0.24 IC95% 0.13-0.43). Del análisis por subgrupo destacamos que este beneficio no fue estadísticamente significativo para los estadios IB. Los datos de SG se encontraban inmaduros, habiendo ocurrido únicamente 6 muertes al momento de este análisis (2 en el grupo de alectinib y 4 en el grupo de la PQT). Los EA G3-4 tuvieron similar incidencia en ambos grupos 29.7 vs 30.8%, siendo los EA más frecuentes del alectinib la elevación de las transaminasas, la constipación, mialgia y fatiga. (N Engl J Med 2024;390:1265-76)

Aguardamos datos con mayor seguimiento y de SG para recomendar éste régimen, quedando a criterio del oncólogo tratante su indicación en el estadio III

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 16, 2023

VOL. 389 NO. 20

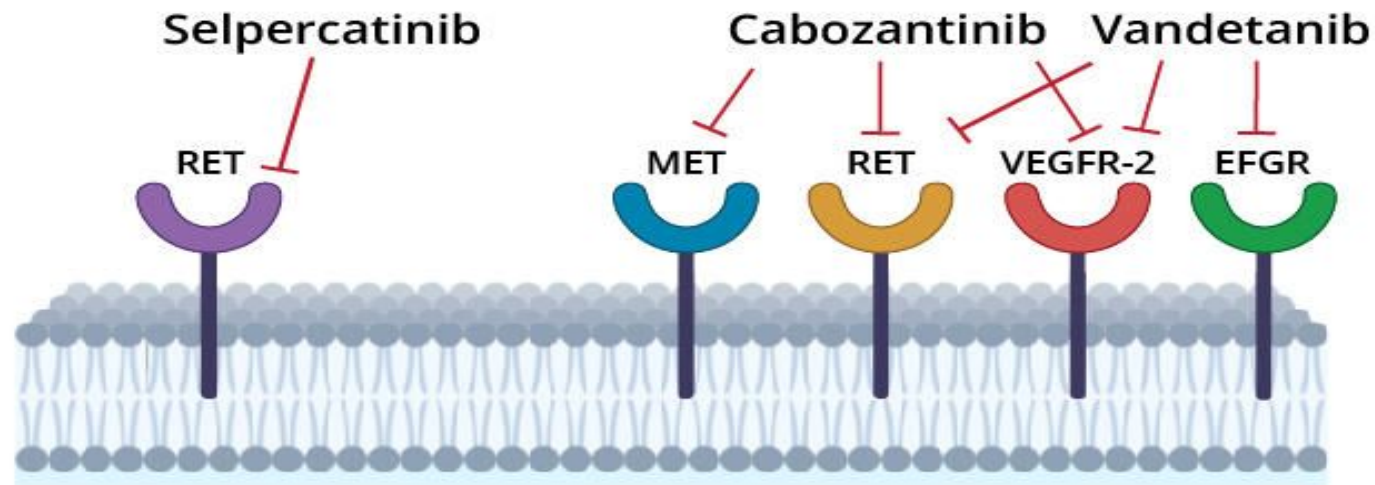
First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion–Positive NSCLC

Caicun Zhou, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Herbert H. Loong, M.B., B.S.,
Keunchil Park, M.D., Ph.D., Maurice Pérol, M.D., Edurne Arriola, M.D., Ph.D., Silvia Novello, M.D., Ph.D.,
Baohui Han, M.D., Ph.D., Jianying Zhou, M.D., Andrea Ardizzoni, M.D., M. Perez Mak, M.D., Ph.D.,
Fernando C. Santini, M.D., Yasir Y. Elamin, M.D., Alexander Drilon, M.D., Jürgen Wolf, M.D.,
Nalin Payakachat, Ph.D., Minji K. Uh, Ph.D., Deborah Rajakumar, B.D.S., M.Sc., Hongmei Han, M.S., M.Ap.St.,
Tarun Puri, M.D., Victoria Soldatenkova, M.S., A. Bence Lin, Ph.D., Boris K. Lin, M.D., Ph.D.,
and Koichi Goto, M.D., Ph.D., for the LIBRETTO-431 Trial Investigators*

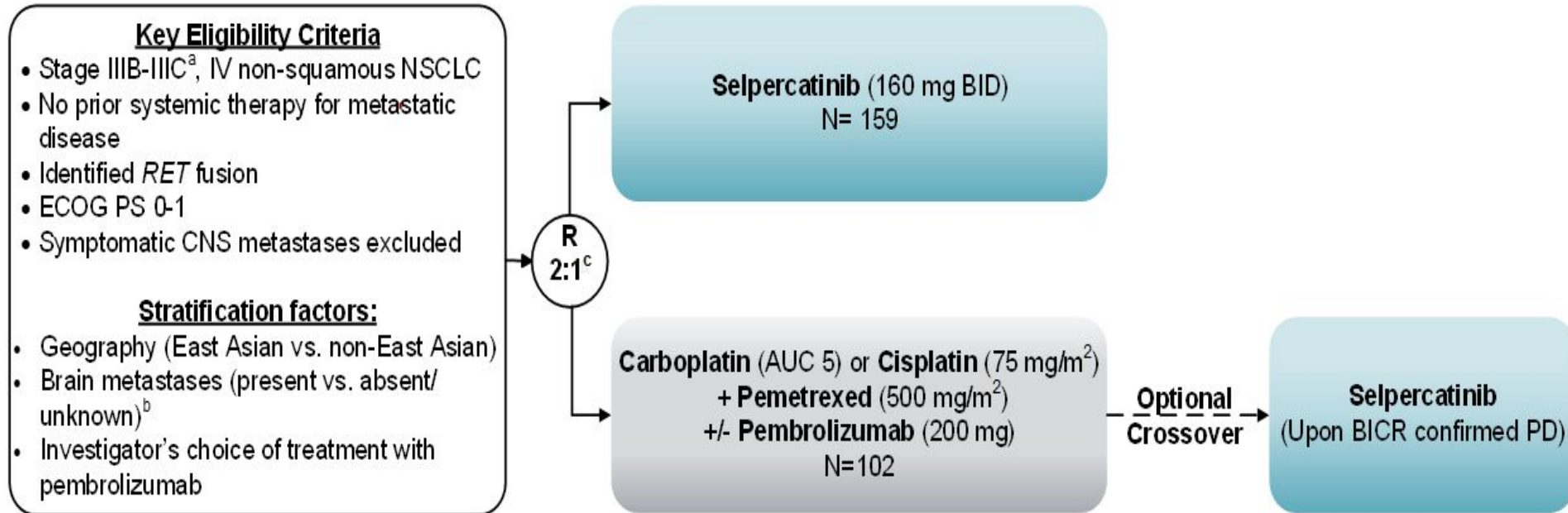
Fase III, aleatorizado, randomizado multicéntrico, abierto

INTRODUCCIÓN: El protooncogen RET, que está localizado en la región proximal del brazo largo del cromosoma 10, codifica para un receptor de la familia de las tirosina quinasa y está compuesto por tres dominios: el extracelular, el transmembrana y la porción intracelular que contiene el dominio tirosina quinasa. Las fusiones en RET representan 1% en el CPNCP no escamoso.

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa del RET altamente selectivo y potente con actividad en el sistema nervioso central. Previamente demostró tener gran eficacia en estudios no aleatorizados que incluyeron pacientes con tumores de pulmón, tiroides y otros tumores sólidos con fusiones del gen RET.



LIBRETTO - Diseño de estudio.



Gated Primary Endpoints: PFS BICR ITT-Pembrolizumab^d and ITT population.

Secondary Endpoints:

- Efficacy ([OS, ORR, DOR], CNS [ORR, DOR, time to progression])^e
- Safety
- PRO (using NSCLC-SAQ)

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Table 1. Baseline Clinical and Demographic Characteristics of Patients.*

Characteristic	Intention-to-Treat–Pembrolizumab Population		Overall Intention-to-Treat Population	
	Selpercatinib (N=129)	Control (N=83)	Selpercatinib (N=159)	Control (N=102)
Age — yr				
Median	60.0	62.0	61.0	62.5
Range	31–84	31–83	31–87	31–83
Age distribution — no. (%)				
<65 yr	82 (64)	49 (59)	100 (63)	57 (56)
≥65 yr	47 (36)	34 (41)	59 (37)	45 (44)
Sex — no. (%)				
Female	65 (50)	48 (58)	86 (54)	57 (56)
Male	64 (50)	35 (42)	73 (46)	45 (44)
Race — no. (%)†				
Asian	76 (59)	41 (49)	92 (58)	52 (51)
White	49 (38)	37 (45)	58 (36)	43 (42)
Black	2 (2)	0	2 (1)	0
Other‡	2 (2)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
Missing data	0	4 (5)	4 (3)	6 (6)
Region of enrollment — no. (%)				
East Asia	75 (58)	41 (49)	91 (57)	51 (50)
Europe	31 (24)	36 (43)	42 (26)	42 (41)
North America	4 (3)	1 (1)	6 (4)	2 (2)
Other§	19 (15)	5 (6)	20 (13)	7 (7)

ECOG performance-status score — no. (%)¶				
0	45 (35)	27 (33)	58 (36)	40 (39)
1	81 (63)	52 (63)	97 (61)	58 (57)
2	3 (2)	4 (5)	4 (3)	4 (4)
NSCLC histologic type — no. (%)				
Adenocarcinoma	128 (99)	80 (96)	158 (99)	99 (97)
NSCLC not otherwise specified	1 (1)	3 (4)	1 (1)	3 (3)
Stage of disease — no. (%)				
IIIB or IIIC	7 (5)	7 (8)	9 (6)	8 (8)
IVA	51 (40)	35 (42)	67 (42)	45 (44)
IVB	71 (55)	41 (49)	83 (52)	49 (48)
Metastases identified at baseline — no. (%)				
Brain metastases				
No or unknown	104 (81)	65 (78)	129 (81)	81 (79)

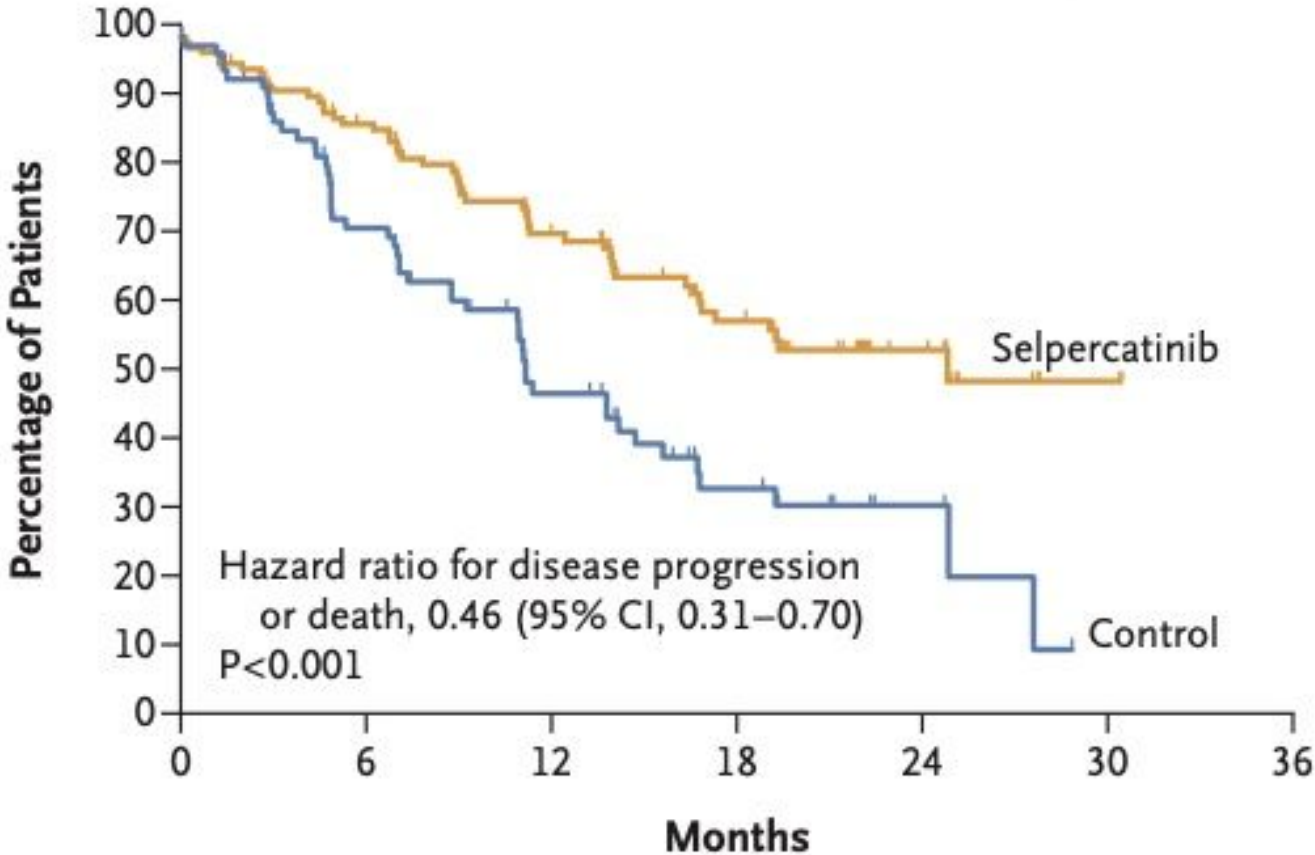
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Intention-to-Treat–Pembrolizumab Population		Overall Intention-to-Treat Population	
	Selpercatinib (N = 129)	Control (N = 83)	Selpercatinib (N = 159)	Control (N = 102)
Yes	25 (19)	18 (22)	30 (19)	21 (21)
Liver metastases				
No	109 (84)	65 (78)	137 (86)	80 (78)
Yes	19 (15)	17 (20)	21 (13)	20 (20)
PD-L1 status — no. (%)				
Negative	31 (24)	12 (14)	38 (24)	20 (20)
Positive	55 (43)	39 (47)	66 (42)	47 (46)
<1%	8 (6)	8 (10)	8 (5)	9 (9)
1–49%	25 (19)	17 (20)	29 (18)	21 (21)
≥50%	22 (17)	14 (17)	29 (18)	17 (17)
Missing data	43 (33)	32 (39)	55 (35)	35 (34)
RET fusion result — no. (%)				
Positive†	58 (45)	31 (37)	69 (43)	39 (38)
KIF5B–RET	54 (42)	41 (49)	70 (44)	50 (49)
CCDC6–RET	13 (10)	8 (10)	16 (10)	9 (9)
NCOA4–RET	0	1 (1)	0	2 (2)
KIF13A–RET	0	1 (1)	0	1 (1)
KIAA1549L–RET	1 (1)	0	1 (1)	0
KIAA1468–RET	1 (1)	0	1 (1)	0
PRKAR1A–RET	0	1 (1)	0	1 (1)
Other**	2 (2)	0	2 (1)	0

RESULTADOS SLP

Progression-free Survival, Intention-to-Treat–Pembrolizumab Population



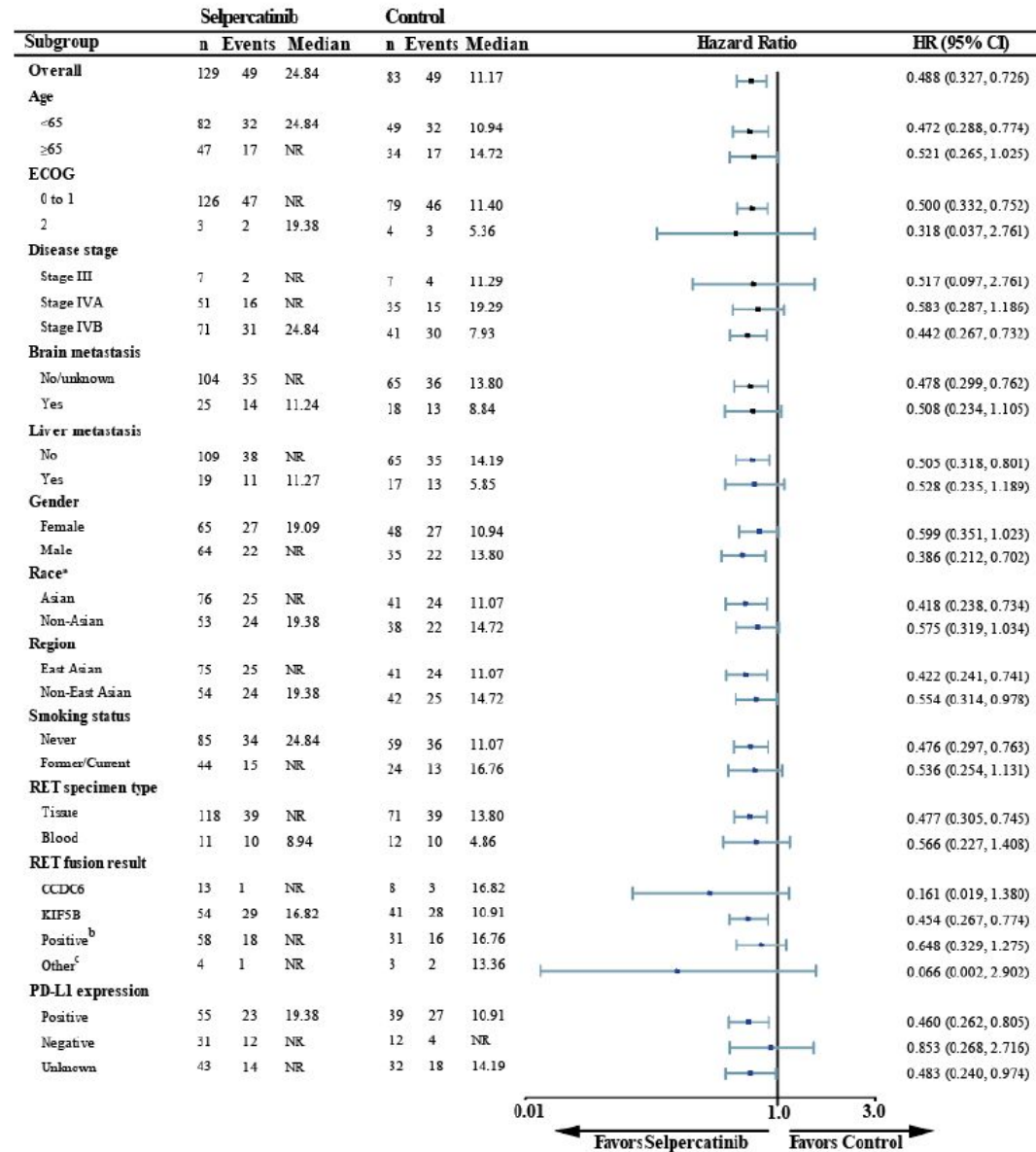
Mediana de seguimiento
de 19 meses

SLPm 24,8 vs 11,2 meses

No. at Risk

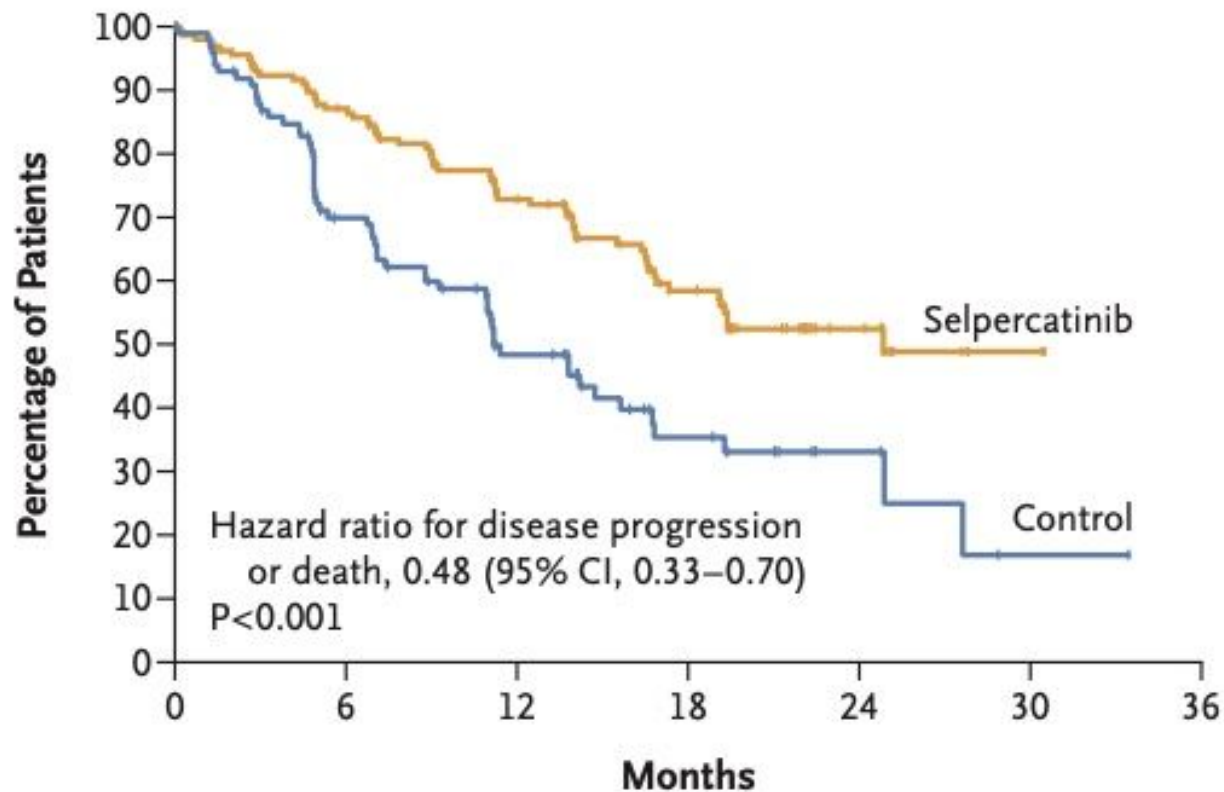
Selpercatinib	129	105	72	44	16	2	0
Control	83	55	29	15	6	0	0

RESULTADOS - ANÁLISIS SUBGRUPO



RESULTADOS SLP

Progression-free Survival, Overall Intention-to-Treat Population



Mediana de seguimiento
de 19 meses

SLPm 24,8 vs 11,2 meses

No. at Risk

Selpercatinib	159	130	90	52	18	3	0
Control	102	63	33	16	7	1	0

RESULTADOS

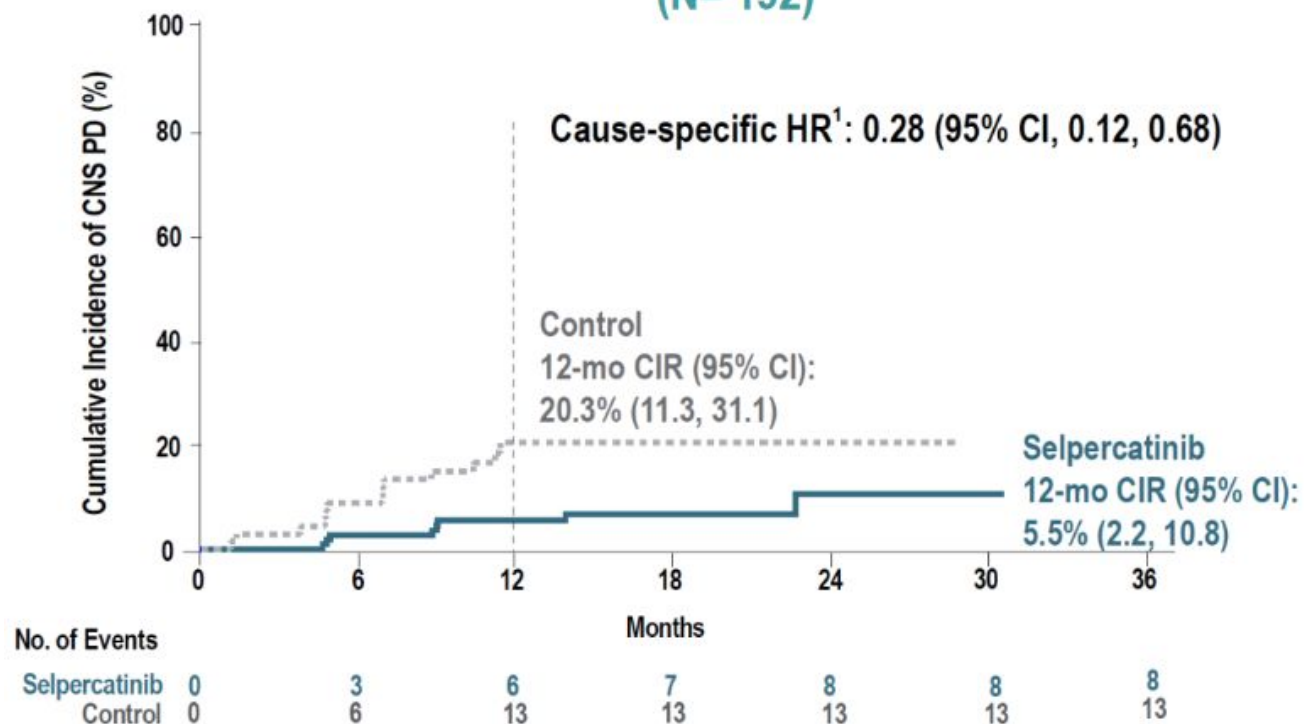
Table 2. Summary of End Points Assessed by Blinded Independent Central Review.*

End Point	Intention-to-Treat–Pembrolizumab Population		Overall Intention-to-Treat Population	
	Selpercatinib (N=129)	Control (N=83)	Selpercatinib (N=159)	Control (N=102)
Progression-free survival — mo				
Median progression-free survival (95% CI)	24.8 (16.9–NE)	11.2 (8.8–16.8)	24.8 (17.3–NE)	11.2 (8.8–16.8)
Median duration of follow-up (95% CI)	19.4 (16.7–19.7)	18.9 (14.2–22.3)	19.4 (16.7–19.6)	16.5 (13.6–21.0)
Objective response (95% CI) — % of patients	84 (76–90)	65 (54–75)	84 (77–89)	63 (53–72)
Best overall response — no. (%)				
Complete response	9 (7)	5 (6)	12 (8)	5 (5)
Partial response	99 (77)	49 (59)	121 (76)	59 (58)
Stable disease	14 (11)	20 (24)	17 (11)	26 (25)
Progressive disease	2 (2)	5 (6)	2 (1)	7 (7)
Not evaluable	5 (4)	4 (5)	7 (4)	5 (5)
Duration of response				
Patients with a response — no.	108	54	133	64
Patients with a response and censored data — no. (%)	74 (69)	25 (46)	43 (32)	31 (48)
Median duration of response (95% CI) — mo	24.2 (17.9–NE)	11.5 (9.7–23.3)	24.2 (17.9–NE)	12.0 (9.7–23.3)
Median duration of follow-up (95% CI) — mo	18.0 (16.5–19.5)	14.6 (11.2–19.8)	17.9 (15.7–18.7)	12.7 (11.1–16.6)

RESULTADOS SLP SNC

	Selpercatinib n = 17	Control n= 12
CNS Overall Response Rate, % (95% CI)	82.4 (56.6, 96.2)	58.3 (27.7, 84.8)
CNS Best Overall Response		
Complete response, n (%)	6 (35.3)	2 (16.7)
Partial response, n (%)	8 (47.1)	5 (41.7)
Stable disease, n (%)	1 (5.9)	3 (25.0)
Progressive disease, n (%)	0 (0.0)	1 (8.3)
Non-evaluable, n (%)	2 (11.8)	1 (8.3)
CNS Duration of Response		
Responders, n (%)	14 (82.4)	7 (58.3)
Censored, n (%)	10 (58.8)	4 (33.3)
Median, months (95% CI)	NR (7.6, NE)	13.4 (3.5, NE)
12-month survival rate, % (95% CI)	76.0 (42.2, 91.6)	62.5 (14.2, 89.3)

Patients with and without Baseline CNS Metastases (N= 192)



¹ Cause-specific HR for CNS progression, accounting for the competing risks of non-CNS PD and death

CIR: Cumulative incidence rate

**Time to CNS progression was delayed
with selpercatinib**

Risk of CNS Progression

	Selpercatinib (N= 99)	Control (N= 51)
Without CNS Metastases at Baseline		
12-month CIR, % (95% CI)	1.1% (0.1, 5.2)	14.7% (5.7, 27.6)
Cause-specific HR ¹ (95% CI)	0.17 (0.04, 0.69)	

	Selpercatinib (N= 21)	Control (N= 21)
With CNS Metastases at Baseline		
12-month CIR, % (95% CI)	25.7% (8.8, 46.7)	33.3% (14.3, 53.8)
Cause-specific HR ¹ (95% CI)	0.61 (0.19, 1.92)	

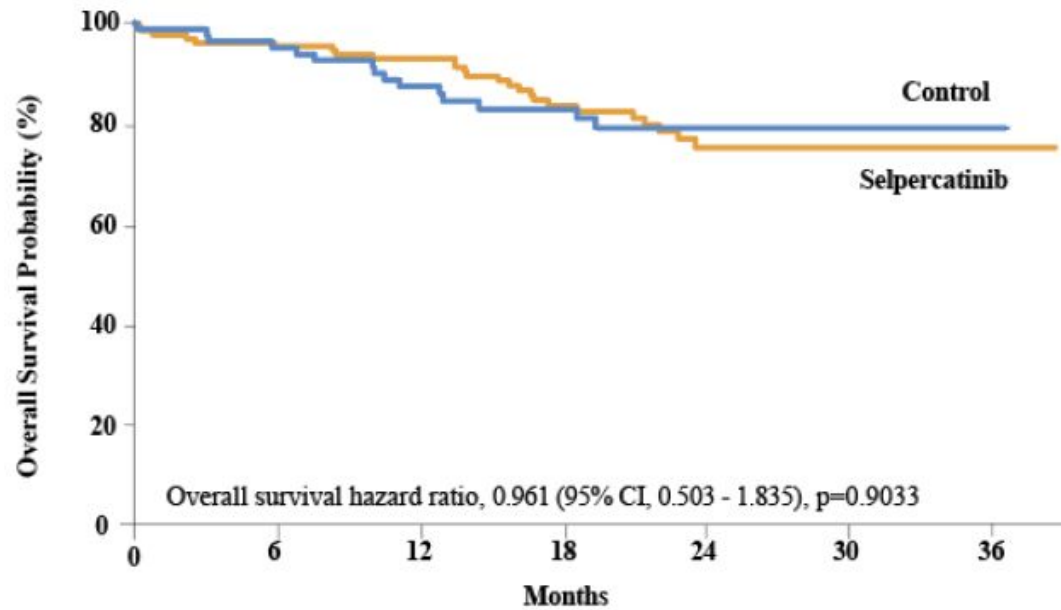
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Data shown are from the ITT-Pembrolizumab population

RESULTADOS SG

Datos inmaduros

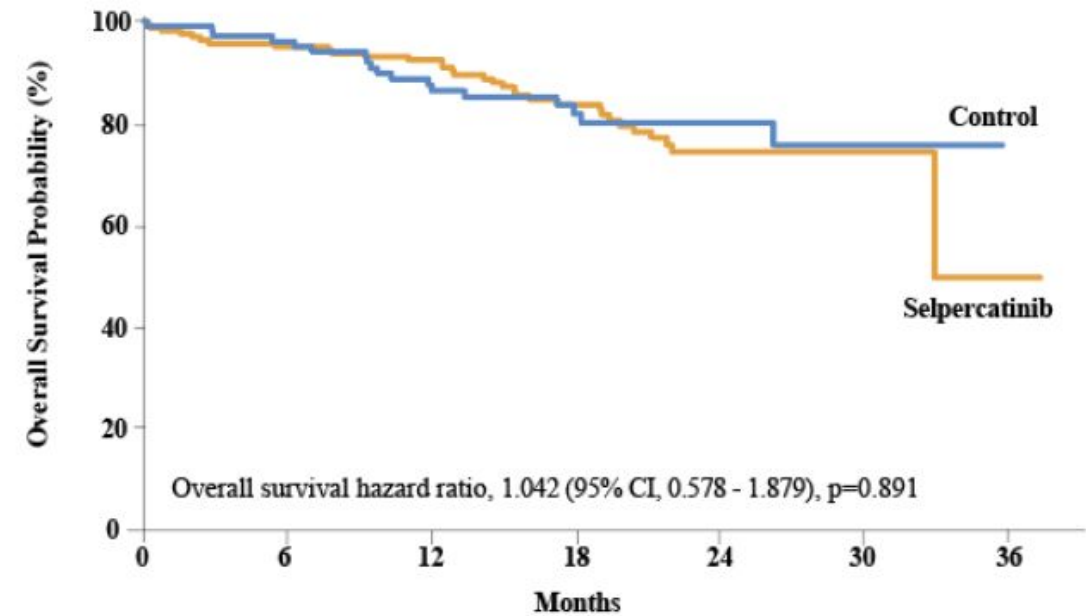
Overall Survival in ITT-pembrolizumab Population



No. at Risk

Time (Months)	0	6	12	18	24	30	36
Selpercatinib	129	123	106	70	32	3	0
Control	83	76	59	40	20	5	0

Overall Survival in ITT Population



No. at Risk

Time (Months)	0	6	12	18	24	30	36
Selpercatinib	159	150	128	85	39	6	1
Control	102	94	74	48	24	7	0

Datos inmaduros 60%, cross-over del brazo control a selpercatinib dentro del estudio + un 15% adicional que recibió un inhibidor del RET por fuera del estudio

EFFECTOS ADVERSOS

Table 3. Adverse Events That Occurred during Treatment (Safety Population).*

Event	Selpercatinib (N=158)		Control (N=98)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	158 (100)	111 (70)	97 (99)	56 (57)
AST increase	97 (61)	20 (13)	39 (40)	1 (1)
ALT increase	95 (60)	35 (22)	39 (40)	3 (3)
Hypertension	76 (48)	32 (20)	7 (7)	3 (3)
Diarrhea	70 (44)	2 (1)	24 (24)	2 (2)
Edema	65 (41)	4 (3)	27 (28)	0
Dry mouth	62 (39)	0	6 (6)	0
Blood bilirubin increase	59 (37)	2 (1)	1 (1)	0
Rash	52 (33)	3 (2)	29 (30)	1 (1)
Fatigue	51 (32)	5 (3)	49 (50)	5 (5)
Thrombocytopenia	42 (27)	5 (3)	28 (29)	7 (7)
Abdominal pain	40 (25)	1 (1)	19 (19)	2 (2)
Leukopenia	40 (25)	2 (1)	32 (33)	7 (7)
Blood creatinine increase	39 (25)	2 (1)	17 (17)	1 (1)
Neutropenia	36 (23)	3 (2)	44 (45)	27 (28)
Constipation	34 (22)	0	39 (40)	1 (1)
QT prolongation on ECG	32 (20)	14 (9)	1 (1)	0
Decreased appetite	27 (17)	0	33 (34)	2 (2)
Pyrexia	21 (13)	1 (1)	23 (23)	0
Nausea	20 (13)	0	43 (44)	1 (1)
Vomiting	20 (13)	0	23 (23)	1 (1)
Anemia	18 (11)	2 (1)	58 (59)	10 (10)
Pruritus	16 (10)	0	22 (22)	0

	Selpercatinib n = 158	Control n = 98
Median time on treatment, months	16.7 ± 8.3	9.8 ± 7.2
Any AE, n (%)	158 (100.0)	97 (99.0)
AE Grade ≥3, n (%)	111 (70.3)	56 (57.1)
Any SAE, n (%)	55 (34.8)	23 (23.5)
AE leading to dose reduction, n (%)	81 (51.3)	28 (28.6)
AE leading to permanent treatment discontinuation, n (%)	16 (10.1)	2 (2.0)
SAE leading to permanent treatment discontinuation, n (%)	8 (5.1)	1 (1.0)
Fatal AE ^a , n (%)	7 (4.4)	0
Fatal AE on study treatment, n (%)	6 (3.8)	0
Fatal AE within 30 days of the last dose, n (%)	1 (0.6)	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Selpercatinib aumentó significativamente la sobrevida libre de progresión vs quimioterapia basada en platino con o sin pembrolizumab en pacientes con CPNCP avanzado con fusiones en *RET*

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosin quinasa del RET altamente selectivo y potente con actividad en el sistema nervioso central.

El estudio fase III LIBRETTO-431, aleatorizado, internacional, abierto evaluó el uso de selpercatinib en primera línea en pacientes CPNCP estadios III irrescables y metastàsicos, con fusiones en RET. La presencia de la fusión RET era evaluada por NGS o PCR. Se aleatorizaron los pacientes 2:1 a recibir selpercatinib (160 mg dos veces al día) o pemetrexed (500 mg/m²) + platino (carboplatino 5 AUC dosis máxima 750 mg o cisplatino 75 mg/m²) con o sin pembrolizumab (200 mg) cada 21 días x 4 ciclos y luego pemetrexed +/- pembrolizumab (pembrolizumab x 35 ciclos). Los objetivos primarios eran la SLP en la población por ITT que recibió pembrolizumab y en la ITT, los cuales se testearon jerárquicamente. En el primer análisis interino pre-planificado la SLP mediana fue de 24,8 meses con selpercatinib y de 11,2 meses para el grupo control, (HR 0,46; IC del 95 %, 0,31 a 0,70; P < 0,001) tanto en la población ITT - pembrolizumab como en la ITT. En cuanto a la TRO fue del 84% para selpercatinib y de 65% para el grupo control, la TRO SNC también fue mayor con selpercatinib 82.4 vs 58.3%. Se reportó mayor toxicidad para el grupo de selpercatinib, siendo los EA ≥ G3 13% más frecuentes (70 vs 57%), destacándose la elevación de ALT y AST, hipertensión, y prolongación del QT. Al momento de la publicación los datos de SG se encuentran inmaduros. (N Engl J Med 2023;389:1839-1850)

Dado la magnitud de este beneficio (aumento de 13 meses en SLP), la baja prevalencia de esta fusión y las escasas herramientas terapéuticas, planteamos selpercatinib es una opción en primera línea en pacientes portadores de CPNCP EIII irresacables y IV con fusiones del RET.

ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR*-Mutated NSCLC

Shun Lu, M.D., Terufumi Kato, M.D., Xiaorong Dong, M.D., Ph.D.,
Myung-Ju Ahn, M.D., Le-Van Quang, M.D., Nopadol Soparattanapaisarn, M.D.,
Takako Inoue, M.D., Chih-Liang Wang, M.D., Meijuan Huang, M.D.,
James Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Manuel Cobo, M.D.,
Mustafa Özgüroğlu, M.D., Ignacio Casarini, M.D., Dang-Van Khiem, M.D.,
Virote Sriuranpong, M.D., Ph.D., Eduardo Cronemberger, M.D.,
Toshiaki Takahashi, M.D., Ph.D., Yotsawaj Runglodvatana, M.D.,
Ming Chen, M.D., Ph.D., Xiangning Huang, Ph.D., Ellie Grainger, M.Sc.,
Dana Ghiorghiu, M.D., Ph.D., Toon van der Gronde, Pharm.D., Ph.D., and
Suresh S. Ramalingam, M.D., for the LAURA Trial Investigators*

Fase 3, doble ciego, global ,aleatorizado,controlado con placebo.

Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer

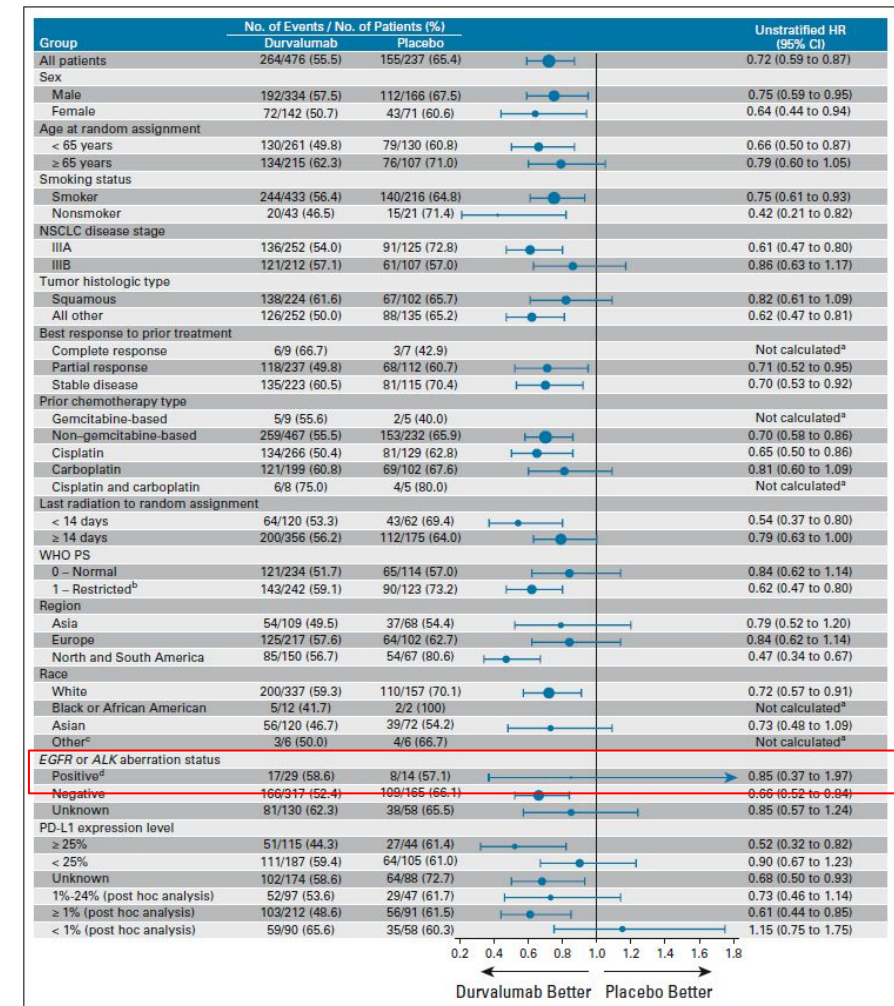
J.-C. Soria, Y. Ohe, J. Vansteenkiste, T. Reungwetwattana, B. Chewaskulyong, K.H. Lee, A. Dechaphunkul, F. Imamura, N. Nogami, T. Kurata, I. Okamoto, C. Zhou, B.C. Cho, Y. Cheng, E.K. Cho, P.J. Voon, D. Planchard, W.-C. Su, J.E. Gray, S.-M. Lee, R. Hodge, M. Marotti, Y. Rukaznkov, and S.S. Ramalingam, for the FLAURA Investigators*

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Osimertinib (N=279)	Standard EGFR-TKI (N=277)
Age—yr		
Median	64	64
Range	26–85	35–93
Male sex — no. (%)	101 (36)	105 (38)
Race — no. (%)†		
White	101 (36)	100 (36)
Asian	174 (62)	173 (62)
Other	4 (1)	4 (1)
Smoking status — no. (%)		
Never	182 (65)	175 (63)
Current	8 (3)	9 (3)
Former	89 (32)	93 (34)
WHO performance status — no. (%)‡		
0	112 (40)	116 (42)
1	167 (60)	160 (58)
Missing data	0	1 (<1)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	275 (99)	272 (98)
Other§	4 (1)	5 (2)
Overall disease classification — no. (%)		
Metastatic¶	264 (95)	262 (95)
Locally advanced	14 (5)	15 (5)
Missing data	1 (<1)	0
Metastases — no. (%)		
Visceral metastases**	94 (34)	103 (37)
CNS metastases††	53 (19)	63 (23)
<i>EGFR</i> mutation type at randomization — no. (%)		
Exon 19 deletion	175 (63)	174 (63)
L858R	104 (37)	103 (37)
<i>EGFR</i> mutation type by central test — no. (%)‡‡		
Exon 19 deletion	158 (57)	155 (56)
L858R	97 (35)	90 (32)
No mutation detected, invalid test, or no or inadequate sample	24 (9)	32 (12)

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

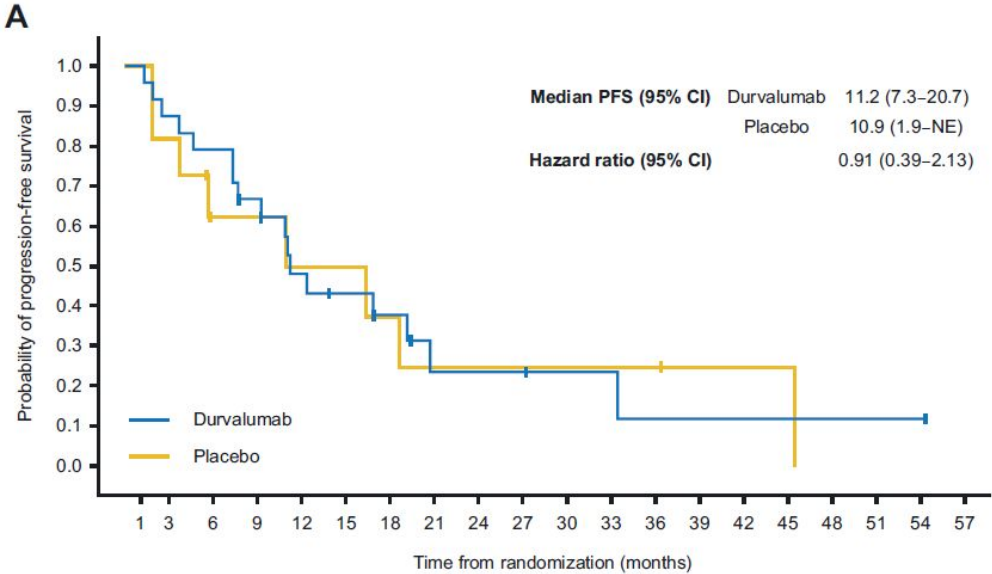
S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hiret, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, and M. Özgüroğlu, for the PACIFIC Investigators*



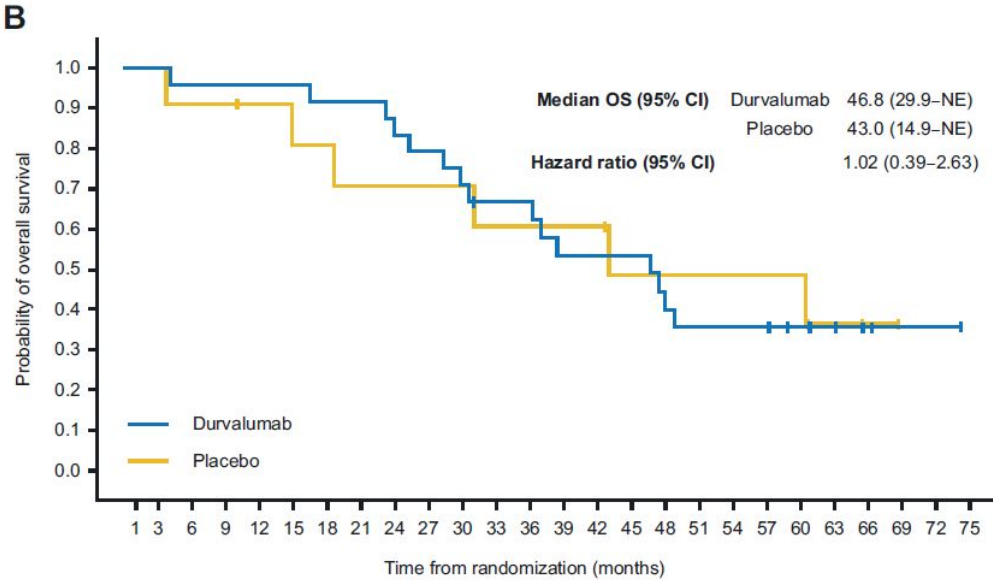


Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III *EGFR*-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC

Jarushka Naidoo, MbChB., MHS,^{a,*} Scott Antonia, MD, PhD,^b Yi-Long Wu, MD,^c Byoung Chul Cho, MD, PhD,^d Piruntha Thiyagarajah, MD,^e Helen Mann, MSc,^e Michael Newton, PharmD,^f Corinne Faivre-Finn, PhD^g



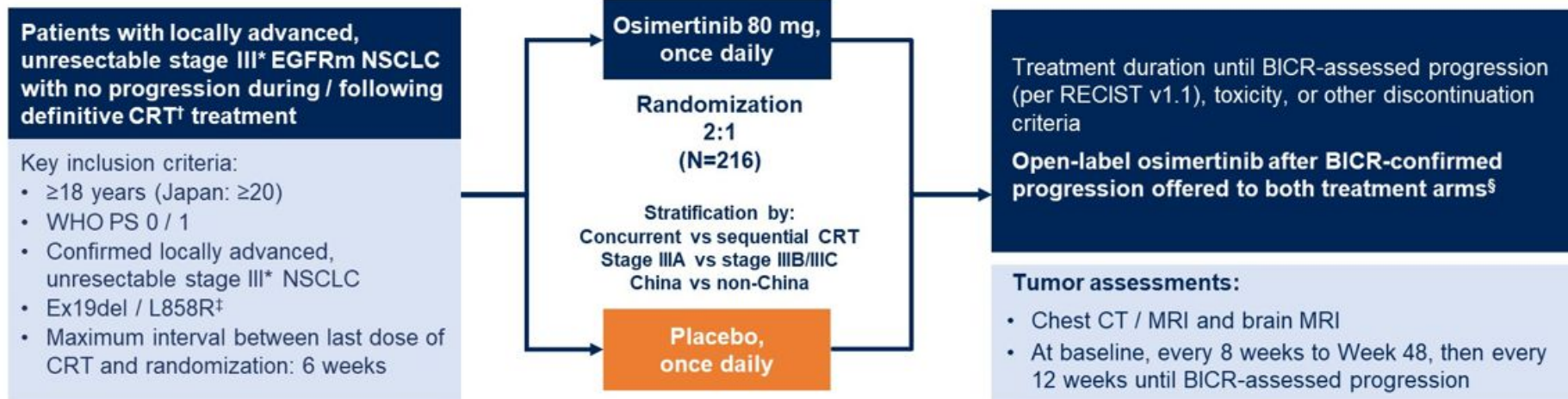
Number of patients at risk																							
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57			
Durvalumab	24	21	19	15	10	8	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0			
Placebo	11	9	5	5	4	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0			



		Number of patients at risk																											
	Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75		
Durvalumab		24	24	23	23	23	23	22	22	20	19	17	15	15	12	12	12	10	8	8	8	5	4	2	1	1	0		
Placebo		11	11	10	10	9	8	8	7	7	7	7	6	6	6	6	4	4	4	4	4	4	2	1	0	0	0		

DISEÑO DEL ESTUDIO

LAURA Phase 3 double-blind study design



Endpoints

- **Primary endpoint:** PFS assessed by BICR per RECIST v1.1 (sensitivity analysis: PFS by investigator assessment)
- **Secondary endpoints included:** OS, CNS PFS, safety

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Osimertinib (N = 143)	Placebo (N = 73)
Sex — no. (%)		
Male	53 (37)	31 (42)
Female	90 (63)	42 (58)
Age — yr		
Median	62	64
Range	36 to 84	37 to 83
Smoking status — no. (%)		
Current	4 (3)	1 (1)
Former	37 (26)	23 (32)
Never	102 (71)	49 (67)
Race — no. (%)†		
Asian	116 (81)	62 (85)
Non-Asian	27 (19)	11 (15)
WHO performance-status score — no. (%)‡		
0	80 (56)	31 (42)
1	63 (44)	42 (58)
AJCC–UICC disease stage — no. (%)§		
IIIA	52 (36)	24 (33)
IIIB	67 (47)	38 (52)
IIIC	24 (17)	11 (15)

Histologic type — no. (%)

Adenocarcinoma	139 (97)	69 (95)
Squamous-cell carcinoma	3 (2)	2 (3)
Other¶	1 (1)	2 (3)

EGFR mutation type at screening — no. (%)||

Exon 19 deletion	74 (52)	43 (59)
L858R mutation	68 (48)	30 (41)

Type of chemoradiotherapy — no. (%)**

Concurrent	131 (92)	62 (85)
Sequential	12 (8)	11 (15)

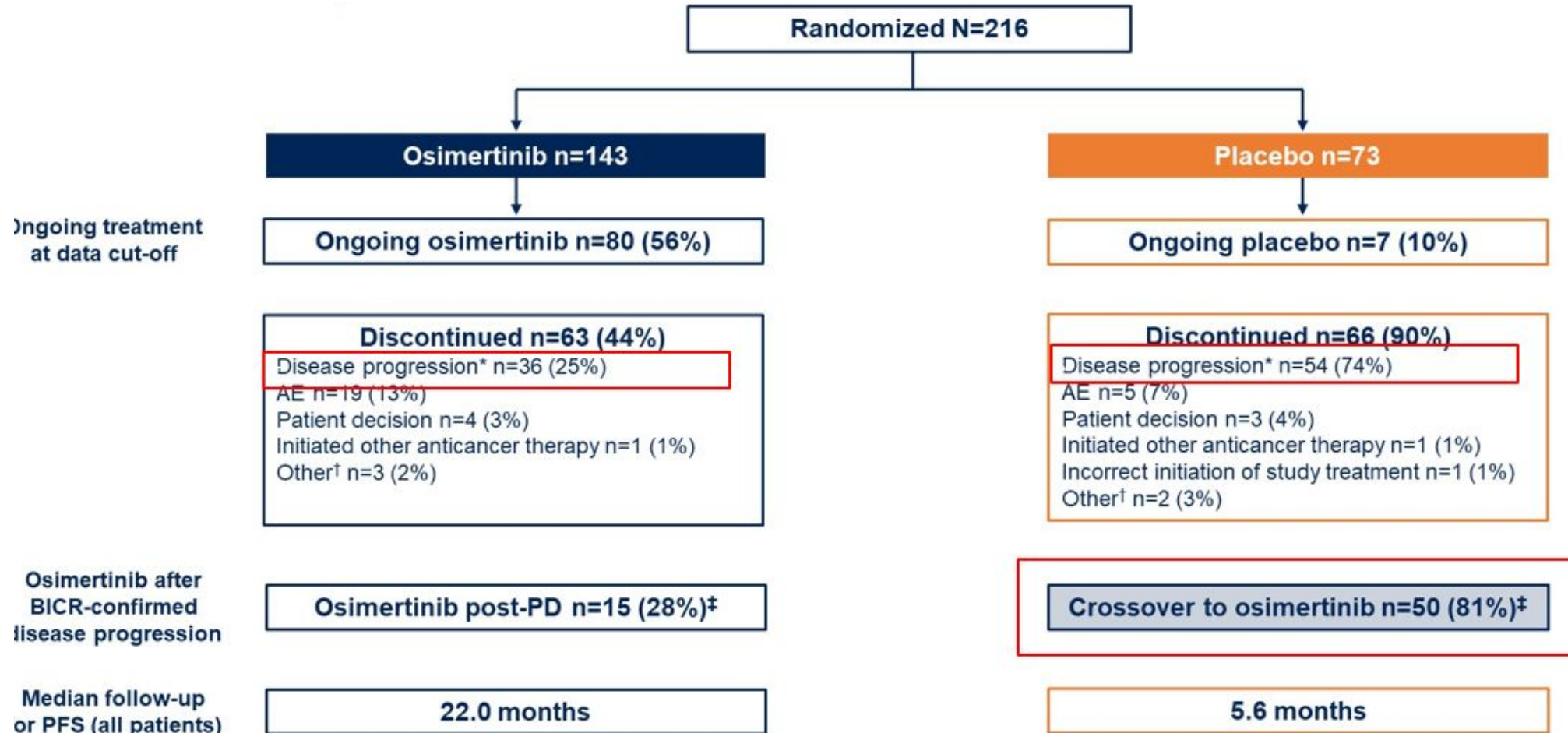
Best overall response to chemoradiotherapy — no. (%)††

Complete response	4 (3)	3 (4)
Partial response	67 (47)	27 (37)
Stable disease	61 (43)	37 (51)
Not evaluable‡‡	11 (8)	6 (8)

Target-lesion size — mm§§

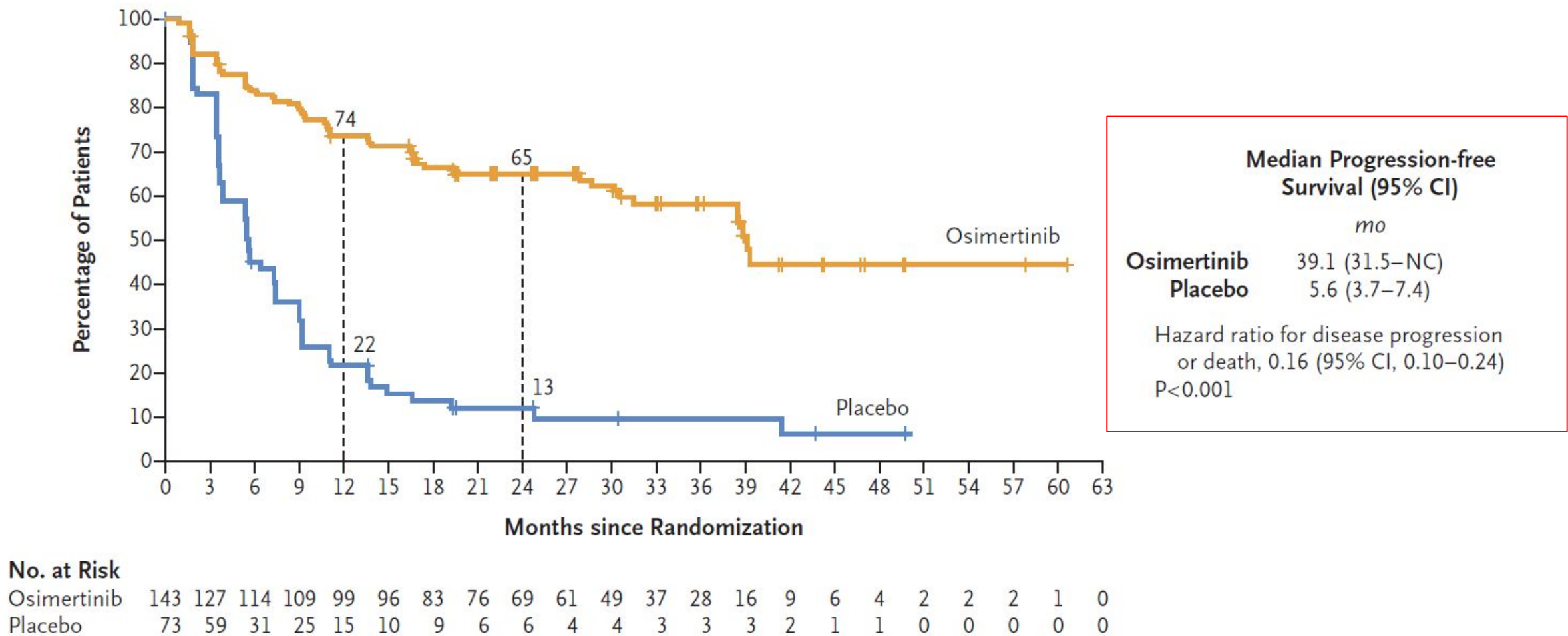
	33±18	36±17
--	-------	-------

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN



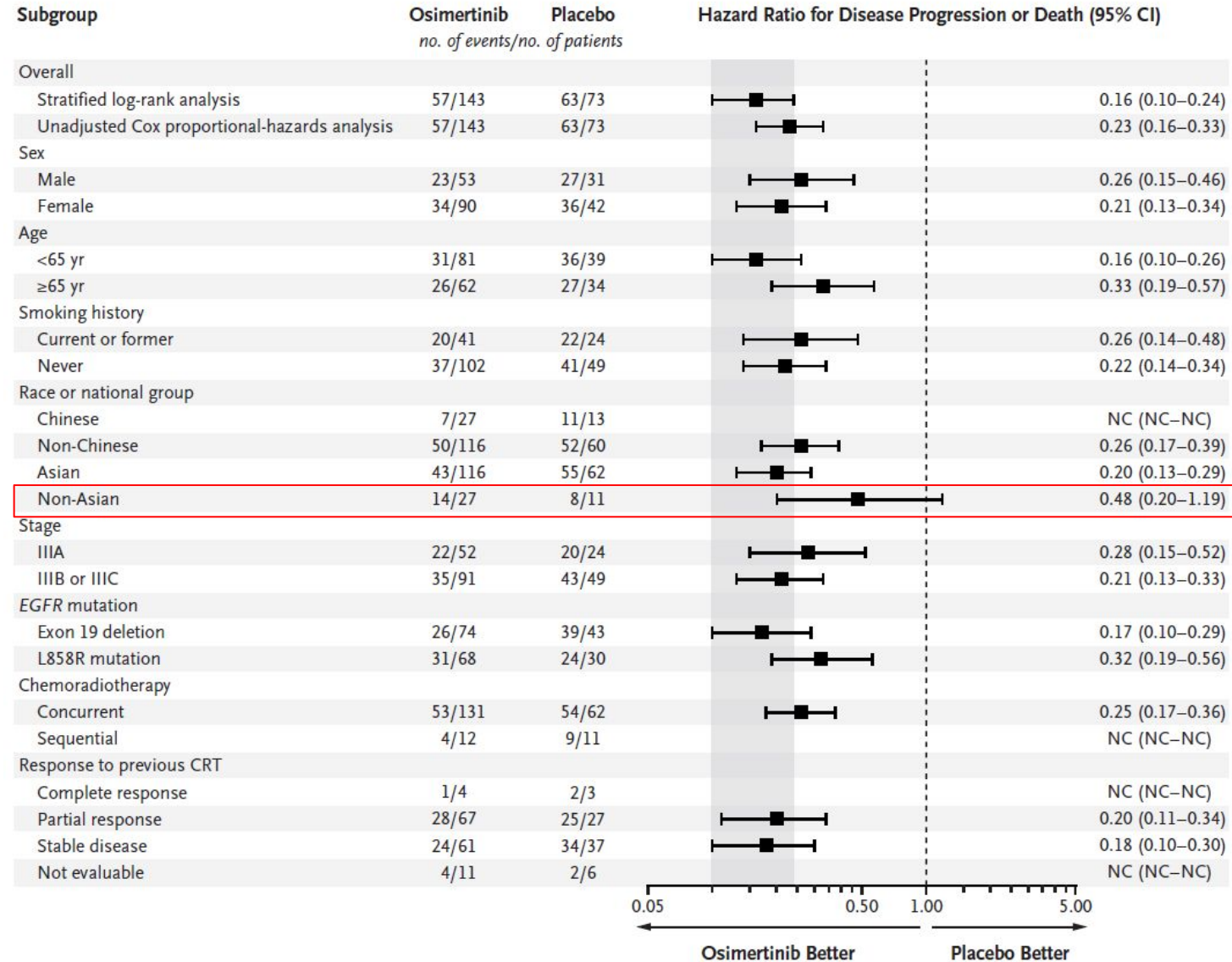
*Assessed by BICR per RECIST v1.1 prior to primary PFS analysis; †Any other reason not specifically captured in earlier categories. Osimertinib arm: death (n=2), disease progression by investigator (n=1); placebo arm: death (n=1), disease progression by investigator (n=1); ‡Percentages calculated using patients with BICR-confirmed disease progression in each treatment arm as denominator: osimertinib, n=53; placebo, n=62.

RESULTADOS: SLP

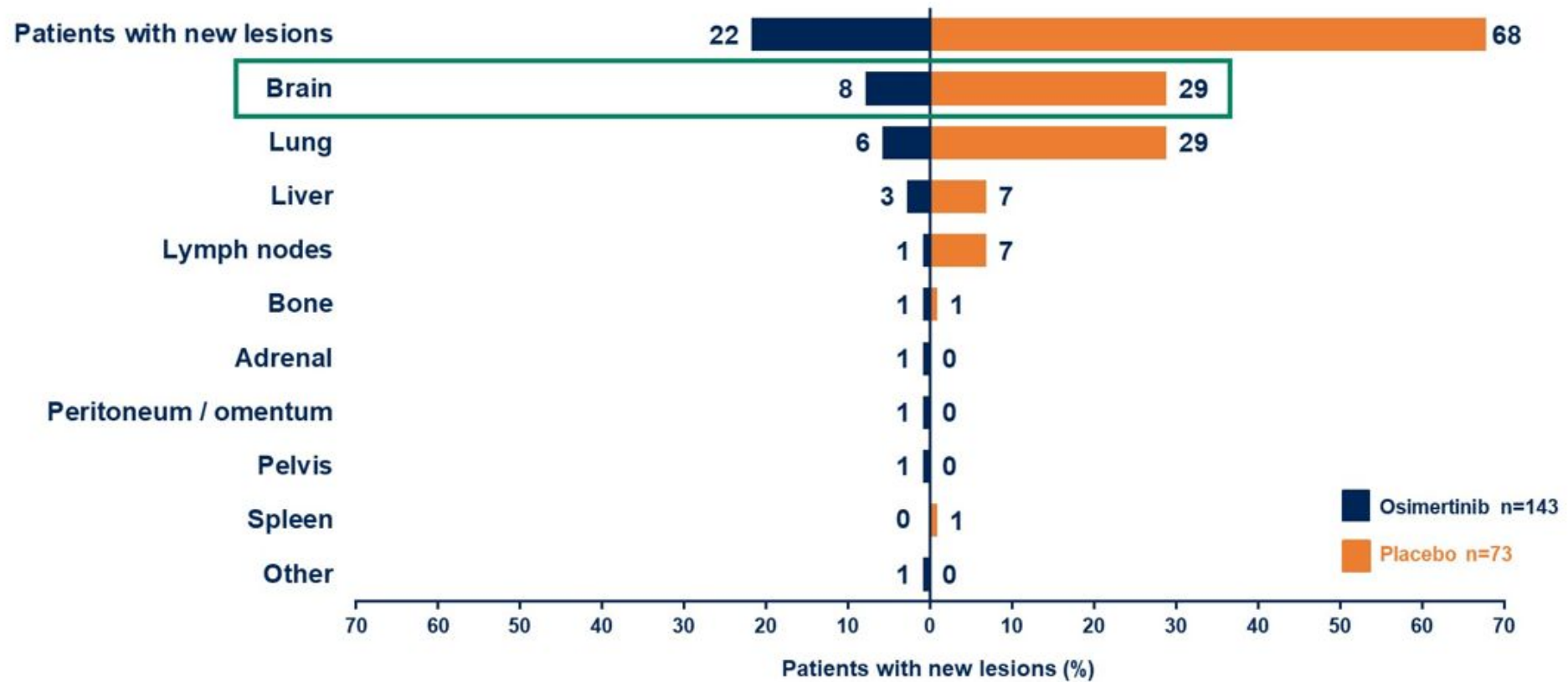


Mediana de seguimiento para SLP 22,0 meses para osimertinib y de 5,6 meses placebo.

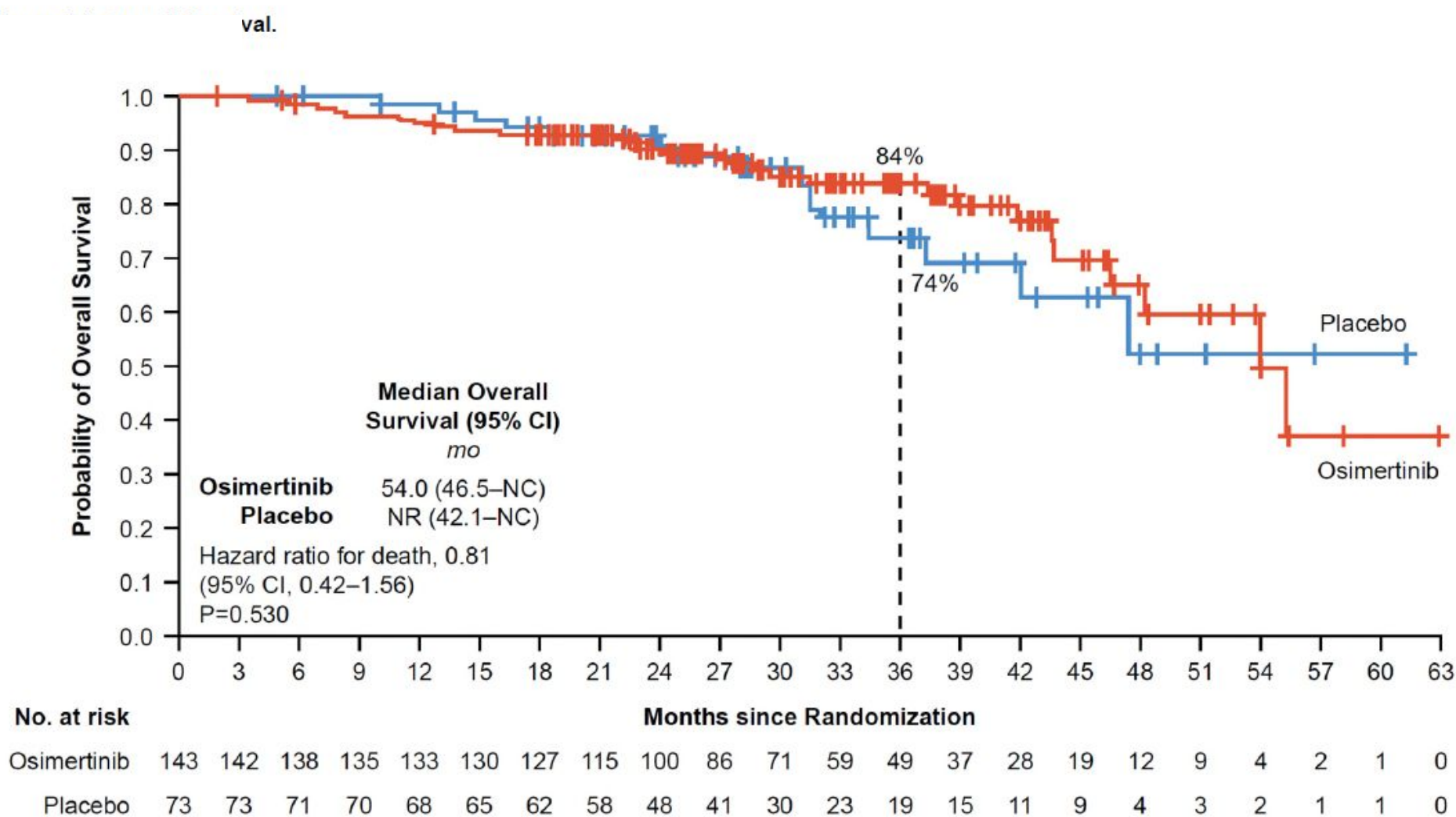
RESULTADOS



RESULTADOS NUEVAS LESIONES



RESULTADOS: SG



TRATAMIENTOS POSTERIORES

No. of patients (%)	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Discontinued randomized trial treatment	63 (44)	66 (90)
Ongoing randomized trial treatment	80 (56)	7 (10)
Patients receiving any subsequent anticancer treatment	42 (29)	57 (78)
<i>Types of subsequent anticancer treatments in patients who discontinued randomized trial treatment</i>		
EGFR-TKI	28 (44)	57 (86)
First- or second-generation EGFR-TKI	12 (19)	7 (11)
Third-generation EGFR-TKI	16 (25)	52 (79)
Osimertinib	15 (24)	51 (77)
Aumolertinib	1 (2)	1 (2)
Furmonertinib	0	1 (2)
VEGF inhibitor	8 (13)	5 (8)
Cytotoxic chemotherapy	21 (33)	11 (17)
Platinum-based chemotherapy	19 (30)	7 (11)
Immunotherapy	5 (8)	1 (2)
Other [†]	2 (3)	2 (3)
Radiotherapy	21 (33)	5 (8)

RESULTADOS RESPUESTAS

Table 2. Antitumor Activity.*

	Osimertinib (N = 143)	Placebo (N = 73)
Best objective response — no. (%)		
Complete response	3 (2)	1 (1)
Partial response	79 (55)	23 (32)
Stable disease†	45 (31)	34 (47)
Disease progression	11 (8)	12 (16)
Not evaluable	5 (3)	3 (4)
Objective response rate		
No. of patients with a response	82	24
Percentage of patients with a response (95% CI)‡	57 (49–66)	33 (22–45)
Duration of response — mo		
Median	36.9	6.5
95% CI	30.1–NC	3.6–8.3

EFFECTOS ADVERSOS

Table 3. Most Common Adverse Events of Any Cause in >5% of Patients in Either Group.*

Adverse Event	Osimertinib (N=143)					Placebo (N=73)				
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)									
Any adverse event	140 (98)	16 (11)	74 (52)	42 (29)	5 (3)	64 (88)	23 (32)	32 (44)	6 (8)	1 (1)
Radiation pneumonitis	68 (48)	21 (15)	44 (31)	3 (2)	0	28 (38)	14 (19)	14 (19)	0	0
Diarrhea	51 (36)	45 (31)	3 (2)	3 (2)	0	10 (14)	6 (8)	4 (5)	0	0
Rash	34 (24)	28 (20)	6 (4)	0	0	10 (14)	10 (14)	0	0	0
Coronavirus 2019	29 (20)	4 (3)	24 (17)	1 (1)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0	0
Paronychia	24 (17)	16 (11)	8 (6)	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Cough	23 (16)	11 (8)	12 (8)	0	0	7 (10)	5 (7)	2 (3)	0	0
Decreased appetite	21 (15)	11 (8)	9 (6)	1 (1)	0	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0	0
Dry skin	18 (13)	15 (10)	2 (1)	1 (1)	0	4 (5)	4 (5)	0	0	0
Pruritus	18 (13)	17 (12)	1 (1)	0	0	5 (7)	5 (7)	0	0	0
Stomatitis	17 (12)	11 (8)	6 (4)	0	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0
Decreased white-cell count	17 (12)	6 (4)	10 (7)	1 (1)	0	2 (3)	0	2 (3)	0	0
Pneumonia	16 (11)	3 (2)	9 (6)	3 (2)	0	6 (8)	1 (1)	2 (3)	3 (4)	0
Anemia	14 (10)	6 (4)	7 (5)	1 (1)	0	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0	0
Herpes zoster	13 (9)	3 (2)	10 (7)	0	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0
Urinary tract infection	11 (8)	2 (1)	8 (6)	1 (1)	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0
Increased ALT level	10 (7)	7 (5)	2 (1)	1 (1)	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0
Arthralgia	10 (7)	5 (3)	4 (3)	1 (1)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0	0
Upper respiratory tract infection	10 (7)	3 (2)	7 (5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Acneiform dermatitis	9 (6)	9 (6)	0	0	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0
Decreased platelet count	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnea	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	5 (7)	4 (5)	1 (1)	0	0
Increased AST level	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Nasopharyngitis	8 (6)	2 (1)	6 (4)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	8 (6)	2 (1)	4 (3)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Sinus tachycardia	8 (6)	3 (2)	5 (3)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Productive cough	7 (5)	3 (2)	4 (3)	0	0	4 (5)	4 (5)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	5 (3)	3 (2)	2 (1)	0	0	9 (12)	8 (11)	1 (1)	0	0
Myalgia	5 (3)	4 (3)	1 (1)	0	0	6 (8)	6 (8)	0	0	0
Headache	2 (1)	2 (1)	0	0	0	4 (5)	4 (5)	0	0	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con osimertinib luego de la QTRT resultó en un aumento significativo en la SLP vs placebo en pacientes con CPNCP EIII irresecable con mutaciones en el EGFR,

La seguridad fue la esperada y manejable, y el perfil de seguridad general fue consistente con el ya conocido de osimertinib.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio LAURA fase III, doble ciego, aleatorizado, internacional. Evaluó el uso de osimertinib en pacientes con CPNCP estadio III irresecable, con mutaciones en el EGFR (deleción del exon 19 o mutation L858R del exon 21) que no progresaron al tratamiento de RT/QT. Se destaca que la población no asiática estaba subrepresentada (19 y 15% respectivamente). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir osimertinib 80 mg una vez al día o placebo, hasta progresión objetiva de la enfermedad. El uso de osimertinib luego de la progresión era ofrecido a ambos brazos. El objetivo primario fue la SLP evaluada por un comité independiente. Con una mediana de seguimiento de 22 meses para el brazo de osimertinib y 5.6 meses para el brazo de placebo, la mediana de SLP fue de 39,1 meses con osimertinib vs 5,6 meses con placebo (HR 0.16 IC 95 %, 0,10 a 0,24; P <0,001), con una SLP a 3 años de 65 vs 13%. Del análisis de subgrupo es importante remarcar que el beneficio no fue estadísticamente significativo en población no asiática (HR 0.48 IC 95 %, 0.20 a 1.19). El 77% de los pacientes del brazo placebo recibieron osimertinib a la progresión. Los datos de SG no se encontraban maduros al momento de este análisis (madurez de los datos de 20%), siendo la mediana de SG de 54 meses vs no alcanzada para el brazo de osimertinib y placebo respectivamente (HR 0.81 IC95 %, 0.42 a 1.56 p=0.5) y una SG a 3 años de 84 vs 74%, diferencia no estadísticamente significativa. En cuanto a la toxicidad, los EA G3-4 fueron más frecuentes en el brazo de osimertinib (32 vs 9%), los EA más frecuentes fueron la neumonitis rádica, la diarrea y el rush. (N Engl J Med . 2024 Jun 2. doi: 10.1056/NEJMoa2402614)

Con los datos disponibles no es posible asegurar que el uso de osimertinib como tratamiento de consolidación sea superior en términos de SG al uso de osimertinib a la progresión, dada la toxicidad aguardamos datos con mayor seguimiento y un beneficio en SG para recomendar este regimen.