

Pautado cáncer de pulmón 2026

Equipo

Dres: Romina Barrios, Tamara Cabral, Luciana García,
María de los Ángeles García, Victoria Mena, Viviana
Santana, Agustín Rodríguez, Clarita Rodríguez



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.



Cronograma

DÍA 1



CPCNP LOCALIZADO



ADYUVANCIA

- Libretto-432
- ELEVATE



TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

- Rational315



QTRT

- PACIFIC-5

DÍA 2



CPCNP METEASTÁSICO

- Krystal12
- Wukong 28
- PAPILLION
- Optitrop lung 4
- Optitrop lung 5
- Preserve 003

DÍA 3



- Resilient 3
- Harmoni A
- Harmoni
- Harmoni 6
- TAISHAN-302

Cáncer de pulmón no células pequeñas: estudios negativos

PRINCIPALES ESTUDIOS FASE 3 EN ESCENARIOS CLÍNICOS RELEVANTES



ADYUVANCIA (EIB-IIIa)

ALCHEMIST

(EIB-IIIa completamente
resecados)

Nivolumab adyuvante
por un año

NEGATIVO

BR.31

(EIB-IIIa completamente
resecados)

Durvalumab adyuvante
por un año

NEGATIVO



TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

IMpower030

PQT neoad + atezolizumab
perioperatorio vs PQT neoadyuvante
en E II-IIIb resecables

NEGATIVO



CPNPC QTRT (EIII irresecables)

PACIFIC 2

Durvalumab concurrente a la
QTRT, seguido de mantenimiento
con durvalumab vs placebo

NEGATIVO

EA5181

Durvalumab concurrente a la
QTRT, seguido de mantenimiento
con durvalumab vs durvalumab
mantenimiento

NEGATIVO

CheckMate-73C

QTRT concurrente con nivolumab +/-
nivolumab +/- ipilimumab de
mantenimiento

NEGATIVO

LU005

Atezolizumab concurrente a la
QTRT y de mantenimiento

NEGATIVO



CPNPC METASTÁSICO

SKYSCRAPER-06

(tumores no escamosos)

Tiragolumab (inhibidor TIGIT +
atezolizumab + QT vs
QT + pembrolizumab

NEGATIVO

EVOKE-03 / KEYNOTE-D46

NEGATIVO

En PDL1 $\geq 50\%$,
pembrolizumab +
sacituzumab govitecan

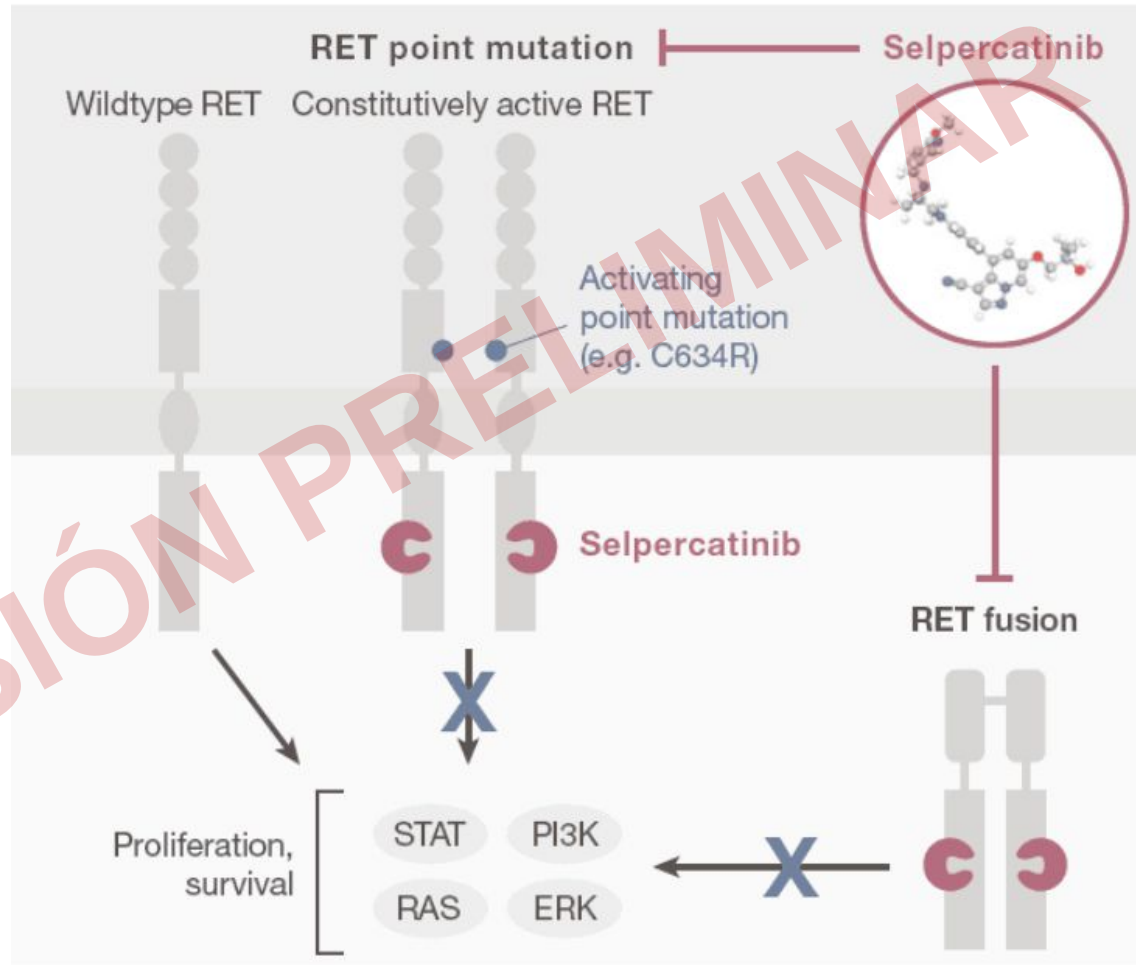
ORIGINAL ARTICLE

Selpercatinib in Early-Stage *RET* Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

Yi-Long Wu, M.D.,¹ Maximilian Hochmair, M.D.,² Yi Yang, M.D.,³
Xue-Ning Yang, M.D.,¹ Masahiro Tsuboi, M.D.,^{4*} Luis Paz-Ares, M.D., Ph.D.,⁵
James Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D.,⁶ Lin Wu, M.D.,⁷ Hye Ryun Kim, M.D., Ph.D.,⁸
Damian T. Rieke, M.D.,⁹ Melissa Johnson, M.D.,¹⁰ Benjamin Besse, M.D., Ph.D.,¹¹
Nivedita Sharma, M.D.,¹² Patricia Maeda, M.D.,¹² Patrick Peterson, Ph.D.,¹²
Boris Kin Lin, M.D., Ph.D.,¹² Bente Frimodt-Moller, M.Sc.,¹³ Jonathan Goldman, M.D.,¹⁴
and Alexander Drilon, M.D.,¹⁵ for the LIBRETTO-432 Trial Investigators†

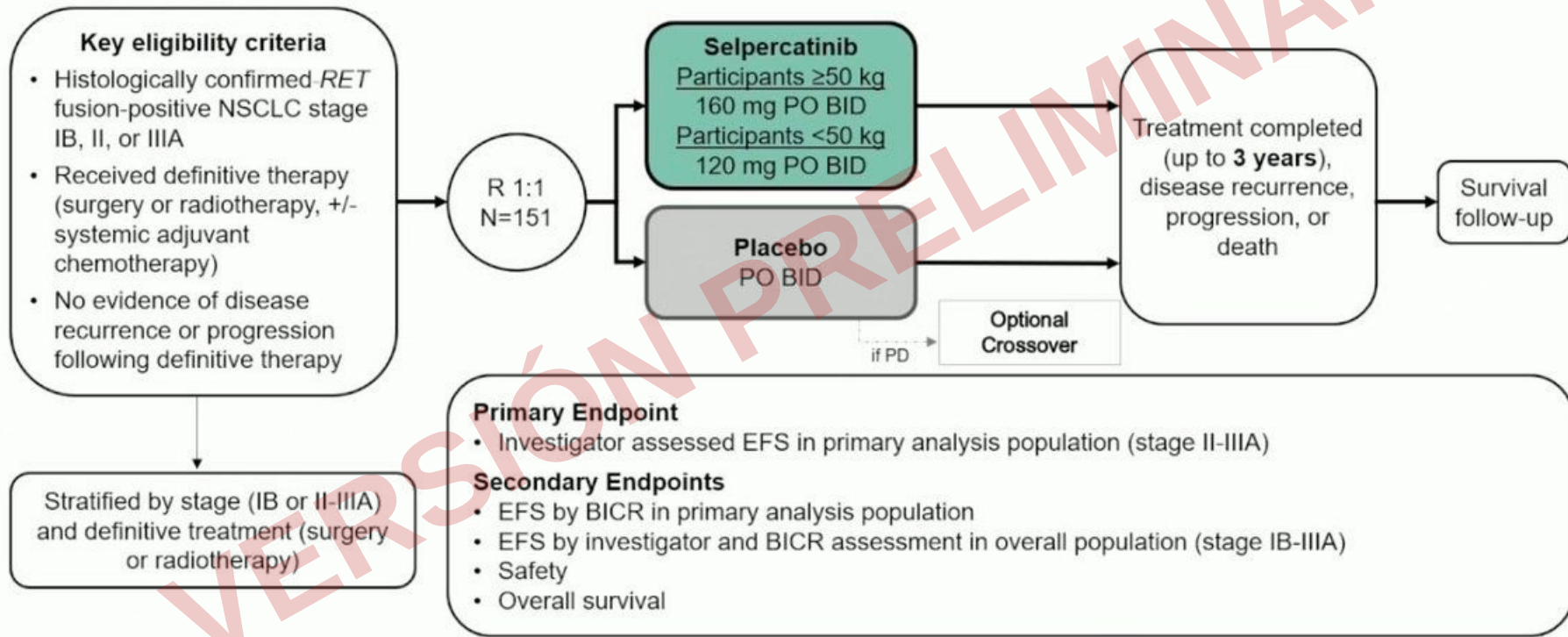
Selpercatinib

Es un inhibidor selectivo del receptor tirosin quinasa del RET, que se dirige directamente a las alteraciones del mismo para detener la proliferación de células tumorales.



LIBRETTO-432 Study Design

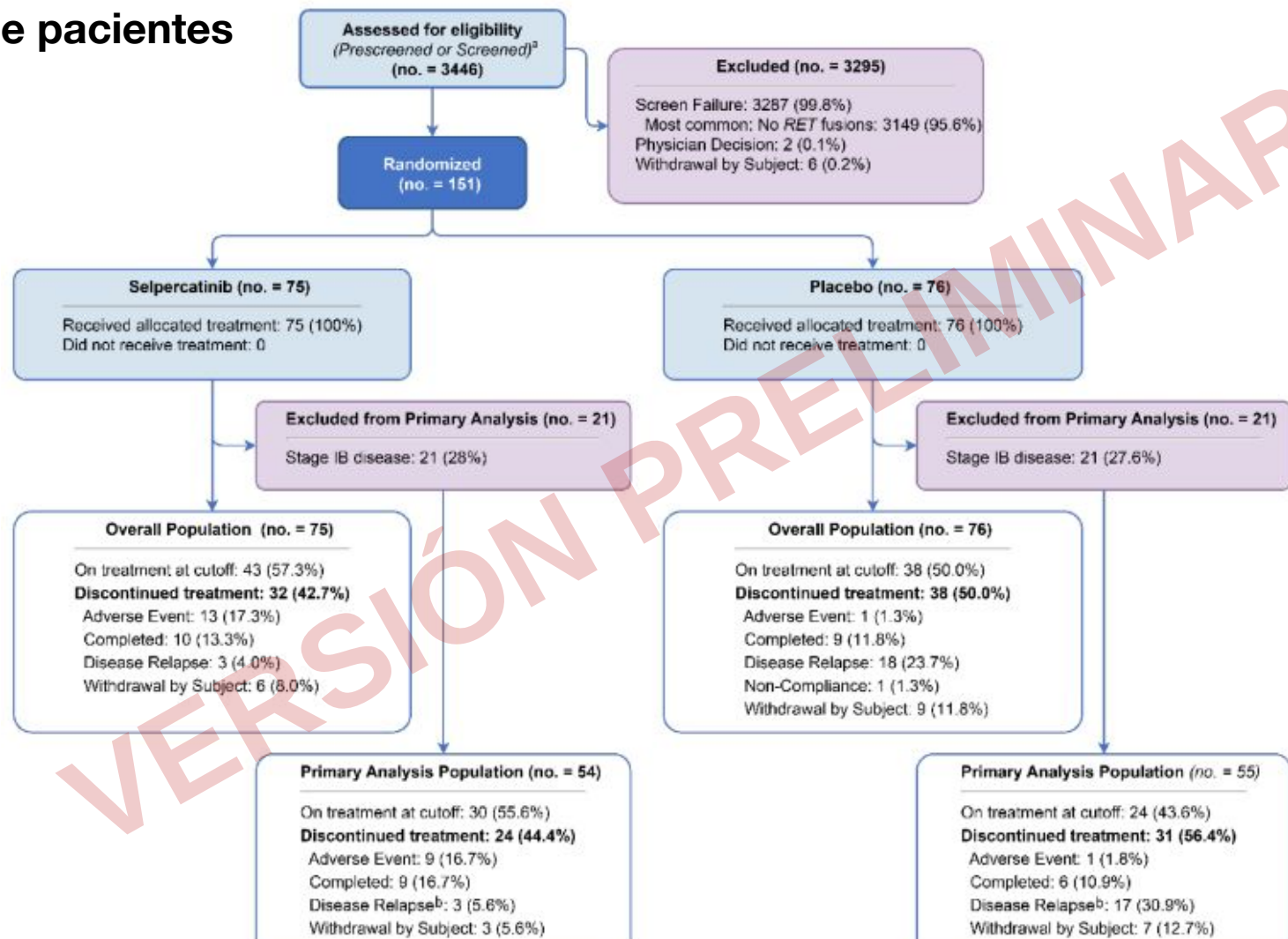
A global, multicenter, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study



Abbreviations: PO, by mouth; BID, twice daily; EFS, event-free survival; BICR, blinded independent central review; PD, progressive disease

NCT04819100

Flujo de pacientes



Características de la población

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

Characteristic	Primary Analysis Population (N=109)		Overall Population (N=151)	
	Selpercatinib (N=54)	Placebo (N=55)	Selpercatinib (N=75)	Placebo (N=76)
Sex — no. (%)				
Female	34 (63)	30 (55)	45 (60)	40 (53)
Male	20 (37)	25 (45)	30 (40)	36 (47)
Age — yr				
Median	59.5	61.0	59.0	59.0
Range	41.0–84.0	26.0–78.0	33.0–84.0	26.0–86.0
Age distribution — no. (%)				
<65 yr	39 (72)	34 (62)	54 (72)	48 (63)
≥65 yr	15 (28)	21 (38)	21 (28)	28 (37)
Smoking status — no. (%)				
Former or current smoker	17 (31)	17 (31)	22 (29)	23 (30)
Never smoked	37 (69)	38 (69)	53 (71)	53 (70)
Region — no. (%)				
East Asia	31 (57)	31 (56)	44 (59)	48 (63)
Europe	12 (22)	14 (25)	17 (23)	17 (22)
North America	6 (11)	7 (13)	8 (11)	8 (11)
Other	5 (9)	3 (5)	6 (8)	3 (4)
Race or ethnic group — no. (%)†				
Asian	33 (61)	32 (58)	47 (63)	49 (64)
White	21 (39)	21 (38)	27 (36)	24 (32)
Black	0	2 (4)	0	2 (3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (1)
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	30 (56)	36 (65)	45 (60)	52 (68)
1	24 (44)	18 (33)	30 (40)	22 (29)

Initial disease stage — no. (%)

Stage IB	0	0	21 (28)	21 (28)
Stage II	23 (43)	24 (44)	23 (31)	24 (32)
Stage IIIA	31 (57)	31 (56)	31 (41)	31 (41)

NSCLC histologic type — no. (%)

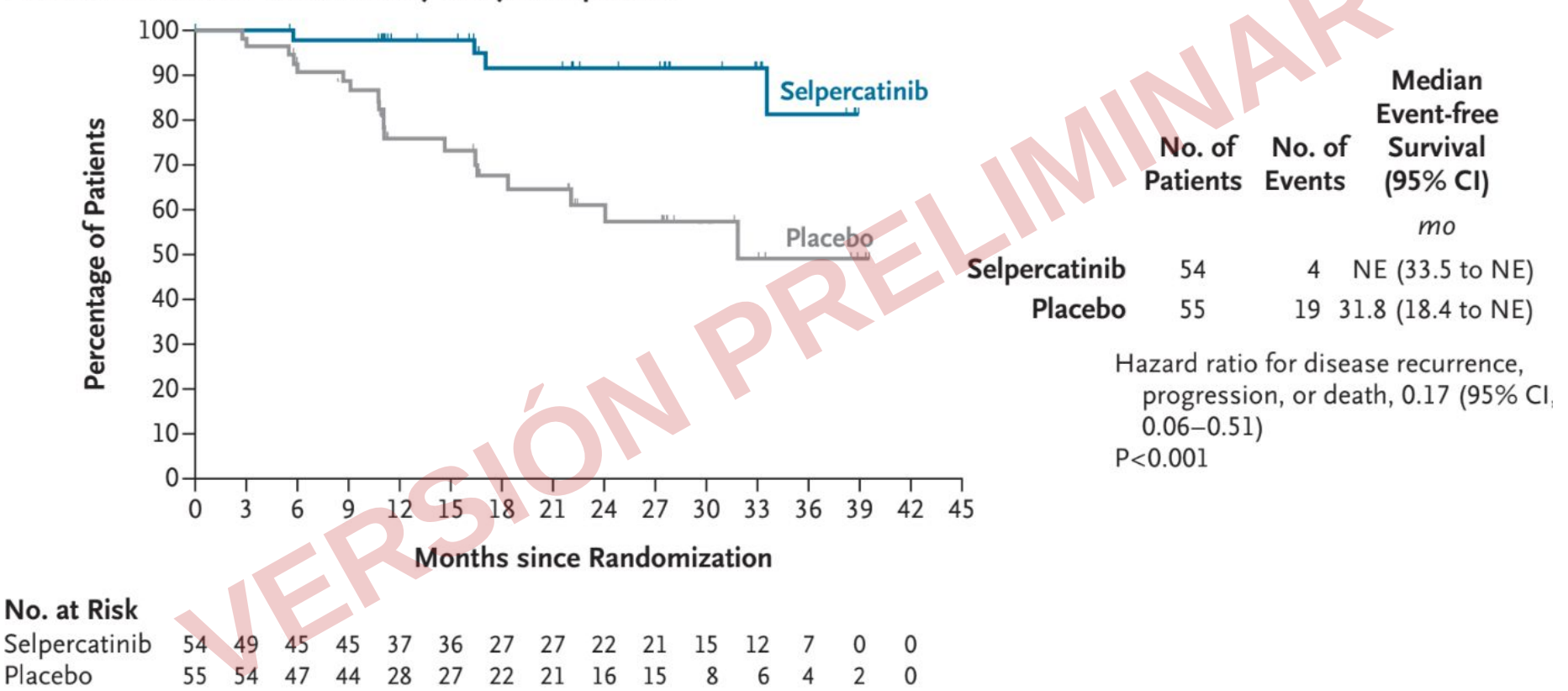
Adenocarcinoma	51 (94)	51 (93)	72 (96)	71 (93)
Other§	3 (6)	4 (7)	3 (4)	5 (7)

RET fusion — no. (%)

KIF5B–RET	33 (61)	34 (62)	50 (67)	51 (67)
CCDC6–RET	14 (26)	11 (20)	18 (24)	13 (17)
Other¶	7 (13)	10 (18)	7 (9)	12 (16)

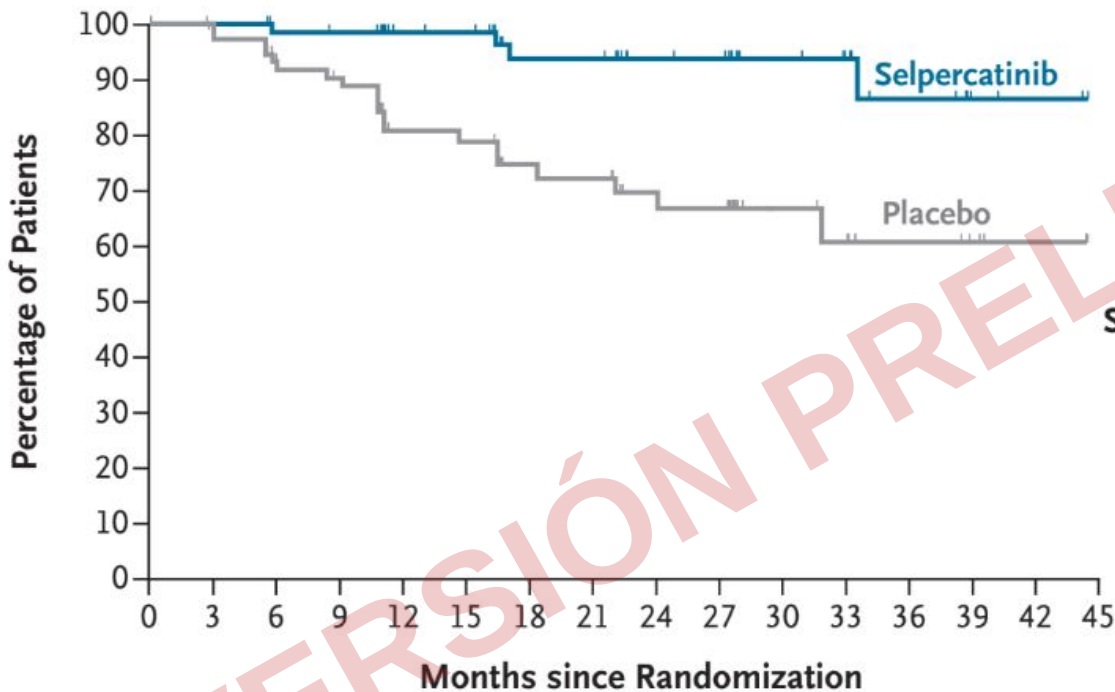
Characteristic	Primary Analysis Population (N=109)		Overall Population (N=151)	
	Selpercatinib (N=54)	Placebo (N=55)	Selpercatinib (N=75)	Placebo (N=76)
PD-L1 expression — no. (%)				
Negative	11 (20)	16 (29)	18 (24)	22 (29)
Positive	25 (46)	28 (51)	29 (39)	33 (43)
Tumor proportion score of 1–49%	13 (24)	14 (25)	15 (20)	16 (21)
Tumor proportion score of ≥50%	12 (22)	9 (16)	14 (19)	11 (14)
Tumor proportion score unknown	0	5 (9)	0	6 (8)
Other	1 (2)	0	1 (1)	0
Not assessed	17 (31)	11 (20)	27 (36)	21 (28)
Previous anticancer therapy — no. (%)				
Surgery	54 (100)	54 (98)**	75 (100)	75 (99)**
Radiotherapy	2 (4)	6 (11)	2 (3)	7 (9)
Adjuvant systemic chemotherapy††	50 (93)	50 (91)	56 (75)	55 (72)
Immunotherapy‡‡	2 (4)	1 (2)	3 (4)	1 (1)
Platinum chemotherapy	48 (89)	49 (89)	54 (72)	54 (71)

Resultados SLE en poblacion del análisis primario



Mediana de seguimiento de 24 y 27 meses

Resultados SLE de toda la población

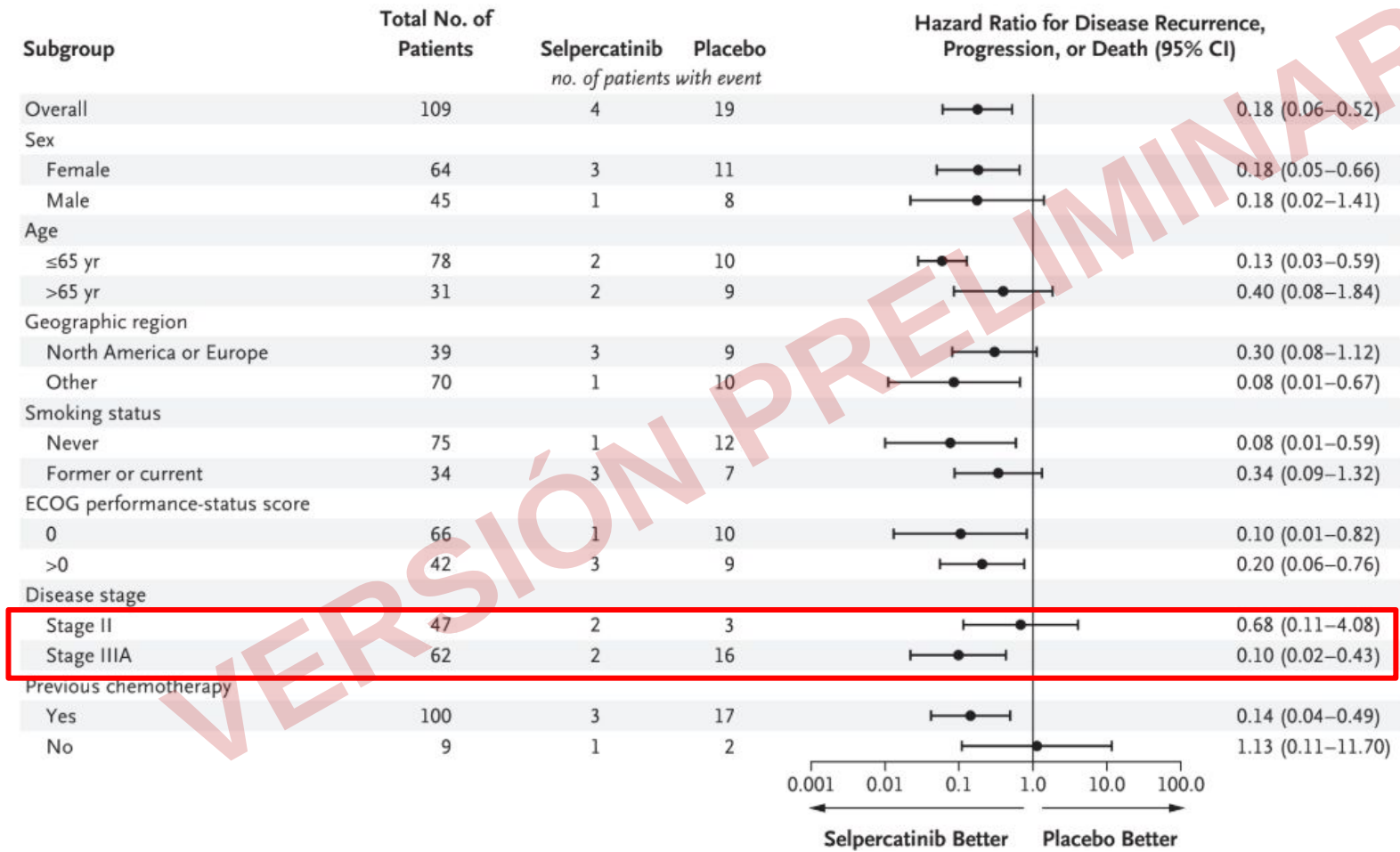


	No. of Patients	No. of Events	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Selpercatinib	75	4	NE
Placebo	76	20	NE (31.8 to NE)

Hazard ratio for disease recurrence, progression, or death, 0.16 (95% CI, 0.06–0.48)
P<0.001

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Selpercatinib	75	68	63	62	51	50	37	37	30	29	20	17	10	3	2	0
Placebo	76	73	64	61	40	39	31	30	25	24	12	10	6	4	2	0

Análisis de subgrupos - SLE



Efectos adversos

Table 2. Adverse Events during the Treatment Period.*

Event	Selpercatinib (N = 75)		Placebo (N = 76)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	75 (100)	50 (67)	74 (97)	18 (24)
ALT level increased	47 (63)	13 (17)	14 (18)	1 (1)
AST level increased	45 (60)	14 (19)	12 (16)	2 (3)
Diarrhea	29 (39)	3 (4)	13 (17)	0
Dry mouth	30 (40)	0	12 (16)	0
Cough	20 (27)	0	18 (24)	0
Blood bilirubin level increased	20 (27)	1 (1)	11 (14)	0
Hypertension	23 (31)	8 (11)	8 (11)	2 (3)
Constipation	17 (23)	0	10 (13)	0
Upper respiratory tract infection	12 (16)	1 (1)	13 (17)	0
Rash	14 (19)	1 (1)	10 (13)	0
Coronavirus disease 2019	12 (16)	0	11 (14)	0
Hyperuricemia	15 (20)	0	8 (11)	0
Nausea	12 (16)	0	11 (14)	0
Fatigue	11 (15)	0	11 (14)	0
Headache	14 (19)	0	7 (9)	0
Blood creatinine level increased	14 (19)	0	6 (8)	0
Dizziness	13 (17)	0	6 (8)	0
Peripheral edema	13 (17)	0	6 (8)	0
Neutrophil count decreased	8 (11)	0	10 (13)	3 (4)
Pyrexia	12 (16)	1 (1)	6 (8)	1 (1)
Abdominal pain	14 (19)	2 (3)	3 (4)	0
Dyspnea	10 (13)	0	6 (8)	0
White-cell count decreased	8 (11)	1 (1)	8 (11)	0

Ajuste de dosis

	Selpercatinib N=75	Placebo N=76
Dose intensity (mg/week),		
Median	1737.7	2217.0
Range	478.9-2341.0	1188.1-2464.0
Relative dose intensity (%),		
Median	80.7	99.0
Range	26.9-104.5	53.0-120.0
≥1 Dose Adjustment, no. (%)	66 (88.0)	35 (46.1)
Dose Reduction, no. (%)	43 (57.3)	9 (11.8)
1 reduction	27 (36.0)	6 (7.9)
2 reductions	11 (14.7)	2 (2.6)
≥3 reductions	5 (6.7)	1 (1.3)
Dose reduction due to AE, no. (%)	41 (54.7)	6 (7.9)
Dose omission, no. (%)	64 (85.3)	33 (43.4)
Dose omission due to AE, no. (%)	58 (77.3)	20 (26.3)
Maximum length of dose omission due to AE (Days)		
Median	15	8
Range	1-48	1-34

Tratamientos posteriores

	Selpercatinib (N=75)	Placebo (N=76)
Surgery, no. (%)	2 (2.7)	1 (1.3)
Radiotherapy, no. (%)	1 (1.3)	3 (3.9)
Systemic therapy, no. (%)	2 (2.7)	10 (13.2)
Selpercatinib	2 (2.7) ^a	5 (6.6)
Carboplatin	0	3 (3.9)
Paclitaxel	0	2 (2.6)
Pralsetinib	0	2 (2.6)
Carboplatin; Pemetrexed	0	1 (1.3)
Cisplatin; Pemetrexed	0	1 (1.3)
Nivolumab	0	1 (1.3)
Pembrolizumab	0	1 (1.3)
Pemetrexed	0	1 (1.3)
Tamoxifen	0	1 (1.3)

Conclusiones de los autores

En pacientes con CPNCP en estadio II o IIIA positivo para la fusión RET, la supervivencia libre de eventos fue significativamente mayor con selpercatinib adyuvante que con placebo (HR 0.17).

Los efectos adversos del selpercatinib fueron en general coherentes con el perfil de seguridad conocido. Se asoció con alteraciones de las enzimas hepáticas de grado 3 o más en menos del 20% de los pacientes, y estos eventos adversos se manejaron mediante la reducción o interrupción de la dosis.

Estos hallazgos tienen el potencial de modificar la práctica clínica en esta subpoblación de pacientes con CPNCP y refuerzan la importancia de realizar pruebas exhaustivas de biomarcadores para detectar alteraciones oncogénicas accionables en el momento del diagnóstico (independientemente del estadio de la enfermedad) a fin de orientar la toma de decisiones terapéuticas.

Propuesta de redacción

Recomendaciones para el estudio de marcadores predictivos de respuesta en CPNPC (se traslada de estadio metastásico)

Se recomienda su estudio desde el diagnóstico, tanto para tumores avanzados como para tumores en estadios resecables.

EGFR - ALK

Se considera mandatoria en los adenocarcinomas. En aquellos pacientes con carcinomas escamosos jóvenes o no fumadores también se recomienda su testeo.

RET

Puede considerarse el testeo de fusiones a nivel del gen RET, en caso de estar disponible, sobre todo en pacientes con adenocarcinoma, jóvenes o no fumadores.

Estudio de expresión de PDL1

Consideramos mandatorio en la enfermedad avanzada. No existe consenso en cuanto al método diagnóstico, se han utilizado diferentes anticuerpos para evaluar la expresión de PD-L1 mediante IHQ con diferentes técnicas de tinción y distintas definiciones de marcación positiva predictiva de respuesta. En algunos casos, se mide la expresión de PD-L1 en las células tumorales y en otros esto se combina con la expresión de este en células inmunes que infiltran el tumor. La expresión PDL1 en el tumor es heterogénea, puede ser distinta en el tumor primario y en sus metástasis y a su vez verse afectada por el uso de tratamientos previos. Se ha visto que hasta 10-20% de los tumores PDL1 negativos en el tumor primario pueden presentar respuesta luego de una primera línea.

RET

En el estudio fase 3 LIBRETTO-432, aleatorizado, doble ciego e internacional, se incluyeron 151 pacientes portadores de cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) reseccable, en estadios IB a IIIA, con fusión RET positiva. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir selpercatinib (160 mg VO dos veces por día si el peso era ≥ 50 kg o 120 mg VO dos veces por día si el peso era < 50 kg) o placebo, por un máximo de 3 años. La totalidad de los pacientes del grupo de selpercatinib recibió cirugía como tratamiento radical, mientras que en el grupo placebo un 2% recibió radioterapia radical. Previo a la randomización, los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante $\pm$ radioterapia, solo 4 pacientes habían recibido inmunoterapia.

Con una mediana de seguimiento de 24 meses, el estudio demostró un beneficio en su objetivo primario, la sobrevida libre de eventos (SLE). Cuando el análisis se restringió a los 109 pacientes con enfermedad en estadio II o IIIA (población del análisis primario), se obtuvo una tasa de SLE a 2 años de 92% vs 61% (HR 0,17; IC 95%: 0,06-0,51; $p < 0,001$). En el análisis de subgrupo el beneficio fue estadísticamente significativo únicamente para los estadios IIIA (HR: 0.10; IC 95% 0.020-0.44). También se observó una diferencia significativa en SLE cuando el análisis incluyó a todos los pacientes con enfermedad en estadios IB a IIIA. En esta población, selpercatinib mejoró la SLE evaluada por los investigadores a los 2 años, 94% vs 70% (HR 0,17; IC 95%: 0,06-0,49; $p < 0,001$, sin embargo dado que solo se evidenció un evento en el subgrupo estadio IB, no creemos estos resultados sean representativos de este subgrupo de pacientes. Los datos de sobrevida global (SG) permanecían inmaduros al momento del análisis, con solo 3 muertes en el grupo placebo.

Es importante destacar que este beneficio en SLE se asoció a efectos adversos de G3 o mayor en un 67% en el grupo de selpercatinib vs 24% en el grupo de placebo, siendo los más frecuentes el aumento de las transaminasas. El tratamiento requirió reducción de dosis por efectos adversos en 55% vs 8% de los casos, y la discontinuación por esta causa ocurrió en el 17% de los pacientes en el grupo de tratamiento vs 1% con placebo.. (N Engl J Med 2026;395:660-70)

En función de estos resultados, aunque alentadores, aguardamos datos con mayor tiempo de seguimiento y datos de SG antes de recomendar formalmente este régimen. Consideramos importante poder contar con el status RET al momento de definir el tratamiento adyuvante, estando el mismo supeditado al acceso, en un escenario donde se cuente con la información consideramos

RET

Opción A: En función de estos resultados, aunque alentadores, aguardamos datos con mayor tiempo de seguimiento y datos de SG antes de recomendar formalmente este régimen.

Opción B: Consideramos importante poder contar con el status RET al momento de definir el tratamiento adyuvante, estando el mismo supeditado al acceso. En un escenario donde se cuente con la información, consideramos que selpercatinib adyuvante podría ser una opción a considerar en pacientes con estadio IIIA completamente resecaos y que recibieron quimioterapia adyuvante, informando al paciente sobre los beneficios conocidos al momento, que son únicamente en sobrevida libre de eventos estando los resultados en SG aun inmaduros, y el perfil de toxicidad.

VERSIÓN PRELIMINAR

ORIGINAL ARTICLE

Ensartinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

D. Yue,¹ M. Huang,² P. Song,³ Y. Chen,⁴ B. Li,⁵ J. Fu,⁶ J. Guo,⁷ C. Cheng,⁸ Q. Chen,⁹ S. Xu,¹⁰ H. Liu,¹¹ F. Lv,¹² J. Hu,¹³ K. Jiang,¹⁴ W. Mao,¹⁵ B. Shen,¹⁶ F. Ye,¹⁷ J. Li,¹⁸ Xueying Zhang,¹⁹ S. Guo,²⁰ B. Yu,²¹ Y. Zhu,²² M. Wu,²³ W. Zheng,²⁴ F. Chen,²⁵ Z. He,²⁶ Y. Bai,²⁷ H. Xin,²⁸ K. Chen,²⁹ N. Mao,³⁰ Y. Zhang,³¹ B. Wang,³² L. Zhang,³³ X. Chen,³⁴ X. Mei,³⁵ L. Miao,³⁶ R. Wang,³⁷ G. Li,³⁸ J. Yao,³⁹ J. Zhao,⁴⁰ C. Chen,⁴¹ J. Liu,⁴² L. Wei,⁴³ X. Yan,⁴⁴ B. Jin,⁴⁵ X. Liu,⁴⁶ Zhidong Liu,⁴⁷ H. Tian,⁴⁸ W. Xing,⁴⁹ L. Yang,⁵⁰ D. Ge,⁵¹ X. Li,⁵² S. Li,⁵³ Y. Song,⁵⁴ A. Zang,⁵⁵ D. Zhang,⁵⁶ W. Zhuang,⁵⁷ Zijin Liu,⁵⁸ X. Yuan,⁵⁸ T. Fu,⁵⁸ Z. Shen,⁵⁸ Xiaojun Zhang,⁵⁸ Q. Cao,⁵⁸ L. Zhao,⁵⁸ L. Mao,⁵⁸ L. Ding,⁵⁸ Y. Lu,² and C. Wang,¹ for the ELEVATE Study Group*

Key Inclusion Criteria

- Age ≥ 18 years
- Completely resected (R0), histologically confirmed stage IB, II, IIIA or IIIB (T3N2M0) NSCLC per the 8th edition of AJCC/UICC
- Adjuvant chemotherapy permitted
- ECOG PS 0–1
- Confirmed positive ALK

Stratification by

- Histological stage (IB vs II vs III)
- Prior adjuvant chemotherapy (yes vs. no)

Ensartinib
225 mg once daily

Randomization (1:1)
N = 274

Placebo
once daily

Preplanned treatment duration: 2 years

Treatment until:

- Disease recurrence
- Treatment completed
- Met the discontinuation criteria

Follow-up:

- Baseline and every 12 weeks for the first 2 years, and then every 24 weeks annually until the occurrence of disease recurrence

Primary endpoint

- Investigator-assessed disease-free survival (DFS) in patients with stage II–IIIB disease.

Key secondary endpoint

- Investigator-assessed DFS in the overall population (stage IB–IIIB).

Other secondary endpoints

- Overall survival (OS); 3- and 5-year DFS rates; safety.

Exploratory endpoint

- Central nervous system disease-free survival (CNS-DFS).

Statistical analysis

- Efficacy analyses: intention-to-treat (ITT) population; safety analysis: all randomized patients who received ≥ 1 dose.
- DFS estimated by Kaplan–Meier and compared using a stratified log-rank test (disease stage and prior adjuvant chemotherapy).
- Approximately 85% power to detect a target hazard ratio (HR) of 0.51 in stage II–IIIB and 0.53 in the overall population.
- Prespecified interim analysis after ~70% of planned DFS events (57 events) in the stage II–IIIB population.
- Hierarchical testing: DFS in stage II–IIIB tested first; if significant, DFS in the overall stage IB–IIIB population was subsequently tested.
- Data cutoff: June 26, 2025.

DFS was defined as the time from randomization to disease recurrence or death from any cause.

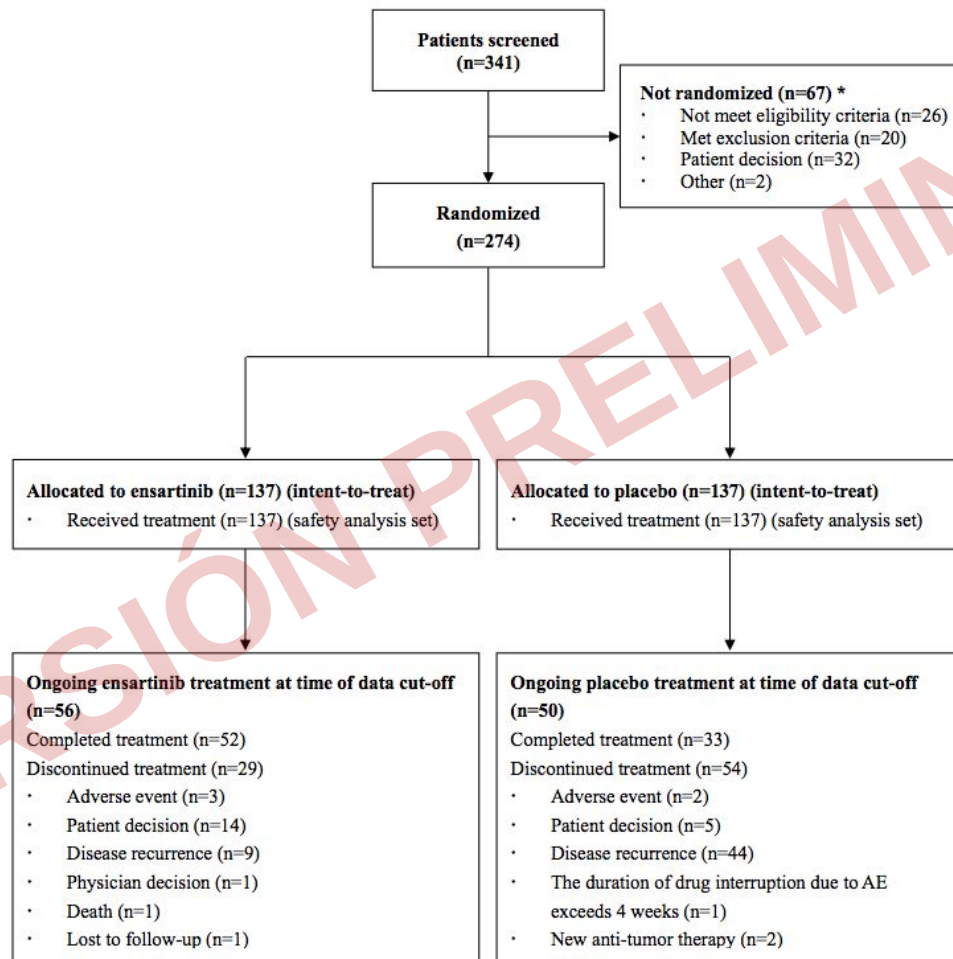
AJCC, American Joint Committee on Cancer; ALK, anaplastic lymphoma kinase; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC, non-small cell lung cancer; UICC, Union for International Cancer Control.

Adaptado de: Yue D, Huang D, Song P, et al.

Supplementary Appendix, Fig. S1.

N Engl J Med. 2026;395:151-161. doi:10.1056/NEJMoa2518990.

Flujo de pacientes



Características de la población

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

Characteristic	Ensartinib (N = 137)	Placebo (N = 137)
Age — yr		
Median	55	54
Range	25–78	20–74
Sex — no. (%)		
Female	91 (66.4)	84 (61.3)
Male	46 (33.6)	53 (38.7)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	75 (54.7)	86 (62.8)
1	62 (45.3)	51 (37.2)
Smoking history — no. (%)		
Never smoked	115 (83.9)	109 (79.6)
Former smoker	21 (15.3)	27 (19.7)
Current smoker	1 (0.7)	1 (0.7)
Disease stage — no. (%)‡		
IB	34 (24.8)	35 (25.5)
II	47 (34.3)	46 (33.6)
III	56 (40.9)	56 (40.9)
Histologic type — no. (%)		
Squamous	1 (0.7)	2 (1.5)
Nonsquamous	136 (99.3)	135 (98.5)
Resection type — no. (%)		
Lobectomy	125 (91.2)	130 (94.9)
Bilobectomy	8 (5.8)	3 (2.2)
Pneumonectomy	1 (0.7)	1 (0.7)
Segmentectomy	3 (2.2)	3 (2.2)
Adjuvant chemotherapy — no. (%)		
Yes	94 (68.6)	97 (70.8)
No	43 (31.4)	40 (29.2)

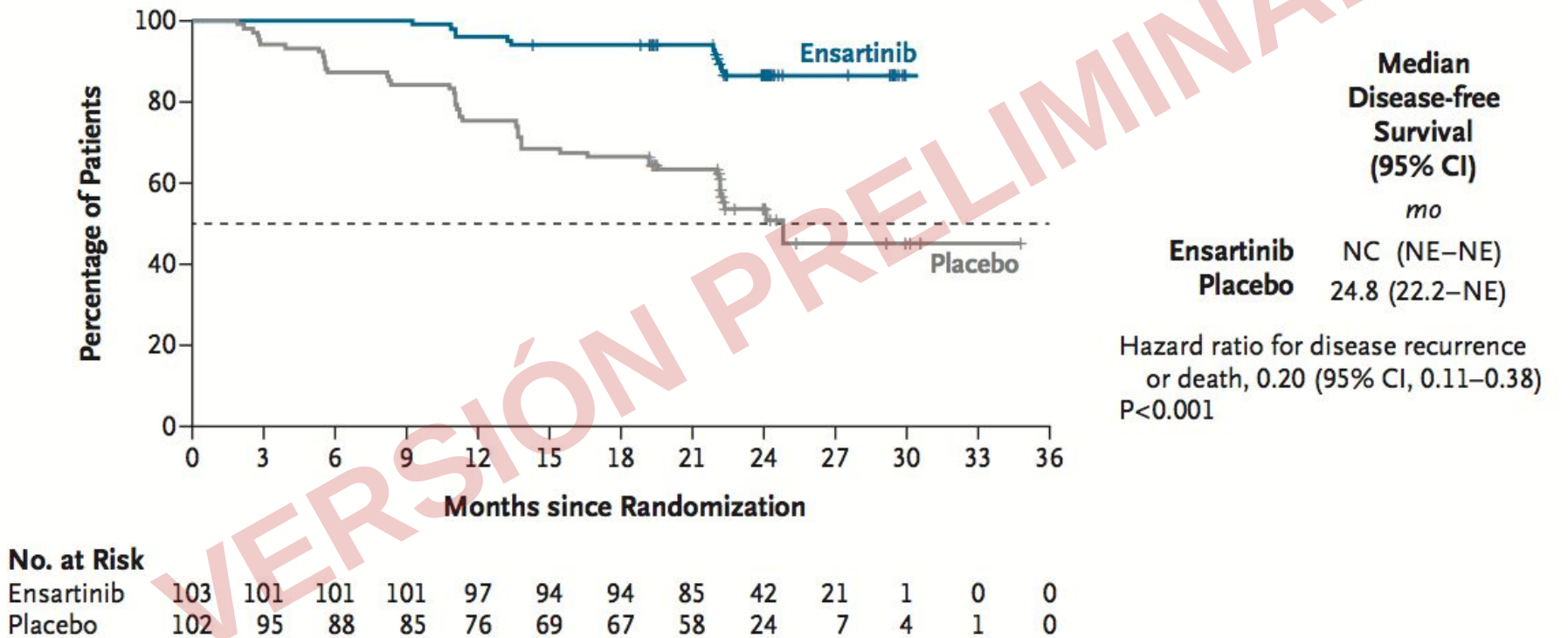
Población 100% asiática

QT adyuvante según estadio

Table S2. Delivery of adjuvant platinum-based chemotherapy by disease stage

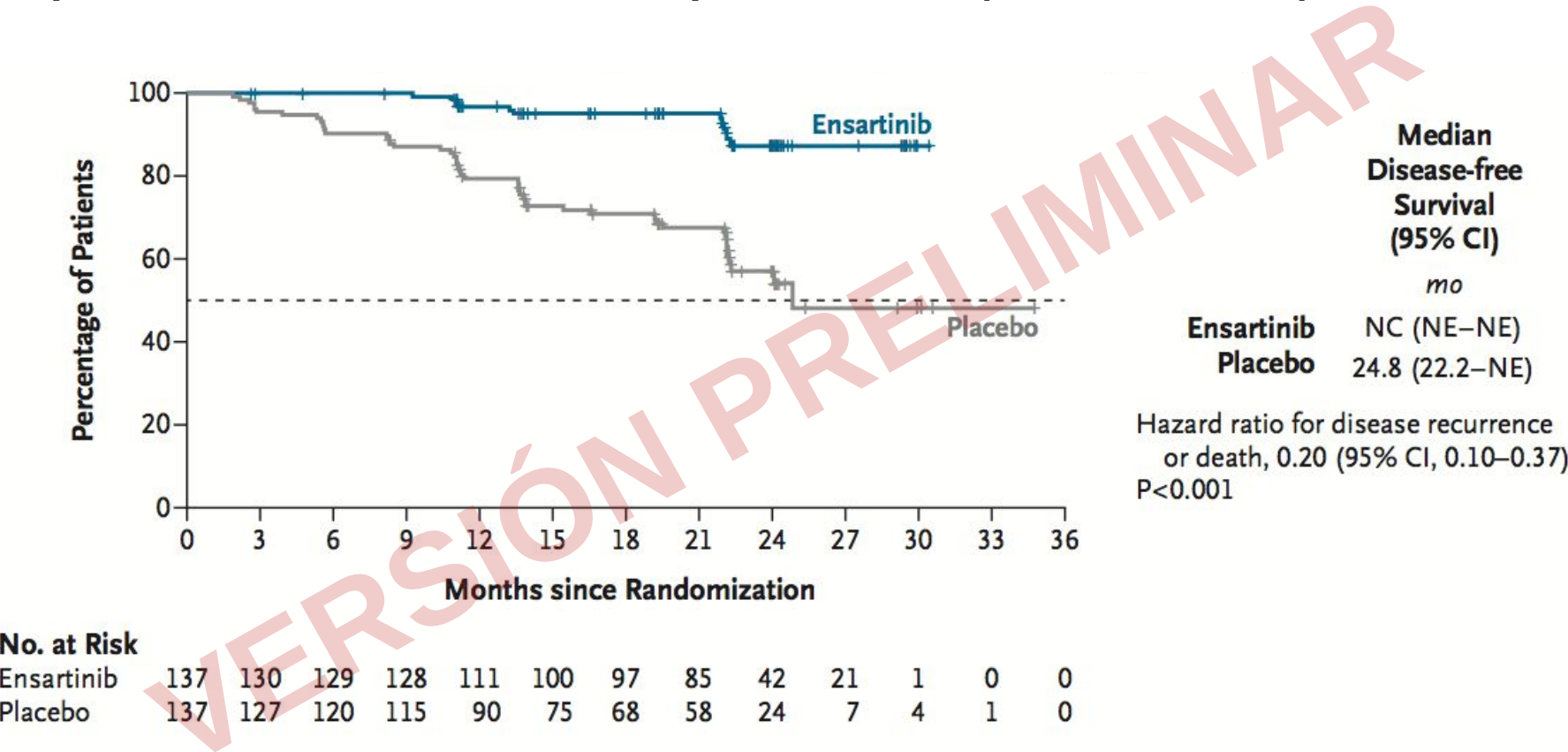
Number of patients, n (%)	Stage IB		Stage IIA		Stage IIB		Stage IIIA		Stage IIIB	
	Ensartinib (n=34)	Placebo (n=35)	Ensartinib (n=5)	Placebo (n=7)	Ensartinib (n=42)	Placebo (n=39)	Ensartinib (n=51)	Placebo (n=52)	Ensartinib (n=5)	Placebo (n=4)
Adjuvant chemotherapy	7 (20.6)	7 (20.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	36 (85.7)	38 (97.4)	46 (90.2)	44 (84.6)	4 (80.0)	4 (100)
No adjuvant chemotherapy	27 (79.4)	28 (80.0)	4 (80.0)	3 (42.9)	6 (14.3)	1 (2.6)	5 (9.8)	8 (15.4)	1 (20.0)	0

Endpoint primario- SLE en estadios II-IIIB



Mediana de seguimiento de 24

Endpoint secundario clave- SLE en población ITT (estadios IB-IIIB)



Análisis de subgrupos

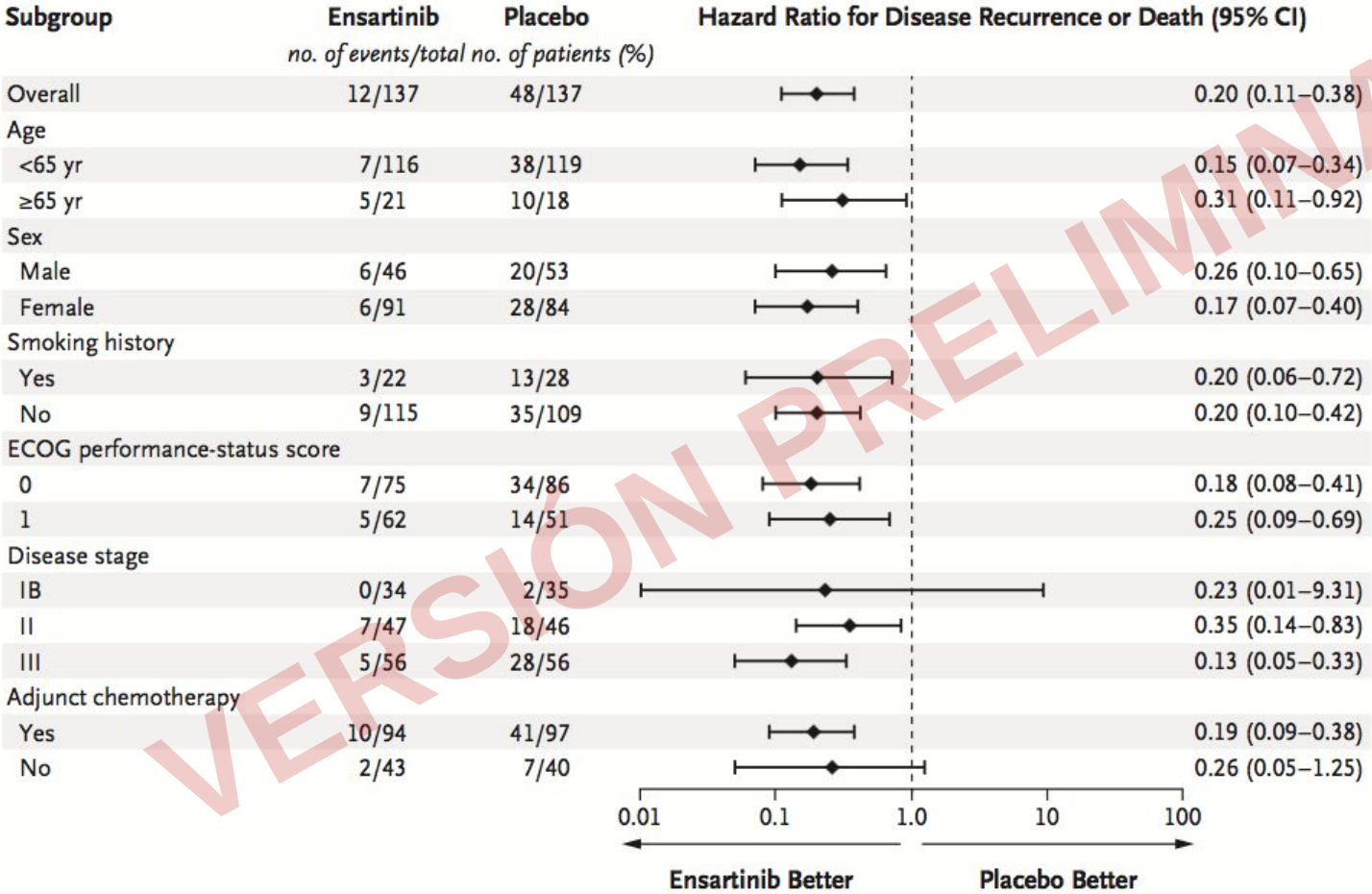
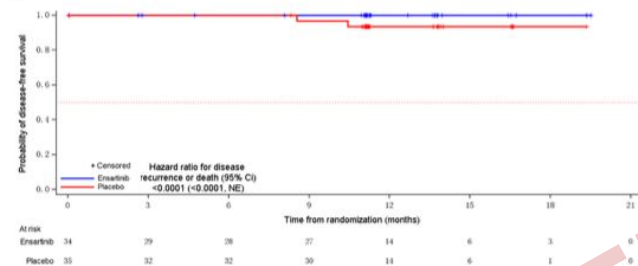


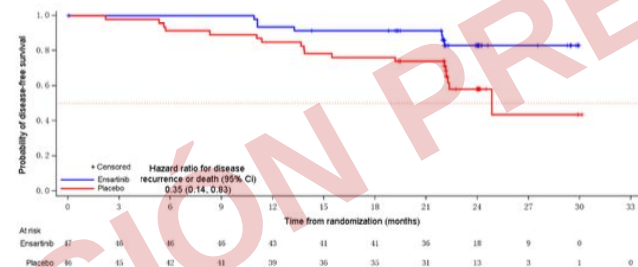
Figure S3. Disease-free survival per investigator assessment by disease stage

Kaplan-Meier estimates of duration of disease-free survival in patients with stage IB disease (Panel A), stage II disease (Panel B), and stage III disease (Panel C).

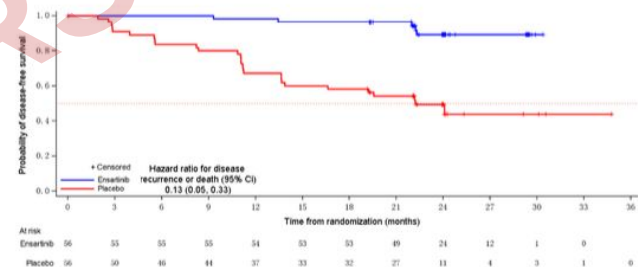
A



B



C



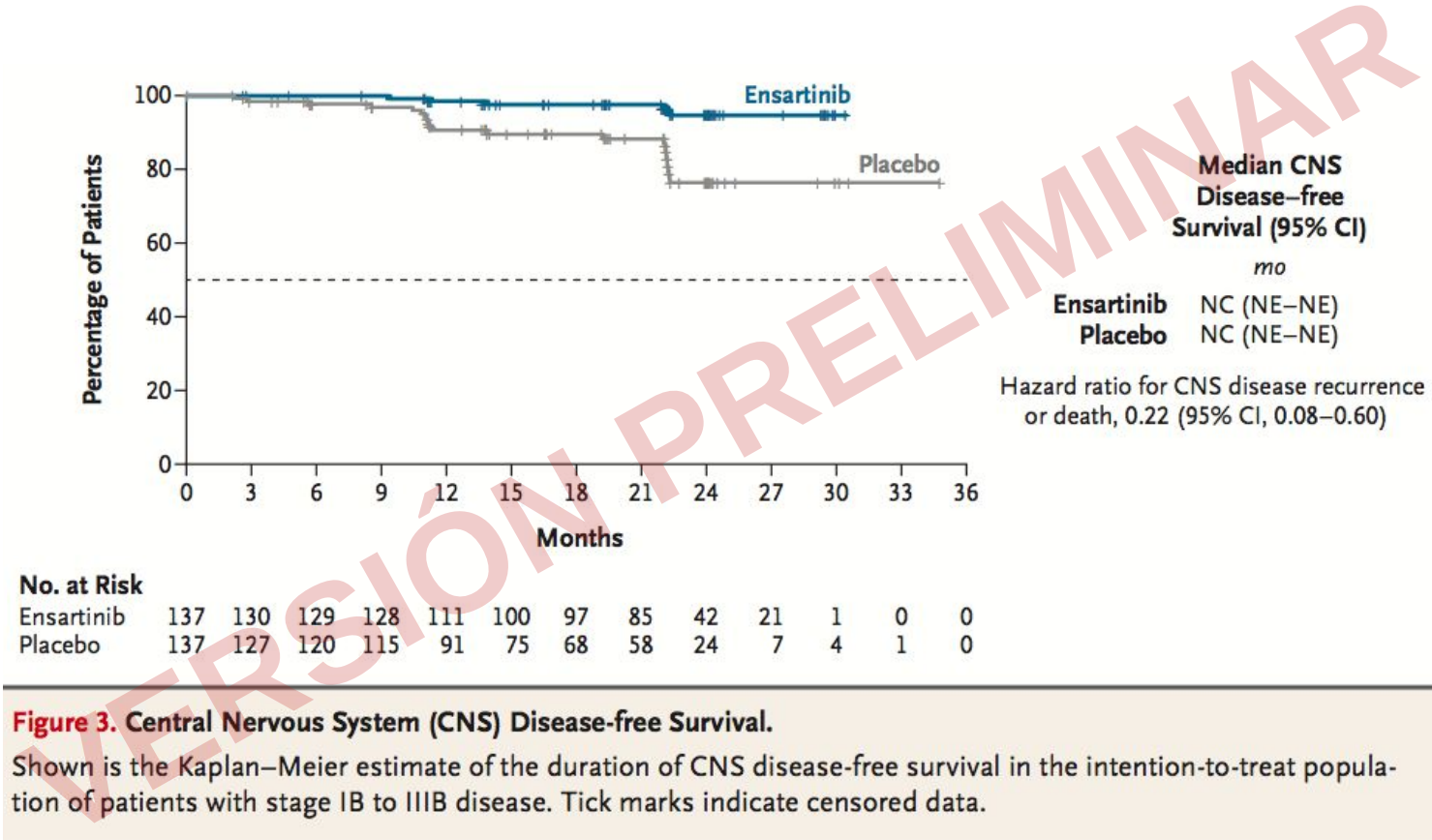
Patrones y sitios de recurrencia

Table S4. Sites of disease recurrence in the intent-to-treat population

	Ensartinib (N=137)	Placebo (N=137)
Patients with any disease recurrence, n (%)	12 (8.8)	46 (33.6)
Local/regional recurrence only	2 (1.5)	15 (10.9)
Distant recurrence only	8 (5.8)	22 (16.1)
Local/regional and distant recurrence	2 (1.5)	9 (6.6)
Sites of distant recurrence, n (%)		
Brain	5 (3.6)	17 (12.4)
Bone	4 (2.9)	9 (6.6)
Lymph node	0	8 (5.8)
Lung	1 (0.7)	2 (1.5)
Pleura	0	3 (2.2)
Liver	0	2 (1.5)
Other	0	2 (1.5)

At disease assessment where first recurrence was detected. Patients may have multiple sites of disease recurrence.

SLE en SNC



Tratamientos posteriores

Number of patients with disease recurrence, n (%)	Ensartinib (N=12)	Placebo (N=46)
Patients receiving any post-recurrence treatment	8 (66.7)	44 (95.7)
TKI	7 (58.3)	43 (93.5)
Ensartinib	1 (8.3)	40 (87.0)
Lorlatinib	3 (25.0)	3 (6.5)
Alectinib	2 (16.7)	1 (2.2)
Brigatinib	0	1 (2.2)
Other	1 (8.3)	3 (6.5)
Chemotherapy	1 (8.3)	3 (6.5)
Immunotherapy	1 (8.3)	0
Radiotherapy	2 (16.7)	4 (8.7)
Surgery	1 (8.3)	1 (2.2)
Other anti-cancer therapy	0	3 (6.5)

Includes any subsequent therapy reported on or after date of earliest contributing event to disease recurrence. Patients may have received more than one subsequent anti-cancer therapy. TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Efectos adversos

Table 2. Adverse Events.*

Adverse Event	Ensitinib (N = 137)		Placebo (N = 137)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	135 (98.5)	49 (35.8)	126 (92.0)	25 (18.2)
Rash	111 (81.0)	20 (14.6)	22 (16.1)	0
Alanine aminotransferase increased	62 (45.3)	4 (2.9)	44 (32.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	62 (45.3)	2 (1.5)	31 (22.6)	0
Edema	46 (33.6)	4 (2.9)	6 (4.4)	0
Constipation	43 (31.4)	1 (0.7)	4 (2.9)	0
Respiratory tract infection	37 (27.0)	4 (2.9)	27 (19.7)	1 (0.7)
Lactate dehydrogenase increased	35 (25.5)	0	4 (2.9)	0
Pruritus	33 (24.1)	2 (1.5)	5 (3.6)	0
Creatine kinase increased	33 (24.1)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)
Creatinine increased	31 (22.6)	0	6 (4.4)	0
Hyperuricemia	29 (21.2)	2 (1.5)	16 (11.7)	0
Fever	29 (21.2)	1 (0.7)	6 (4.4)	0
Alkaline phosphatase increased	29 (21.2)	0	4 (2.9)	0
Hyperlipidemia	28 (20.4)	2 (1.5)	30 (21.9)	6 (4.4)
Anemia	27 (19.7)	1 (0.7)	12 (8.8)	2 (1.5)
Urinary tract infection	27 (19.7)	1 (0.7)	13 (9.5)	0
γ-Glutamyltransferase increased	27 (19.7)	1 (0.7)	9 (6.6)	0
Cough	24 (17.5)	0	25 (18.2)	0
Nausea	22 (16.1)	0	2 (1.5)	0
Hypoproteinemia	22 (16.1)	0	1 (0.7)	0
Fatigue	20 (14.6)	1 (0.7)	7 (5.1)	0
White-cell count increased	19 (13.9)	0	2 (1.5)	0
Decreased appetite	19 (13.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Coronavirus disease 2019	19 (13.9)	0	10 (7.3)	0
Weight decreased	18 (13.1)	0	5 (3.6)	0
Neutrophil count increased	17 (12.4)	0	2 (1.5)	0
Electrolyte imbalance	17 (12.4)	2 (1.5)	8 (5.8)	1 (0.7)
Oral mucositis	16 (11.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0
Infectious pneumonia	16 (11.7)	7 (5.1)	4 (2.9)	0
Abnormal taste and smell	16 (11.7)	0	1 (0.7)	0
Dizziness	15 (10.9)	0	2 (1.5)	0
C-reactive protein increased	14 (10.2)	0	4 (2.9)	0
Vomiting	14 (10.2)	0	3 (2.2)	0
Weight increased	9 (6.6)	0	24 (17.5)	2 (1.5)

-EA SERIOS: 18.2% vs 10, 2%

-EA SERIOS RELACIONADOS

CON EL TRATAMIENTO: 7.3 vs 0%

-REDUCCIÓN DE DOSIS POR EA 29.9%

-INTERRUPCIÓN 35%

-DISCONTINUACIÓN POR EA 2.2%

Conclusiones de los autores

Entre los pacientes con CPNM ALK-positivo en estadios IB a IIIB, un mayor porcentaje en el grupo de ensartinib que en el grupo placebo se encontraban vivos y libres de enfermedad a los 24 meses, y no se detectaron nuevas señales de seguridad. El ensartinib adyuvante representa una nueva estrategia terapéutica eficaz para pacientes con CPNM ALK-positivo completamente resecado.

Propuesta de redacción

ITK ALK - Alectinib- Alina (...)

- Ensartinib

El beneficio de otro inhibidor ALK de segunda generación en el contexto adyuvante se evaluó en el estudio fase 3 ELEVATE, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, realizado exclusivamente en China, donde se incluyeron 274 pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) ALK positivo, completamente resecao, en estadios IB a IIIB, que habían recibido quimioterapia adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir ensartinib 225 mg v.o/día o placebo durante 24 meses.

Con una mediana de seguimiento de 24 meses, el estudio demostró un beneficio significativo en su objetivo primario, la sobrevida libre de eventos. En los pacientes con enfermedad en estadios II a IIIB, la tasa de SLE a 2 años fue de 86,4% con ensartinib vs 53,5% con placebo (HR 0,20; IC 95%: 0,11-0,38; $p < 0,001$). En la población global, que incluyó pacientes en estadios IB a IIIB, la SLE a 2 años fue de 87,3% vs 57,2%, respectivamente (HR 0,20; IC 95%: 0,10-0,37; $p < 0,001$). En el análisis de subgrupo el beneficio no se mantiene para los estadios IB, con solo 2 eventos en este subgrupo. Los datos de sobrevida global (SG) permanecían inmaduros al momento del análisis.

En cuanto a la seguridad, se observaron eventos adversos de grado ≥ 3 en 35,8% de los pacientes que recibieron ensartinib frente a 18,2% en el grupo placebo, siendo el rash el evento adverso de grado ≥ 3 más frecuente en el grupo de tratamiento,. (N Engl J Med 2026;395:151-61)

Al igual que lo comentado respecto al uso de alectinib en este contexto, aguardamos resultados en SG para recomendar esta estrategia como conducta estándar, pudiendo discutir su potencial beneficio en pacientes con estadios II y III. Debemos tener en cuenta en el caso del ensartinib que sólo incluyeron pacientes Chinos, por lo que sus resultados pueden no ser extrapolables a la población occidental.

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized RATIONALE-315 trial

C. Wang^{1†}, W. Wang^{2†}, H. Liu^{3†}, Q. Chen⁴, C. Chen⁵, L. Liu⁶, P. Zhang⁷, G. Zhao⁸, F. Yang⁹, G. Han¹⁰, B. Yu¹¹, Y. Yang¹², H. Chen¹³, J. Jiang¹⁴, L. Tan¹⁵, S. Xu¹⁶, N. Mao¹⁷, J. Hu¹⁸, L. Zhang¹⁹, Z. Zhang¹, B. Yao²⁰, S. Wang²¹, S. Leaw²¹, K. Naicker²², W. Zheng²⁰, C. Yu²¹ & D. Yue^{1*}, on behalf of the RATIONALE-315 investigators[‡]

¹Department of Lung Cancer, Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin; ²The Second Department of Thoracic Surgery, Hunan Cancer Hospital, Hunan; ³Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang; ⁴Department of Thoracic Oncological Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou; ⁵Department of Thoracic Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou; ⁶Department of Thoracic Surgery and Institute of Thoracic Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu; ⁷Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai; ⁸Department of Thoracic Surgery, Ningbo Second Hospital, Ningbo; ⁹Department of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing; ¹⁰Department of Radiation Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan; ¹¹Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang; ¹²The Second Department of Thoracic Surgery, Beijing Cancer Hospital, Beijing; ¹³Department of Thoracic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai; ¹⁴Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen; ¹⁵Department of Thoracic Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai; ¹⁶Department of Thoracic Surgery, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin; ¹⁷Department of Thoracic Surgery, The Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning; ¹⁸Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou; ¹⁹Department of Thoracic Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou; ²⁰BeOne Medicines, Ltd., Beijing; ²¹BeOne Medicines, Ltd., Shanghai, China; ²²BeOne Medicines, Ltd., London, UK

RATIONALE-315 | Study design

Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial · n=453 · 50 sites in China

Final analysis source

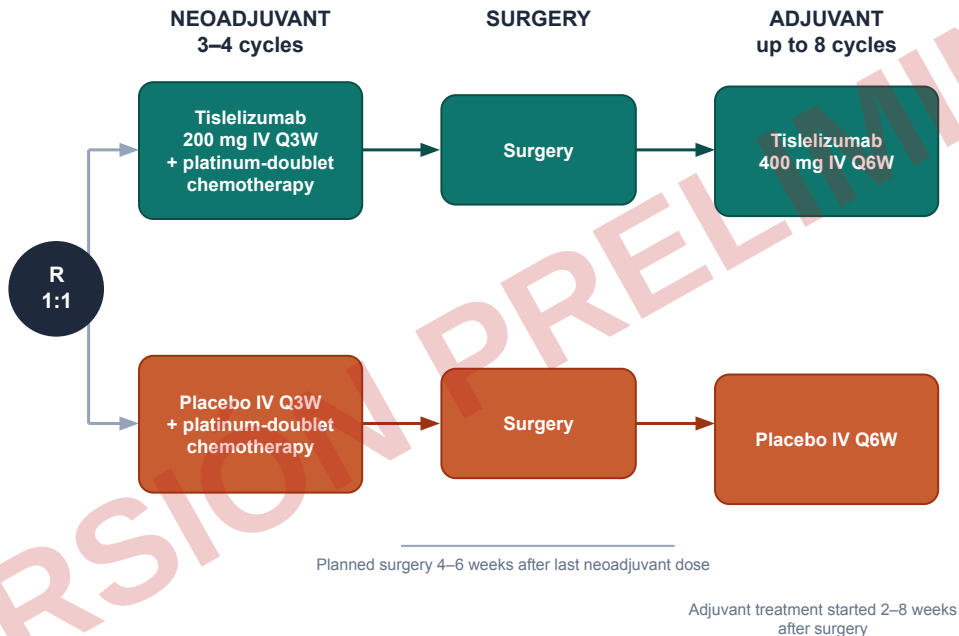
Data cut-off: 7 Mar 2025
Median follow-up: 38.5 mo

Key eligibility criteria

- Resectable stage II–IIIA NSCLC (AJCC 8th edition)
- Eligible for R0 resection
- ECOG PS 0–1
- Previously untreated
- Known EGFR mutation or ALK translocation excluded

Stratification

- Histology: squamous vs non-squamous
- Disease stage: II vs IIIA
- PD-L1 expression: $\geq 1\%$ vs $< 1\%$ / NE / indeterminate



Endpoints

Primary

- MPR rate by BIPR
- EFS by BICR

Secondary

- pCR rate by BIPR
- Overall survival
- DFS by BICR
- Investigator-assessed EFS
- ORR · HRQoL
- Safety/tolerability

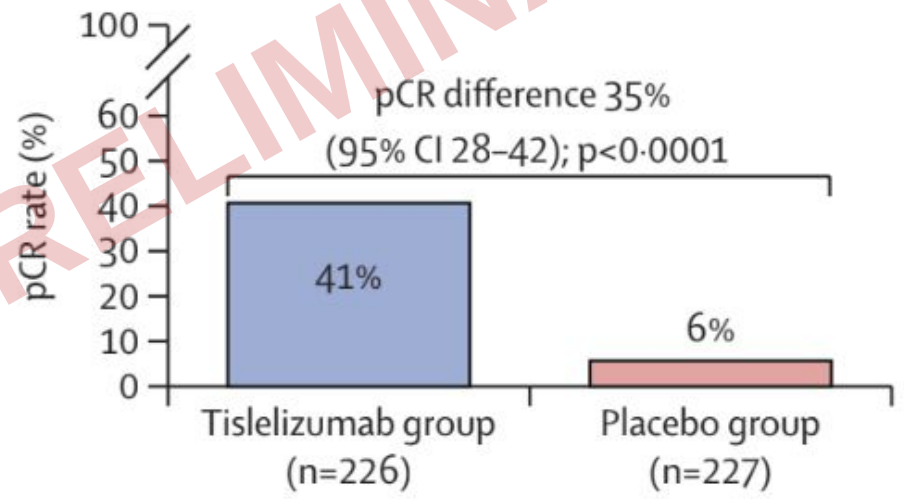
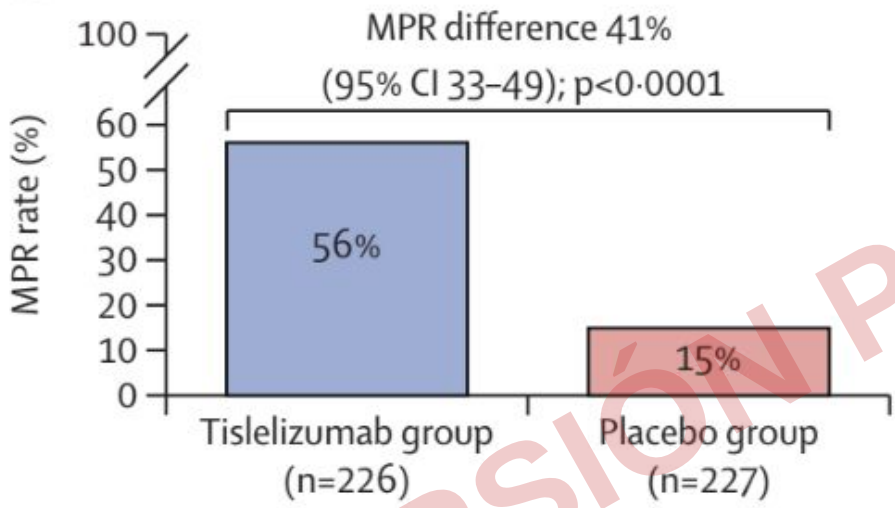
Exploratory

- EFS2
- TTDM
- TMB analyses

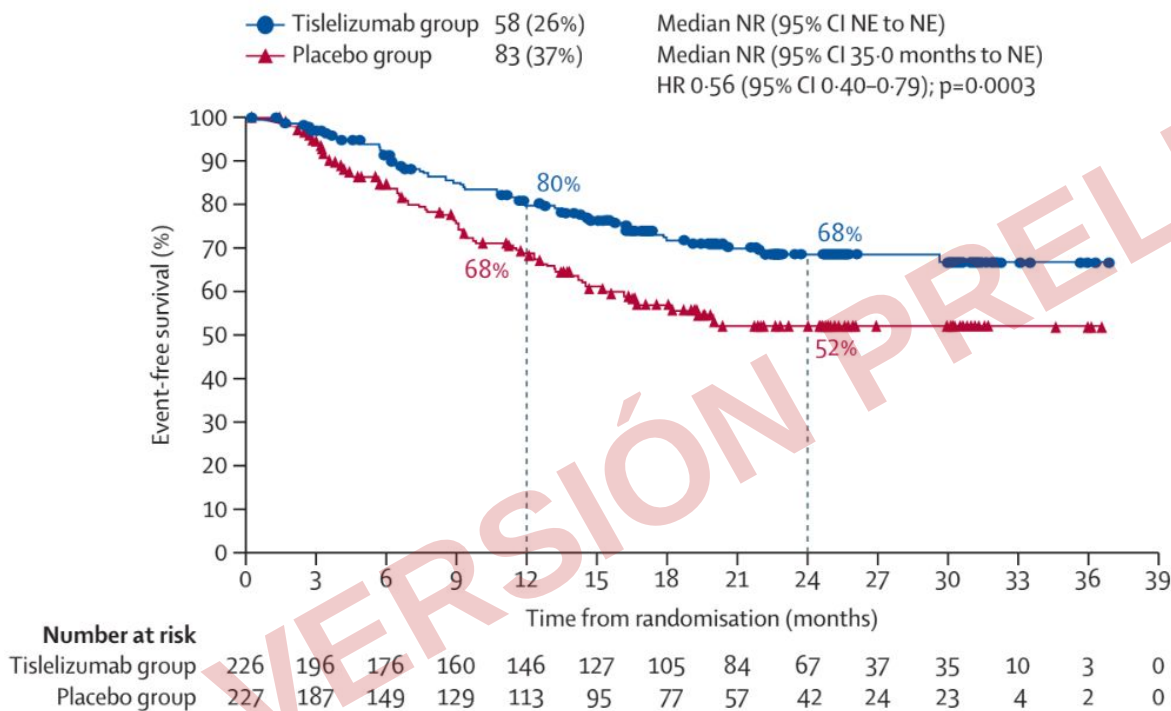
Platinum-doublet chemotherapy: squamous — cisplatin/carboplatin + paclitaxel; non-squamous — cisplatin/carboplatin + pemetrexed. NE: not evaluable.

Study design adapted from RATIONALE-315; data and endpoints updated according to Wang C, et al. Ann Oncol. 2026;37(4):544–554. ClinicalTrials.gov: NCT04379635.

RESULTADOS PREVIAMENTE PUBLICADOS



RESULTADOS PREVIAMENTE PUBLICADOS



	Tislelizumab group, n/N	Placebo group, n/N	HR (95% CI)
Overall	58/226	83/227	0.57 (0.41-0.80)
Age group			
<65 years	38/143	47/129	0.61 (0.40-0.94)
≥65 years	20/83	36/98	0.51 (0.30-0.89)
Sex			
Male	53/205	78/205	0.57 (0.40-0.80)
Female	5/21	5/22	0.68 (0.19-2.40)
ECOG performance status			
0	35/142	54/154	0.57 (0.37-0.87)
1	23/83	29/73	0.58 (0.33-1.00)
Disease stage at baseline			
II	16/92	29/91	0.47 (0.26-0.87)
IIIA	42/132	54/133	0.62 (0.42-0.94)
Histological type of tumour			
Squamous	43/179	63/175	0.56 (0.38-0.83)
Non-squamous	15/45	19/50	0.64 (0.32-1.26)
PD-L1 expression			
<1%*	26/89	27/84	0.80 (0.47-1.38)
≥1%	31/130	51/132	0.50 (0.32-0.78)
1-49%	12/59	31/70	0.34 (0.17-0.66)
≥50%	19/71	20/62	0.71 (0.38-1.34)
Smoking status			
Current	10/43	16/52	0.61 (0.28-1.34)
Former	40/150	56/138	0.54 (0.36-0.81)
Never	8/33	11/37	0.60 (0.24-1.51)

Flujo de pacientes

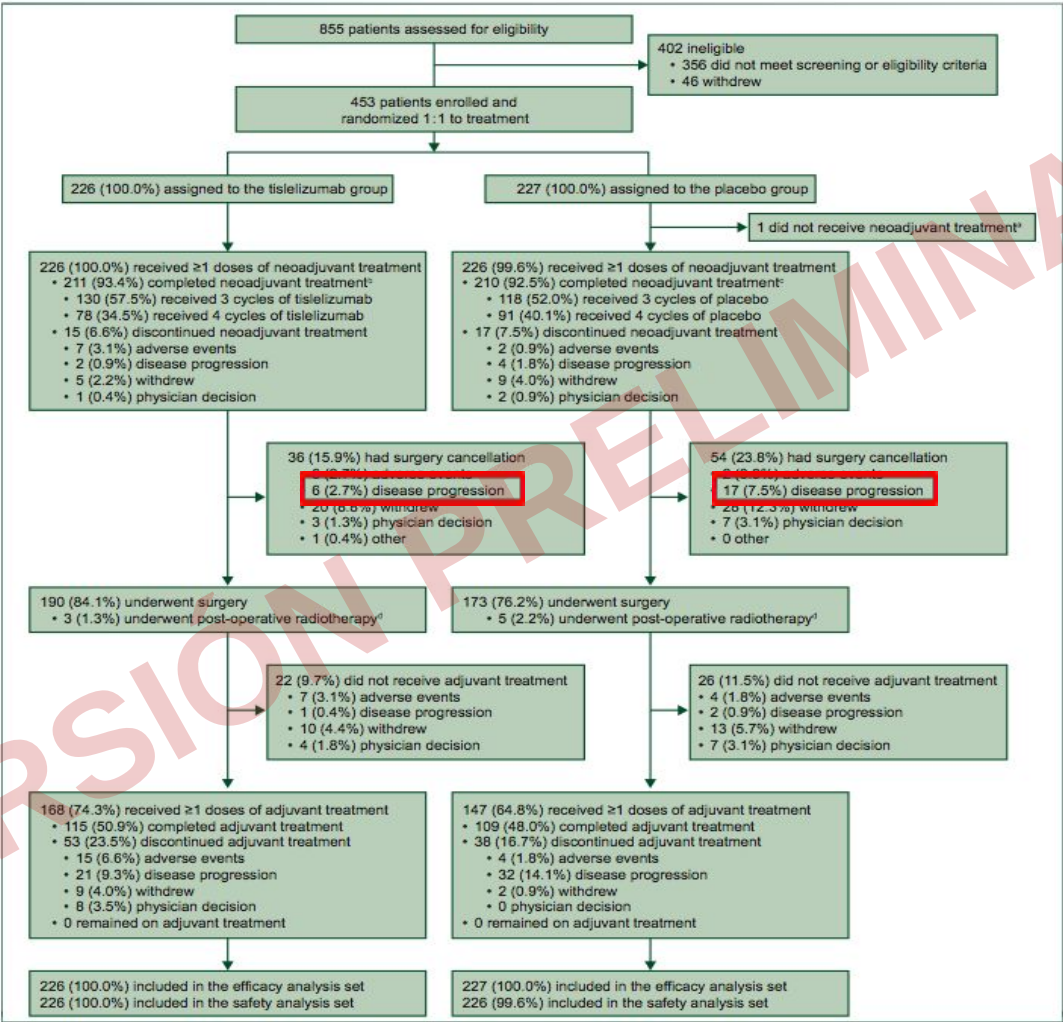


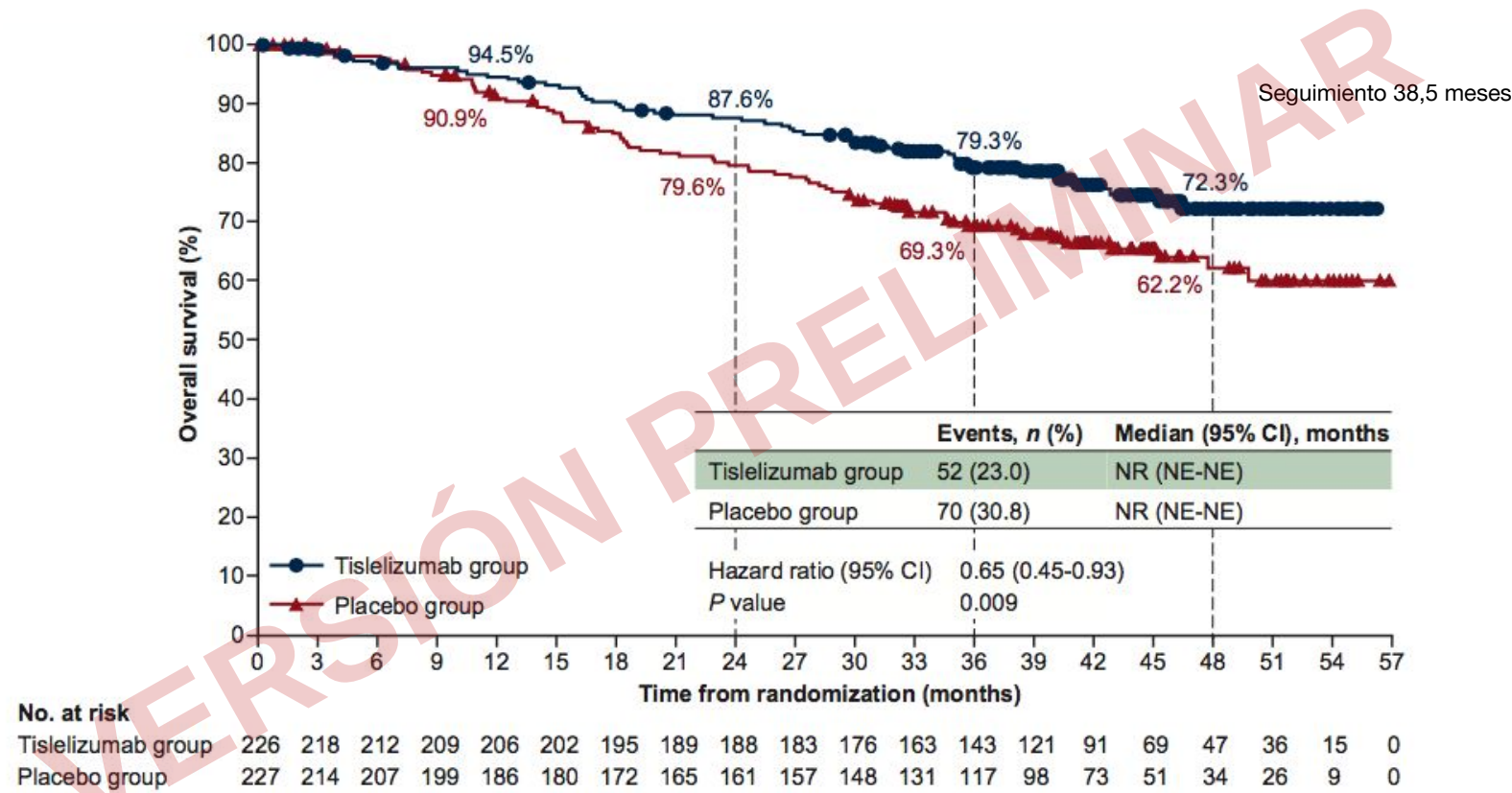
Figure 1. Trial profile (CONSORT diagram). Discontinuation due to adverse events refers to discontinuation of all treatment.

Características de la población

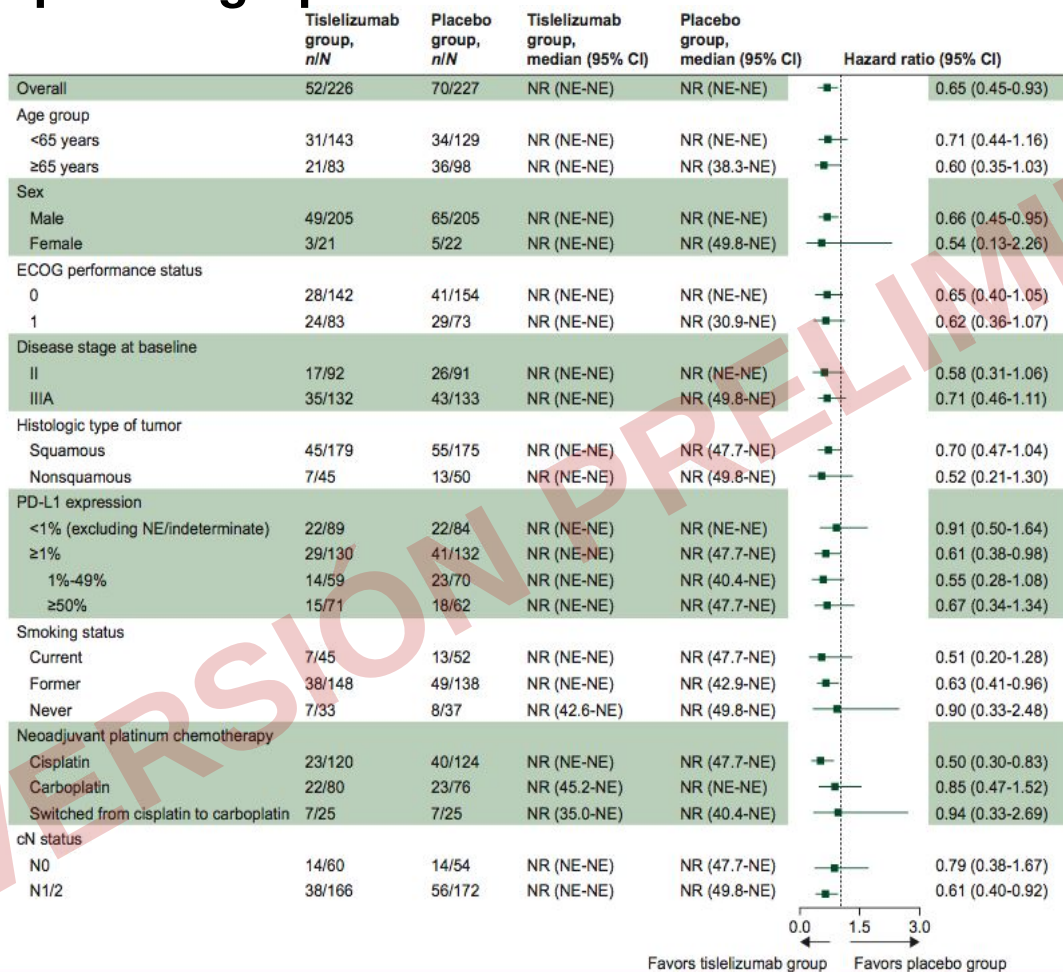
Table 1. Baseline demographic and disease characteristics (ITT analysis set)

Demographic and disease characteristics	Tislelizumab (n = 226)	Placebo (n = 227)
Age (years)		
Median (IQR)	62.0 (57.0-67.0)	63.0 (56.0-68.0)
≥65 years	83 (36.7)	98 (43.2)
Sex		
Male	205 (90.7)	205 (90.3)
Female	21 (9.3)	22 (9.7)
Asian race	226 (100.0)	227 (100.0)
ECOG performance status ^a		
0	142 (62.8)	154 (67.8)
1	83 (36.7)	73 (32.2)
Smoking status		
Current/former	193 (85.4)	190 (83.7)
Never	33 (14.6)	37 (16.3)
Disease stage ^b		
II	92 (40.7)	91 (40.1)
IIIA	132 (58.4)	133 (58.6)
Histology ^c		
Squamous	179 (79.2)	175 (77.1)
Nonsquamous	45 (19.9)	50 (22.0)
Other	2 (0.9)	2 (0.9)
PD-L1 expression ^d		
<1%	89 (39.4)	84 (37.0)
≥1%	130 (57.5)	132 (58.1)
1%-49%	59 (26.1)	70 (30.8)
≥50%	71 (31.4)	62 (27.3)
Not evaluable/indeterminate	7 (3.1)	11 (4.8)
cN stage		
N0	60 (26.5)	54 (23.8)
N1	84 (37.2)	93 (41.0)
N2	82 (36.3)	79 (34.8)

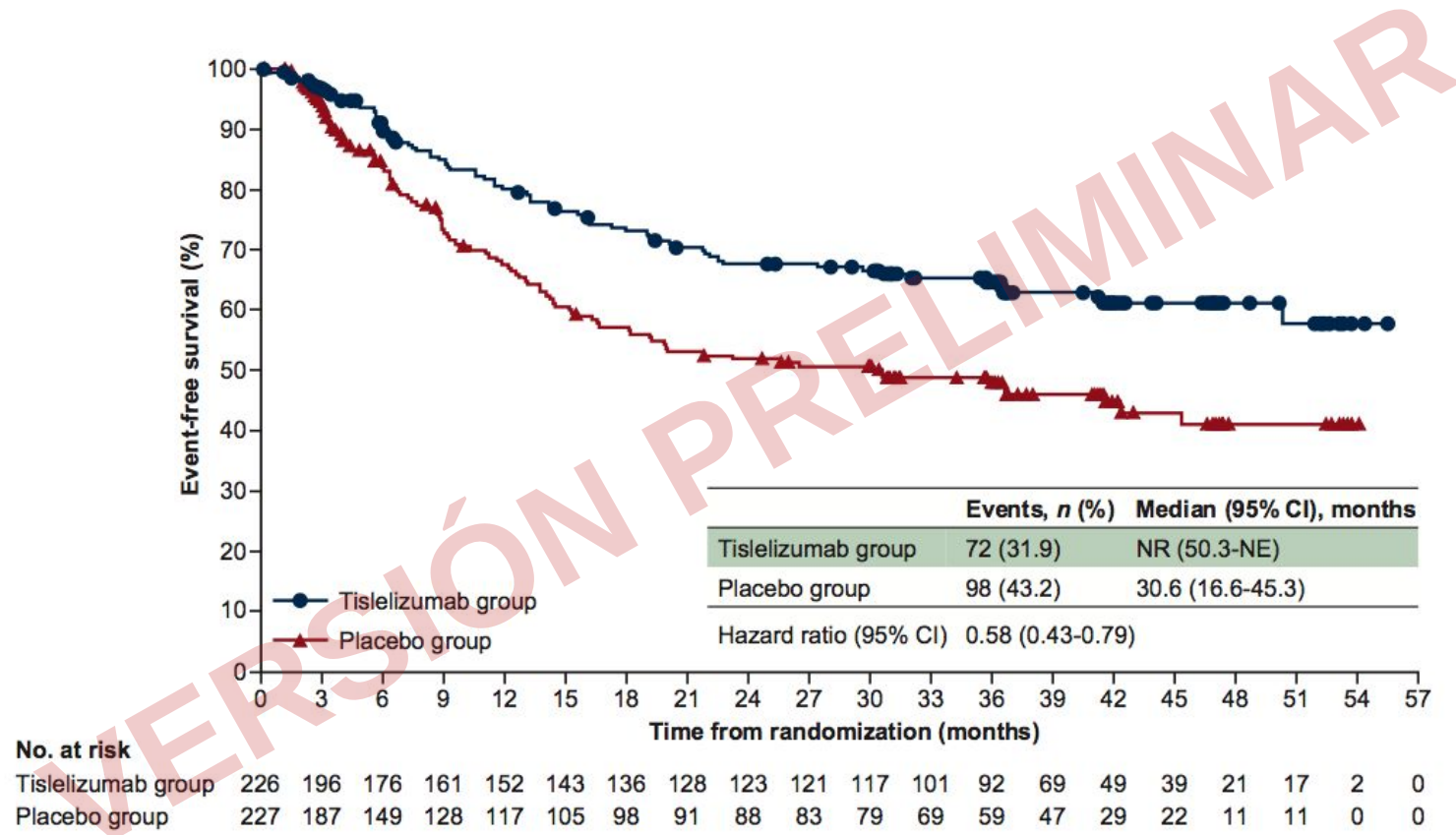
SG análisis final



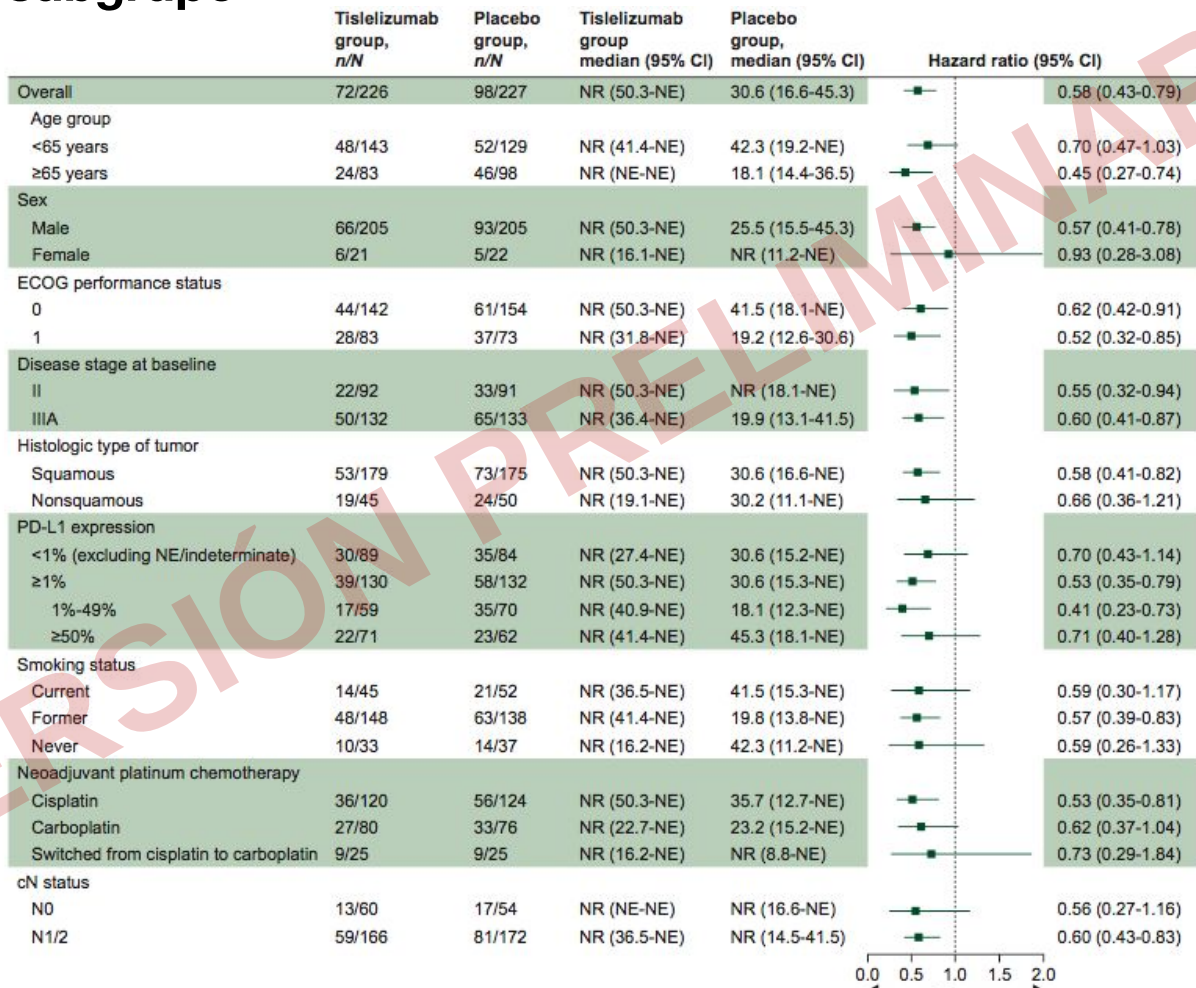
SG- análisis por subgrupos



SLE- análisis final

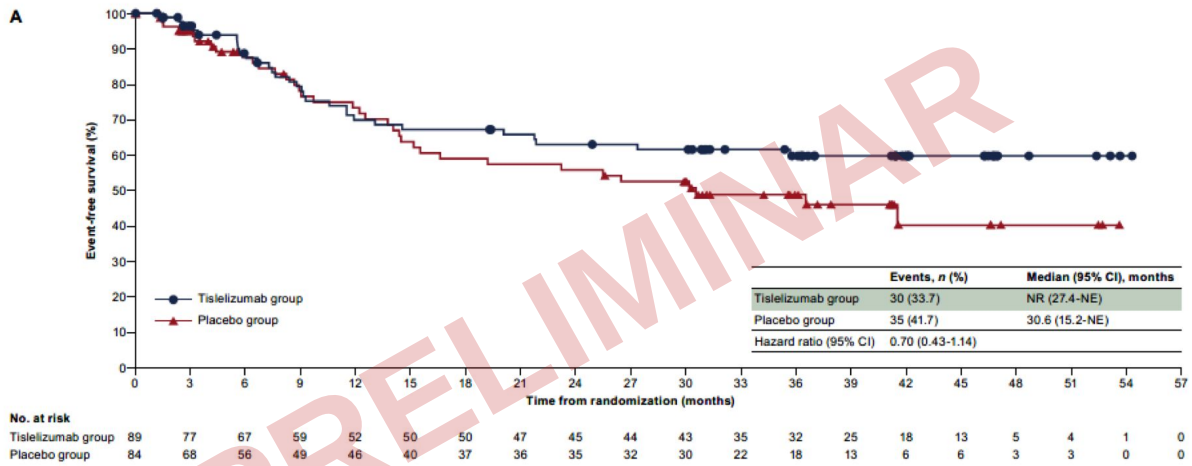


SLE- análisis de subgrupo

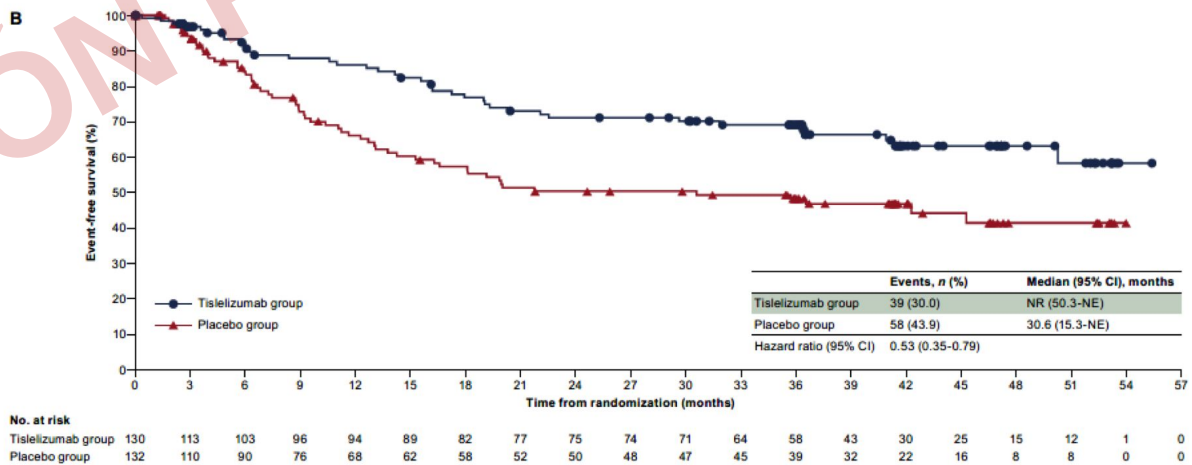


SLE según expresión PD-L1

PDL1 < 1%



PDL1 ≥ 1%



Tratamientos posteriores

Eventos:

- 72 tislelizumab
- 98 placebo

	Tislelizumab (n = 226)	Placebo (n = 227)
Patients with any post-treatment anticancer therapy	55 (24.3) ~76%	82 (36.1) ~84%
Immunotherapy	29 (12.8)	44 (19.4) ~45%
Chemotherapy	17 (7.5)	23 (10.1)
Chemoradiotherapy	5 (2.2)	7 (3.1)
Targeted therapy	9 (4.0)	16 (7.0)
Radiotherapy	11 (4.9)	16 (7.0)
Other therapies ^a	0	1 (0.4)

Perfil de seguridad

Table 2. Overview of TEAEs reported overall across all phases (safety analysis set)		
TEAE overview	Tislelizumab (n = 226)	Placebo (n = 226)
Patients with any TEAE	225 (99.6)	226 (100.0)
Treatment related	224 (99.1)	225 (99.6)
Related to tislelizumab/placebo	156 (69.0)	127 (56.2)
Related to any component of chemotherapy	221 (97.8)	225 (99.6)
Grade ≥3	177 (78.3)	166 (73.5)
Treatment related	165 (73.0)	152 (67.3)
Related to tislelizumab/placebo	62 (27.4)	43 (19.0)
Related to any component of chemotherapy	155 (68.6)	150 (66.4)
Serious	62 (27.4)	55 (24.3)
Treatment related	35 (15.5)	20 (8.8)
Related to tislelizumab/placebo	29 (12.8)	13 (5.8)
Related to any component of chemotherapies	16 (7.1)	13 (5.8)
Leading to death	6 (2.7)	3 (1.3)
Treatment related	4 (1.8)	2 (0.9)
Related to tislelizumab/placebo	4 (1.8)	2 (0.9)
Related to any component of chemotherapies	2 (0.9)	2 (0.9)
Leading to treatment discontinuation	33 (14.6)	24 (10.6)
Leading to tislelizumab/placebo discontinuation	21 (9.3)	7 (3.1)
Related to tislelizumab/placebo	15 (6.6)	2 (0.9)
Related to any component of chemotherapies	3 (1.3)	4 (1.8)
Leading to any component of chemotherapies discontinuation	17 (7.5)	19 (8.4)
Related to tislelizumab/placebo	6 (2.7)	5 (2.2)
Related to any component of chemotherapies	14 (6.2)	19 (8.4)
Leading to dose modification	103 (45.6)	89 (39.4)
Leading to dose modification of tislelizumab/placebo ^a	73 (32.3)	59 (26.1)
Related to tislelizumab/placebo	45 (19.9)	21 (9.3)
Related to any component of chemotherapies	25 (11.1)	34 (15.0)
Leading to dose modification of any component of chemotherapies ^b	68 (30.1)	66 (29.2)
Related to tislelizumab/placebo	18 (8.0)	11 (4.9)
Related to any component of chemotherapies	59 (26.1)	62 (27.4)
Leading to surgery cancellation	5 (2.2)	2 (0.9)
Treatment related	1 (0.4)	1 (0.4)
Related to tislelizumab/placebo	1 (0.4)	0
Related to any component of chemotherapy	0	1 (0.4)
Leading to surgery delay	17 (7.5)	8 (3.5)
Treatment related	12 (5.3)	4 (1.8)
Related to tislelizumab/placebo	11 (4.9)	1 (0.4)
Related to any component of chemotherapies	5 (2.2)	3 (1.3)
Post-operative complication, n/N ^c	130/190 (68.4)	111/173 (64.2)
COVID-19 related	22 (9.7)	20 (8.8)
Infusion-related reaction	7 (3.1)	4 (1.8)
Infusion-related reaction grade ≥3	0	0

EA inmunomediados

	Tislelizumab (n = 226)		Placebo (n = 226)	
	Any grade	Grade 3 or higher	Any grade	Grade 3 or higher
Patients with ≥ 1 imAE	91 (40.3)	21 (9.3)	41 (18.1)	7 (3.1)
Immune-mediated skin adverse reaction	40 (17.7)	5 (2.2)	24 (10.6)	0
Immune-mediated endocrinopathies (hypothyroidism)	33 (14.6)	2 (0.9)	6 (2.7)	0
Immune-mediated pneumonitis	18 (8.0)	7 (3.1)	4 (1.8)	0
Immune-mediated endocrinopathies (hyperthyroidism)	17 (7.5)	1 (0.4)	7 (3.1)	0
Immune-mediated endocrinopathies (thyroiditis)	5 (2.2)	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.2)	5 (2.2)
Immune-mediated endocrinopathies (adrenal insufficiency)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated endocrinopathies (diabetes mellitus)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
Immune-mediated myositis/rhabdomyolysis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated endocrinopathies (hypophysitis)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated myocarditis/pericarditis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated nephritis and renal dysfunction	1 (0.4)	0	0	0
Immune-mediated colitis	1 (0.4)	0	0	0

	Tislelizumab (n = 226)	Placebo (n = 226)
Patients with ≥ 1 imAE	91 (40.3)	41 (18.1)
Grade 3 or higher	21 (9.3)	7 (3.1)
Serious	24 (10.6)	5 (2.2)
Leading to death	2 (0.9)	0
Leading to discontinuation of any study drug	15 (6.6)	0
Leading to tislelizumab/placebo discontinuation	13 (5.8)	0
Leading to dose modification of any study drug ^a	29 (12.8)	6 (2.7)
Leading to dose modification of tislelizumab/placebo ^a	29 (12.8)	6 (2.7)
Treated with systemic corticosteroids	33 (14.6)	7 (3.1)
Treated with other immunosuppressant	2 (0.9)	0
Treated with hormone therapy ^b	34 (15.0)	3 (1.3)

Conclusiones de los autores

En conjunto con los resultados publicados anteriormente, los hallazgos del estudio RATIONALE-315 mostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos (SLE), la supervivencia global (SG) y la respuesta patológica (RPM/RP) en el grupo de tislelizumab en comparación con el grupo placebo. Estos resultados del estudio RATIONALE-315 respaldan aún más el uso de tislelizumab perioperatorio en combinación con quimioterapia neoadyuvante basada en platino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resecable.

Propuesta de redacción

5.1.4. Tratamiento sistémico perioperatorio

En este escenario se han evaluado en estudios fase 3 cinco inhibidores del punto de control inmunitario asociados a quimioterapia:

- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Durvalumab
- Atezolizumab
- Tislelizumab

ATEZOLIZUMAB

~~Atezolizumab está siendo evaluado en el estudio IMpower030, que se encuentra en marcha desde 2019, aún no ha presentado ningún resultado preliminar y no cuenta con publicaciones a la fecha.~~

TISLELIZUMAB

El estudio fase III RATIONALE-315, aleatorizado, doble ciego, evaluó el agregado de tislelizumab, un anti PD-1, en el contexto perioperatorio. El mismo incluyó 453 pacientes todos de origen Chino, portadores de CPCNP resecable estadio II-IIIa sin mutación driver, quienes fueron aleatorizados a recibir tislelizumab 200mg iv asociado a quimioterapia (platino-pemetrexed en no escamosos, platino-paclitaxel en escamosos) por 4 ciclos en neoadyuvancia, seguido de cirugía y tislelizumab adyuvante, 400mg iv cada 6 semanas por 8 ciclos, o quimioterapia neoadyuvante más placebo. (Lancet Respir Med. 2025;13:119-129)

En el primer reporte con un seguimiento mediano de 22 meses se demostró un beneficio significativos en sus objetivos primarios duales, tanto la respuesta patológica mayor como la sobrevida libre de eventos (SLE). La respuesta patológica mayor se evidenció en 56% de los pacientes en el grupo con tislelizumab vs 15% en el grupo de placebo, siendo las respuestas patológicas completas 41 vs 6% respectivamente.

Propuesta de redacción

Más recientemente, con un seguimiento mediano de 38,5 meses, el tratamiento con tislelizumab mantuvo el beneficio en SLE con mediana no alcanzada vs 30,6 meses y HR 0,58 (IC95% 0,43–0,79). El beneficio si bien fue consistente en todos los subgrupos, el beneficio fue menor en aquellos pacientes N0. También se demostró una mejora significativa en SG con medianas no alcanzadas, HR 0,65 (IC95% 0,45–0,93; P=0,009), siendo la SG a 36 meses de 79,3% vs 69,3%.

El perfil de toxicidad fue acorde al mecanismo de acción del fármaco, con un 15,5% de los pacientes en el grupo con tislelizumab que desarrollaron un evento adverso serio relacionado con el tratamiento vs 8,8% en el grupo placebo. Un 40,3% de los pacientes que recibieron tislelizumab presentaron un efecto adverso inmunomediado, frente a 18,1% en el grupo placebo. (Wang C, et al. Ann Oncol. 2026;37(4):544–554)

Conclusiones:

En resumen, al momento actual hay publicados **cuatro** estudios, con 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 sí. Todos los estudios fueron positivos para su objetivo primario, la sobrevida libre de eventos +/- rPC o RPM. ~~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.~~ **Hasta el momento contamos con demostración de beneficio en sobrevida global tanto en el estudio que agrega pembrolizumab como tislelizumab. Sin embargo, debemos tener en cuenta que esta última droga sólo fue testeada en población de origen Chino y que no disponible en nuestro medio. 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**

	AEGEAN (PERIOPERATORIO)	KEYNOTE 671 (PERIOPERATORIO)	CHECKMATE 77T (PERIOPERATORIO)	CHECKMATE 816 (NEOADYUVANTE)	RATIONALE-315 (PERIOPERATORIO)
TRATAMIENTO	Durvalumab + QT NEOADY Durvalumab ADY	Pembrolizumab + QT NEOADY Pembrolizumab ADY	Nivolumab + QT NEOADY Nivolumab ADY	Nivolumab + QT NEOADY	<u>Tislelizumab</u> + QT NEOADY <u>Tislelizumab</u> ADY
SEGUIMIENTO	24 MESES	36.6 MESES	25.4 MESES	48 MESES	38,5 MESES
Estadificación	PET y RM de cráneo obligatoria	PET y RM de cráneo obligatoria	PET y RM de cráneo obligatoria	TC T-A + TC o RM <u>cráneo</u> <u>si indicado</u>	PET y RNM de cráneo
SG	SIN DATO	NA vs 52,4 m (HR 0.72 IC95% 0.56–0.93)	SIN DATO	NA vs NA SG a 4 años <u>71</u> vs 58% (HR 0.71 IC 98.36% 0.47– 1.07)	NA vs NA SG a 36 meses 79,3 vs 69,3% (HR 0,65 IC 95% 0,45- 0,93)
SLE*m *eventos	NA vs 25.9 m (HR 0.68 IC 95% 0.53– 0.88)	42.7 m vs 18.3 m (HR 0.59 IC 95% 0.48– 0.72)	NA vs 18.4 m (HR 0.58 IC 97,3% 0.42– 0.81)	43.8 m vs 18.4 m (HR 0.66 IC 95% 0.49– 0.90)	NA vs 30.6 meses (HR 0.58 IC 95% 0.43-0.79)
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%	RPC:41 vs 6% RPM 56 vs 15%
% de pac operados	77.6 vs 76.7%	82.1 vs 79.4%	77.7 vs 76.7%	83 vs 75%	84,1 vs 76,2%

PACIFIC-5: a phase III clinical trial of consolidation durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC and no progression after concurrent or sequential chemoradiotherapy

Yi-Long Wu^{1*†}, Lin Wu^{2†}, Nan Bi³, Timucin Cil⁴, Hong Ge⁵, Zhengfei Zhu⁶, Chih-Liang Wang⁷, Wei Zhang⁸, Dongqing Lv⁹, E. Mingyan¹⁰, Jianguo Sun¹¹, Yi Pan¹², Maciej Krzakowski¹³, Mustafa Dikilitas¹⁴, Mehmet Ali Nahit Sendur¹⁵, Young-Chul Kim¹⁶, Yanjiao Yang¹⁷, Rui Mao¹⁷, Biao Zhang¹⁸ and Luhua Wang^{19*}

PACIFIC-5

Study design

Fase III | Aleatorizado 2:1 | Doble ciego | Multicéntrico



Objetivo primario

SLP por revisión central independiente en población mITT.



Objetivos secundarios

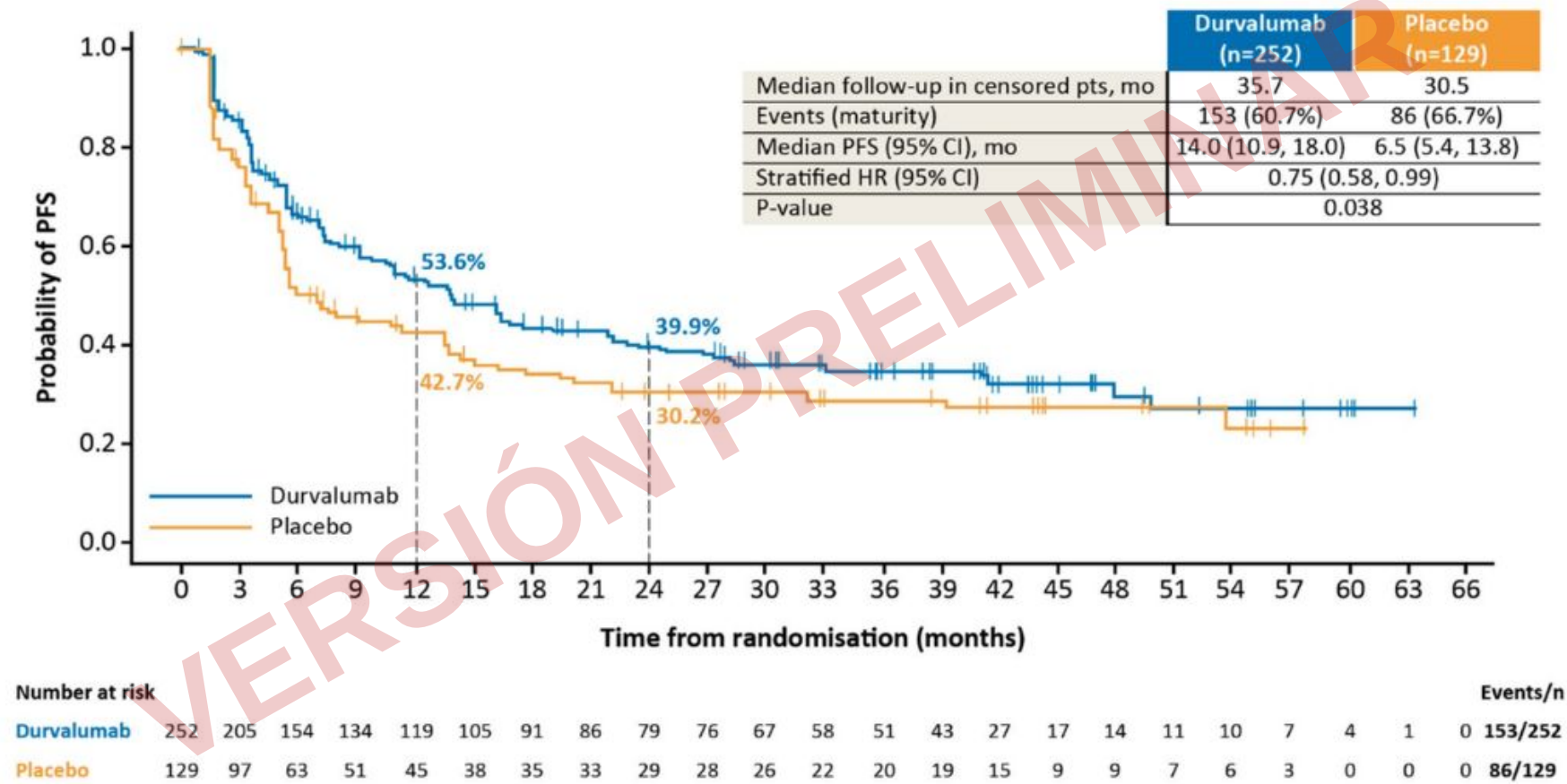
SG en mITT, seguridad, TRO, duración de respuesta, SLP2 y tiempo hasta muerte o metástasis a distancia.

Características de la población

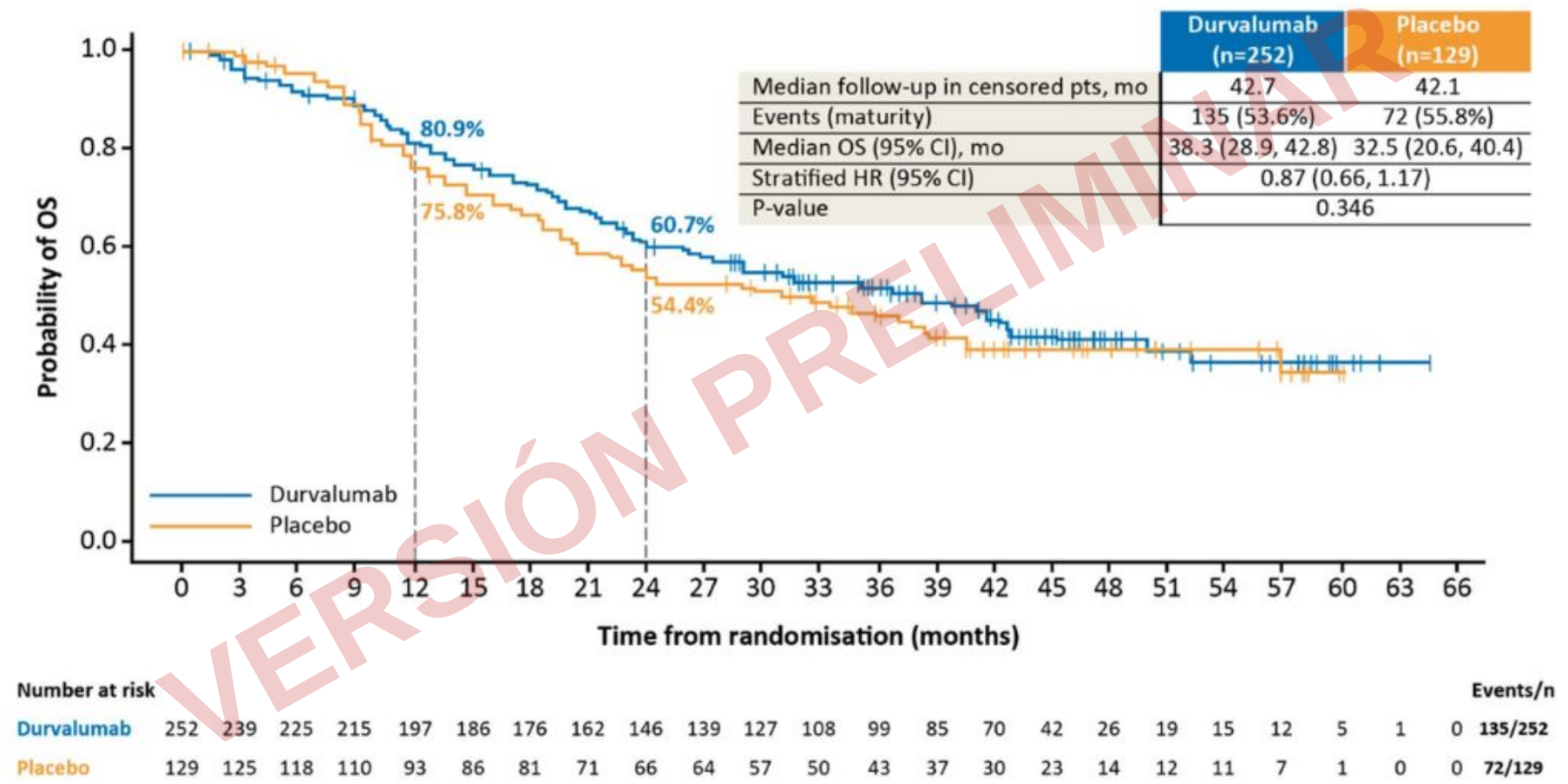
	mITT (N=381)		ITT (N=407)	
	Durvalumab (n=252)	Placebo (n=129)	Durvalumab (n=272)	Placebo (n=135)
Median age (range), years	63.0 (39–80)	63.0 (33–79)	62.5 (35–80)	63.0 (33–79)
Age category, n (%)				
< 50 years	17 (6.7)	5 (3.9)	21 (7.7)	6 (4.4)
≥ 50 to < 65 years	129 (51.2)	73 (56.6)	139 (51.1)	77 (57.0)
≥ 65 to < 75 years	91 (36.1)	45 (34.9)	96 (35.3)	46 (34.1)
≥ 75 years	15 (6.0)	6 (4.7)	16 (5.9)	6 (4.4)
Sex, n (%)				
Male	232 (92.1)	114 (88.4)	247 (90.8)	117 (86.7)
Female	20 (7.9)	15 (11.6)	25 (9.2)	18 (13.3)
Race, n (%)				
Asian	180 (71.4)	94 (72.9)	197 (72.4)	97 (71.9)
White	72 (28.6)	35 (27.1)	75 (27.6)	38 (28.1)
Smoking status, n (%)				
Current or former	214 (84.9)	114 (88.4)	227 (83.5)	116 (85.9)
Never	38 (15.1)	15 (11.6)	45 (16.5)	19 (14.1)
Median (range) time from last dose of radiation to randomisation, days	23.0 (3–42)	24.0 (7–32)	23.0 (3–42)	24.0 (7–33)
Time from last dose of radiation to randomisation group, n (%)				
< 14 days	26 (10.3)	14 (10.9)	28 (10.3)	16 (11.9)
≥ 14 days	226 (89.7)	115 (89.1)	244 (89.7)	119 (88.1)
Prior CRT, n (%)				
Concurrent	168 (66.7)	90 (69.8)	182 (66.9)	92 (68.1)
Sequential	84 (33.3)	39 (30.2)	90 (33.1)	43 (31.9)
Best response to prior CRT, n (%)				
Complete response	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
Partial response	163 (64.7)	84 (65.1)	176 (64.7)	85 (63.0)
Stable disease	89 (35.3)	44 (34.1)	96 (35.3)	49 (36.3)
Platinum-based chemotherapy				
Cisplatin	122 (48.4)	64 (49.6)	132 (48.5)	66 (48.9)
Carboplatin	124 (49.2)	62 (48.1)	133 (48.9)	65 (48.1)
Cisplatin and carboplatin	6 (2.4)	3 (2.3)	7 (2.6)	4 (3.0)
Definitive radiotherapy*	252 (100)	129 (100)	272 (100)	135 (100)
Total radiation dose†				
n	256	132	276	138
Mean (SD), Gy	60.2 (6.11)	59.7 (7.61)	60.2 (5.95)	59.7 (7.45)
Median (range), Gy	60.0 (10–66)	60.0 (5–66)	60.0 (10–66)	60.0 (5–66)

PD-L1 status, <i>n</i> (%)				
TC < 1%	101 (40.1)	51 (39.5)	107 (39.3)	53 (39.3)
TC ≥ 1%	151 (59.9)	78 (60.5)	165 (60.7)	82 (60.7)
ECOG/WHO PS, <i>n</i> (%)				
0 – normal activity	80 (31.7)	58 (45.0)	88 (32.4)	62 (45.9)
1 – restricted activity	172 (68.3)	71 (55.0)	184 (67.6)	73 (54.1)
AJCC staging at study entry, <i>n</i> (%)				
IIIA	77 (30.6)	45 (34.9)	86 (31.6)	48 (35.6)
IIIB	116 (46.0)	64 (49.6)	124 (45.6)	67 (49.6)
IIIC	59 (23.4)	19 (14.7)	62 (22.8)	19 (14.1)
IV	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
Histology at study entry, <i>n</i> (%)				
Squamous	176 (69.8)	84 (65.1)	182 (66.9)	85 (63.0)
Non-squamous	76 (30.2)	45 (34.9)	90 (33.1)	50 (37.0)
EGFR mutation				
Negative	252 (100)	129 (100)	259 (95.2)	131 (97.0)
Positive	0	0	12 (4.4)	4 (3.0)
Unknown	0	0	1 (0.4)	0
ALK rearrangement				
Negative	252 (100)	129 (100)	265 (97.4)	133 (98.5)
Positive	0	0	7 (2.6)	2 (1.5)
Unknown	0	0	0	0
EGFR mutation or ALK rearrangement				
Negative	252 (100)	129 (100)	252 (92.6)	129 (95.6)
Positive	0	0	19 (7.0)	6 (4.4)
Unknown	0	0	1 (0.4)	0

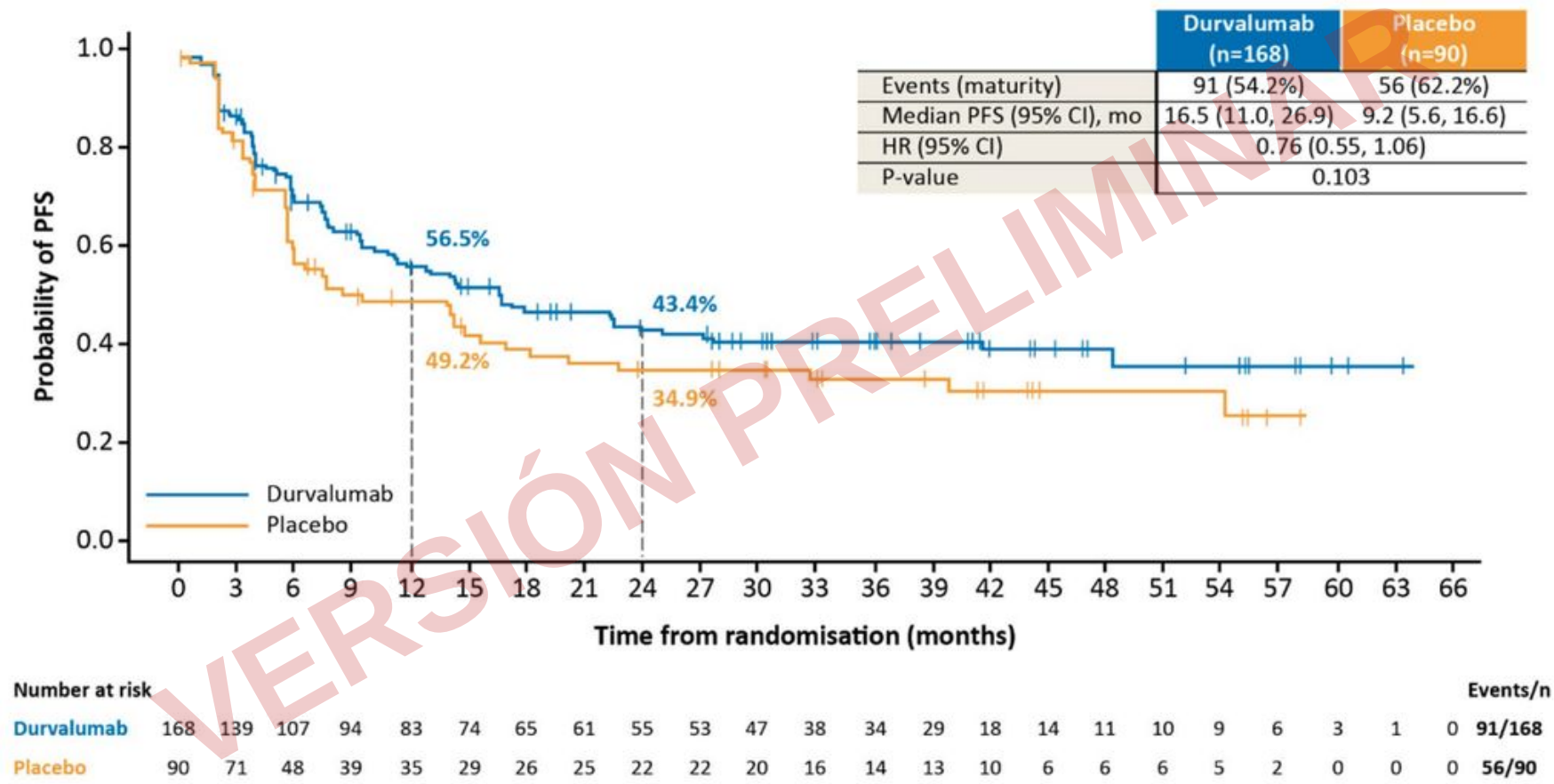
Resultados SLP



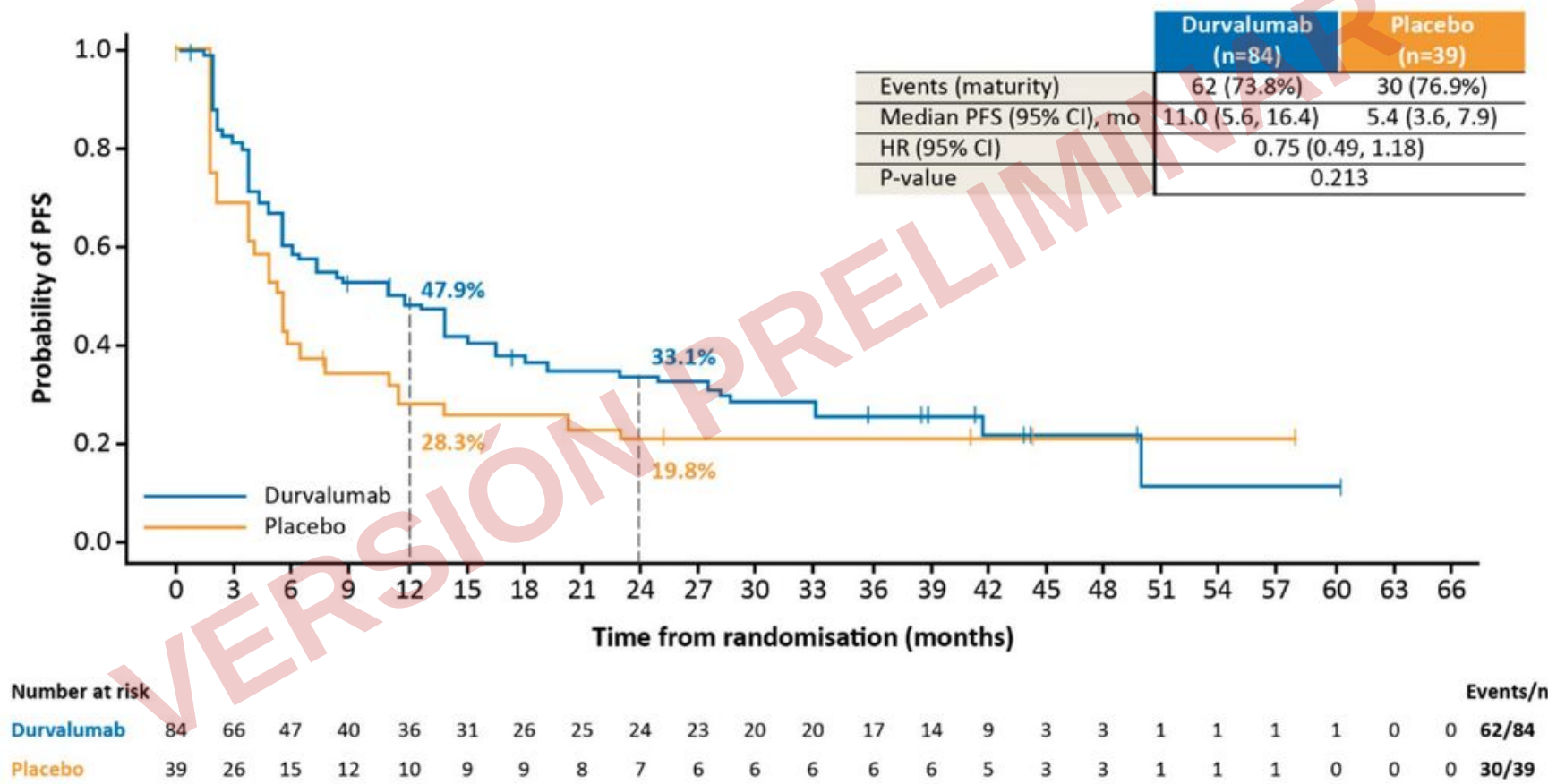
Resultados SG



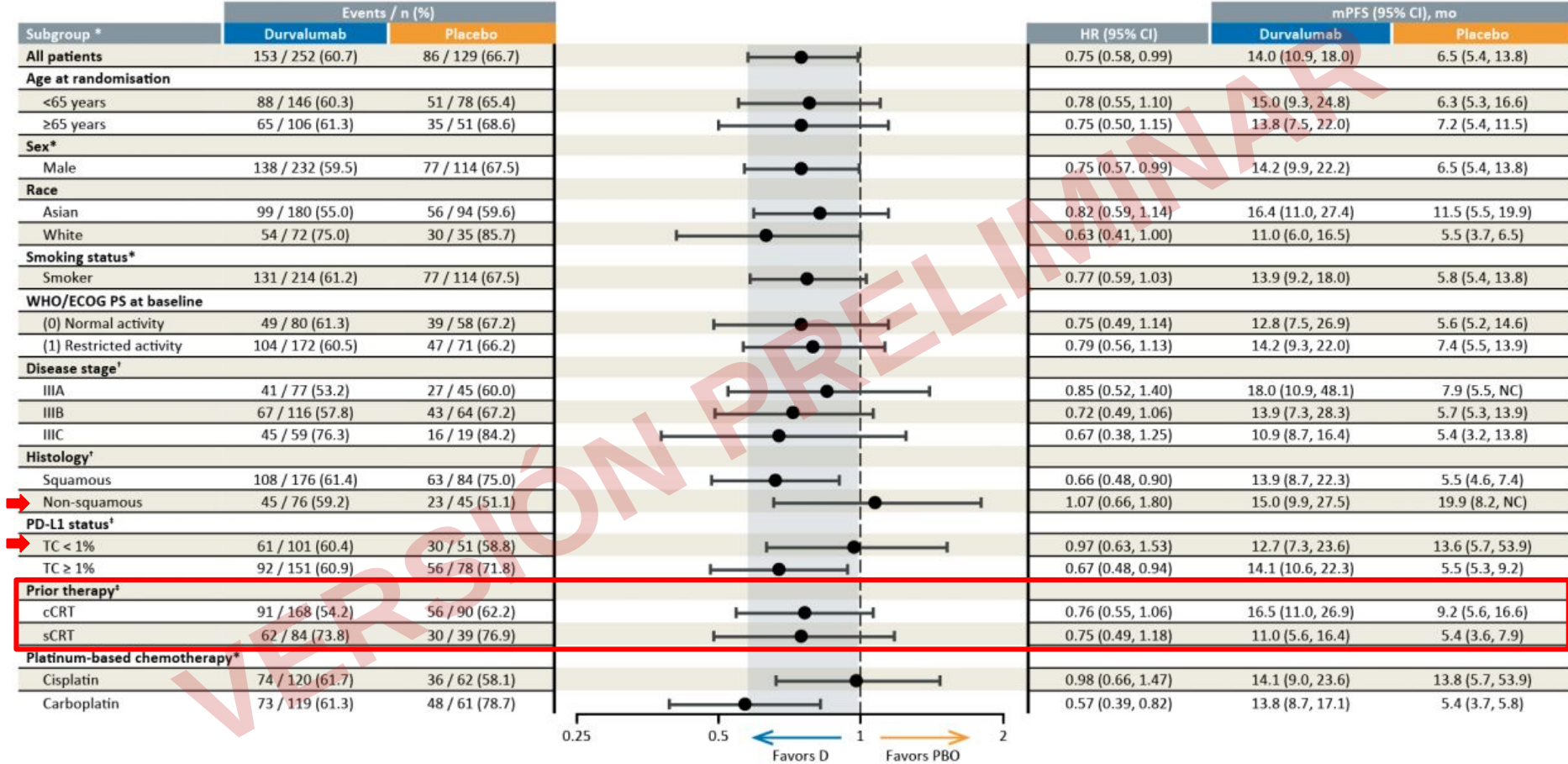
Resultados SLP cQRT



Resultados SLP sQRT



Análisis de subgrupos



Tratamientos posteriores

Tratamiento posterior	Durvalumab (n = 252)	Placebo (n = 129)
Cualquier tratamiento antineoplásico	95 (37,7%)	70 (54,3%)
Quimioterapia	79 (31,3%)	50 (38,8%)
Inmunoterapia	24 (9,5%)	23 (17,8%)

Tratamiento posterior	Durvalumab (n = 153)	Placebo (n = 86)
Cualquier tratamiento antineoplásico	95 (62,1%)	70 (81,4%)
Quimioterapia	79 (51,6%)	50 (58,1%)
Inmunoterapia	24 (15,7%)	23 (26,7%)

**Según
eventos**

Resultados TRO

	mITT (N=381)	
	Durvalumab (n=252)	Placebo (n=129)
Measurable disease at baseline, n (%)	221	121
Objective response, n (%) ^{*†}	61 (27.6)	25 (20.7)
OR (95% CI)	1.51 (0.891, 2.607)	
p-value	0.128	
Best objective response, n (%) [†]		
Complete response*	2 (0.9)	2 (1.7)
Partial response*	59 (26.7)	23 (19.0)
Stable disease ≥ 8 weeks	125 (56.6)	67 (55.4)
Progression	30 (13.6)	26 (21.5)
RECIST progression	24 (10.9)	25 (20.7)
Death	6 (2.7)	1 (0.8)
Not evaluable	5 (2.3)	3 (2.5)
Stable disease < 8 weeks	1 (0.5)	0
Incomplete post baseline assessments	4 (1.8)	3 (2.5)
Median DoR (95% CI), months ^{*‡}	NR (16.6–NE)	37.6 (5.4–NE)

PACIFIC vs PACIFIC-5

Principales diferencias en tratamiento y resultados

Variable	PACIFIC	PACIFIC-5
Diseño	Fase III, 2:1, doble ciego	Fase III, 2:1, doble ciego
Reclutamiento	2014–2016*, global	2018–2022, 71% asiáticos (mayoría China)
RT-QT previa	Solo concurrente	Concurrente (~67%) o secuencial (~33%)
Ventana post-RT	1–42 días*	1–28 días
Durvalumab	10 mg/kg c/2 sem, hasta 12 meses*	1500 mg c/4 sem, hasta progresión
Endpoint primario	SLP (BICR) y SG, coprimarios*	Solo SLP (BICR); SG secundario
Escamosos	~45%*	~67–70%
Hombres	~70%*	~90%
PD-L1	No requerido; ~1/3 desconocido* 33%	Obligatorio; 40% <1%
EGFR/ALK	Incluidos	Excluidos del análisis primario (enmienda)
SLP mediana	16,9 vs 5,6 m	14,0 vs 6,5 m
HR SLP	0,52 (0,42–0,65)	0,75 (0,58–0,99)
HR SLP, concurrente	0,52 (todos concurrentes)	0,76 (0,55–1,06); 16,5 vs 9,2 m
HR SLP, secuencial	—	0,75 (0,49–1,18); 11,0 vs 5,4 m
HR SG	0,68 (0,53–0,87)	0,87 (0,66–1,17), interino, NS
SG mediana	47,5 vs 29,1 m*	38,3 vs 32,5 m
SG a 5 años	42,9% vs 33,4%	No disponible
PD-L1 <1%	Beneficio dudoso (post hoc)	HR SLP 0,97

Efectos adversos

	Safety analysis set (N=405)	
	Durvalumab (n=271)	Placebo (n=134)
Any AE	257 (94.8)	112 (83.6)
Causally related to study treatment*	172 (63.5)	53 (39.6)
Any AE of maximum Grade 3 or 4	73 (26.9)	32 (23.9)
Causally related to study treatment*	23 (8.5)	5 (3.7)
Any AE with outcome = death	25 (9.2) [†]	2 (1.5) [‡]
Causally related to study treatment*	4 (1.5) [§]	0
Any SAE	104 (38.4)	45 (33.6)
Causally related to study treatment*	34 (12.5)	12 (9.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	39 (14.4)	11 (8.2)
Any imAE [†]	75 (27.7)	20 (14.9)
Any imAE of maximum Grade 3 or 4 [†]	11 (4.1)	0
Any AE of pneumonitis** or radiation pneumonitis	107 (39.5)	54 (40.3)
Maximum Grade 3 or 4	10 (3.7)	3 (2.2)

Conclusiones de los autores

El estudio PACIFIC-5 alcanzó su objetivo principal con una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la sobrevida libre de progresión (SLP) con durvalumab frente a placebo en pacientes con CPNM en estadio III irresecable y sin progresión de la enfermedad tras recibir cCRT o sCRT.

El beneficio en la SLP con durvalumab se observó de manera consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados (incluido el tipo de CRT previa, cCRT frente a sCRT).

En este primer análisis interino, se observó una tendencia hacia una mejor sobrevida global (SG) con durvalumab frente a placebo.

El perfil de seguridad de durvalumab fue generalmente consistente con el perfil de seguridad conocido.

Propuesta de redacción

5.2.2.2 CONSOLIDACIÓN TRAS RESPUESTA PARCIAL O ENFERMEDAD ESTABLE LUEGO DE LA QT-RT

Inmunoterapia

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado selectivo y de alta afinidad que bloquea la unión del ligando de muerte 1 programado (PD-L1) para evitar su unión a sus receptores de muerte programada 1 (PD-1).

En el estudio PACIFIC se evaluó su uso en terapia de consolidación en pacientes con CBPNCP estadio III que no progresaron luego de dos o tres ciclos de quimiorradioterapia (y recibieron un total de 60 Gy de RT). Se randomizó dentro de los 42 días de haber finalizado el tratamiento a 713 pacientes, 2:1, a recibir durvalumab 10 mg/kg i.v cada dos semanas por 12 meses vs. placebo. Con un seguimiento mediano de 34,2 meses, se presentaron los datos de sobrevida a cinco años. Se alcanzó una sobrevida global mediana en el brazo de durvalumab de 47,5 vs. 29,1 meses con placebo (HR IC 95%, 0,59-0,89); la SG estimada a cinco años fue de 42,9 vs. 33,4%. Se actualizaron los datos de SLP, 16,9 vs. 5,63 meses (HR IC 95%, 0,45-0,68). La TRO fue de 29,8 vs. 18,3% a favor de durvalumab. Cabe destacar que en un análisis de subgrupo, post hoc, no preplanificado, realizado en aquellos pacientes en los que fue posible evaluar el nivel de expresión de PDL1, el beneficio parece no mantenerse en aquellos con expresión < 25%; la SG en aquellos con un nivel de expresión PDL1 1- 24% fue de 49,4 vs. 30,5 meses a favor de durvalumab (HR 0,73, IC 95%, 0,46-1,14) y en aquellos con un PDL1 negativo o < 1% de 33,1 vs. 43 meses a favor de placebo, dado que no se alcanza la significancia estadística. El beneficio tampoco fue significativo en aquellos > de 70 años (29 vs. 26 meses, HR 0,78, IC 95%, 0,5-1,22) (Journal of Clinical Oncology, 2022; 40, 12, 1301-1311; Clinical Lung Cancer, 2021; 6, 549-561).

Propuesta de redacción

En este contexto contamos con otro estudio, el PACIFIC-5, que también comparó el uso de durvalumab o placebo, pero a diferencia del estudio PACIFIC previamente descrito, incluyó no sólo pacientes tratados quimio-radioterapia concurrente sino también en forma secuencial (33% de la población) y el durvalumab era administrado a dosis de 1500mg cada 4 semanas hasta progresión o intolerancia. Con un seguimiento mediano de 35,7 meses aprox, la SLP (objetivo primario del estudio) en la población por intención de tratar (excluyendo pacientes con mutación EGFR) de 14,0 meses con durvalumab vs 6,5 meses con placebo (HR 0,75; IC 95%, 0,58–0,99; $p = 0,038$), siendo consistente el beneficio tanto en pacientes que recibieron el tratamiento de forma concurrente como secuencial. En este estudio, al momento no se logró demostrar diferencias significativas en SG (J Hematol Oncol .7 de diciembre de 2025;18(1):111)

Consideramos el uso de durvalumab de consolidación en aquellos CBPNCP estadio III que no progresaron luego de dos o tres ciclos de quimiorradioterapia **concurrente** y un nivel de PDL1 > 25% como una terapia estándar por un año. .

En el caso que el tratamiento se haya realizado en forma secuencial (en los pacientes que no puedan tolerar la concurrencia), recordar que el estudio realizó el tratamiento hasta la progresión. Sin embargo dada la mayor toxicidad asociada a la duración del tratamiento consideramos que puede extrapolarse la duración de 12 meses del estudio original.

Aunque en el subgrupo con nivel de expresión de PDL1 de 1-24% el beneficio no fue estadísticamente significativo, es importante destacar que este fue un análisis de subgrupo no planificado, realizado solo en pacientes en que fue posible medir los niveles de PDL1. Por ello, también consideramos su uso en pacientes con un nivel de expresión de PDL1 > 1%.