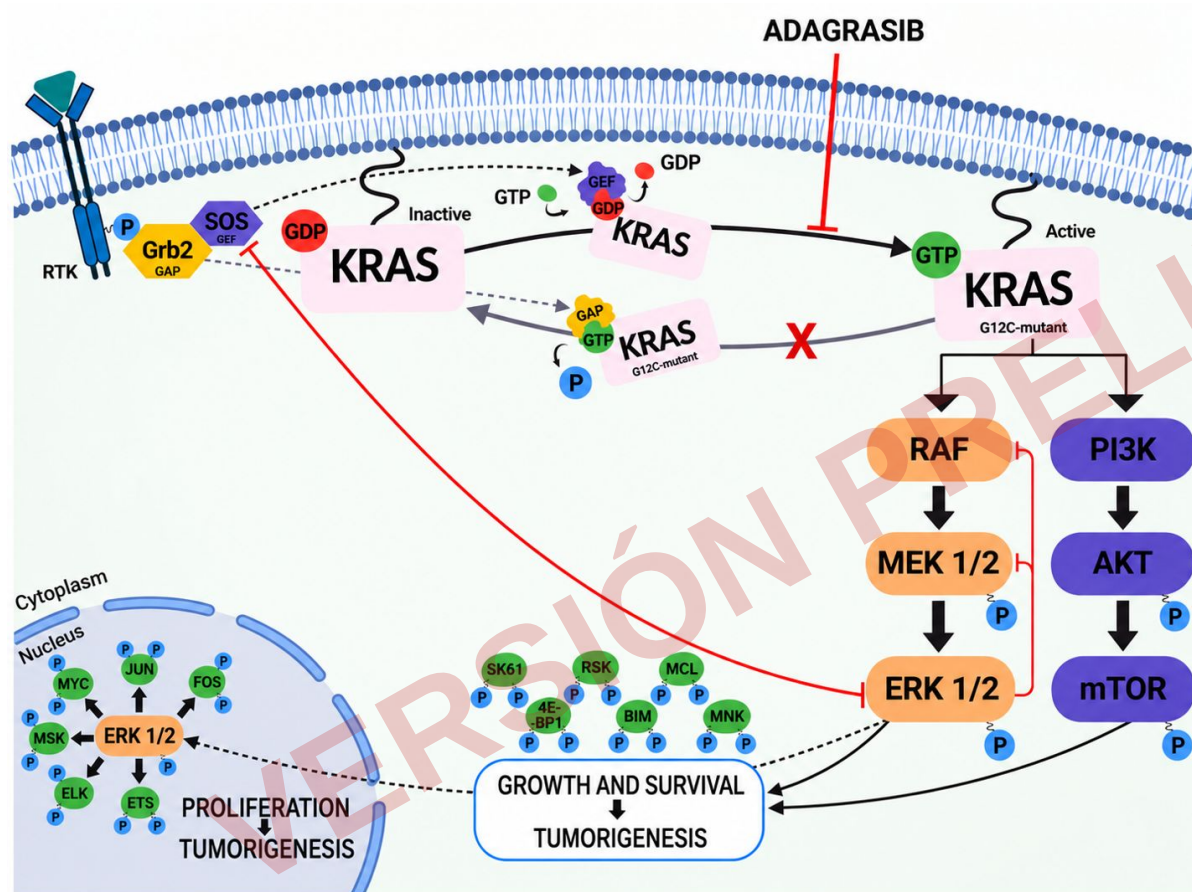


Adagrasib versus docetaxel in $KRAS^{G12C}$ -mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial

Fabrice Barlesi, Wenxiu Yao, Michaël Duruisseaux, Ludovic Doucet, Aitor Azkárte Martínez, Vanesa Gregorc, Oscar Juan-Vidal, Shun Lu, Charlotte De Bondt, Filippo de Marinis, Helena Linardou, Young-Chul Kim, Robert Jotte, Enriqueta Felip, Giuseppe Lo Russo, Martin Reck, Mary F Michenzie, Wenjing Yang*, Julie N Meade*, Beata Korytowsky*, Tony S K Mok, for the KRYSTAL-12 Investigators†*

Lancet 2025; 406: 615–26

Ensayo Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico



Mecanismo de acción:

ADAGRASIB

Inhibidor covalente de KRAS G12C.

Se une de forma selectiva e irreversible en su estado inactivo.

Capacidad de penetración cerebral.

Diseño del estudio | KRYSTAL-12

Fase III · abierto · multicéntrico

Población de estudio

- CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación KRAS G12C
- Tratamiento previo con quimioterapia basada en platino y anti-PD-1 o anti-PD-L1
- ECOG 0-1
- Metástasis cerebrales tratadas y neurológicamente estables permitidas



R
2:1

N=453



Adagrasib

600 mg VO, dos veces al día



Docetaxel

75 mg/m² IV cada 3 semanas

Objetivo primario

- Supervivencia libre de progresión (SLP) por BICR, RECIST v1.1

Objetivos secundarios clave

- Respuesta objetiva (ORR) por BICR
- Duración de la respuesta (DoR)
- Supervivencia global (SG) y SG a 1 año
- Resultados reportados por pacientes y seguridad

Estratificación

- Región: no Asia-Pacífico vs Asia-Pacífico
- Tratamiento previo: quimioterapia basada en platino + anti-PD-1 o anti-PD-L1, secuencial vs concurrente

Crossover permitido

Docetaxel → Adagrasib

Tras progresión de enfermedad confirmada por BICR según RECIST v1.1, conforme al protocolo.

Flujo de pacientes

De 1021 pacientes evaluados, 453 fueron randomizados 2:1, durante el seguimiento la continuidad del tratamiento fue mayor en el brazo de Adagrasib.

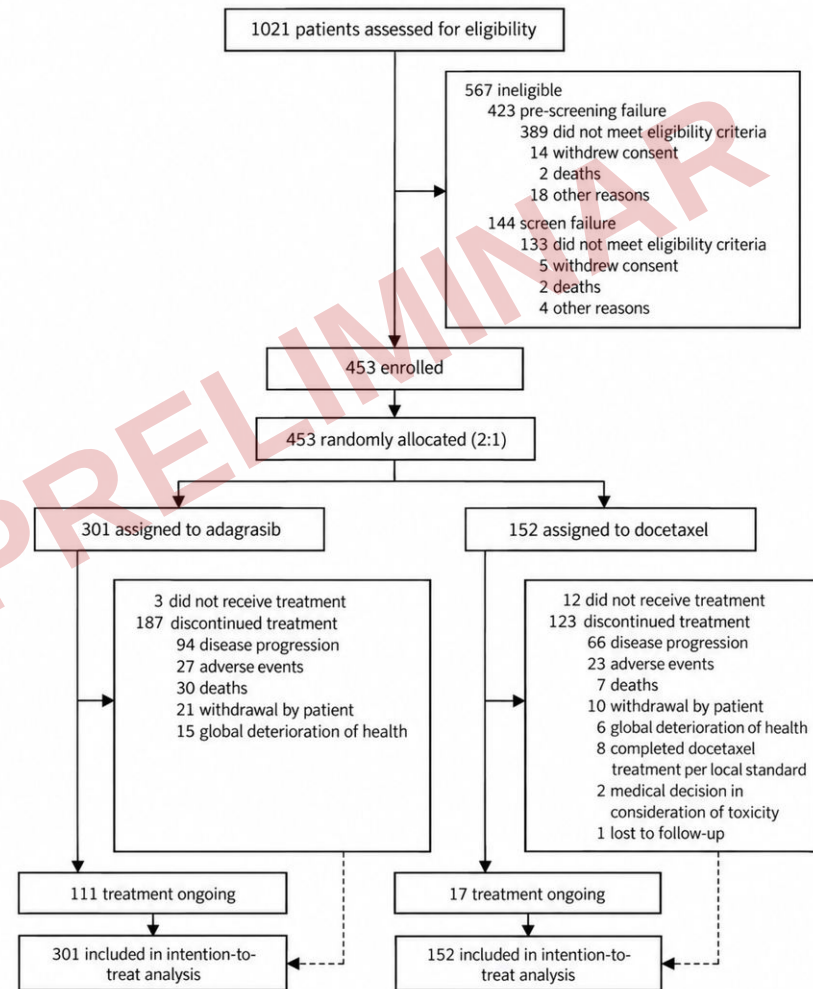


Figure 1: Trial profile

One patient with screen failure was not counted due to an Interactive Response Technology integration issue.

Source: Barlesi F, et al. Adagrasib versus docetaxel in KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRISTAL-12):

Características de la población

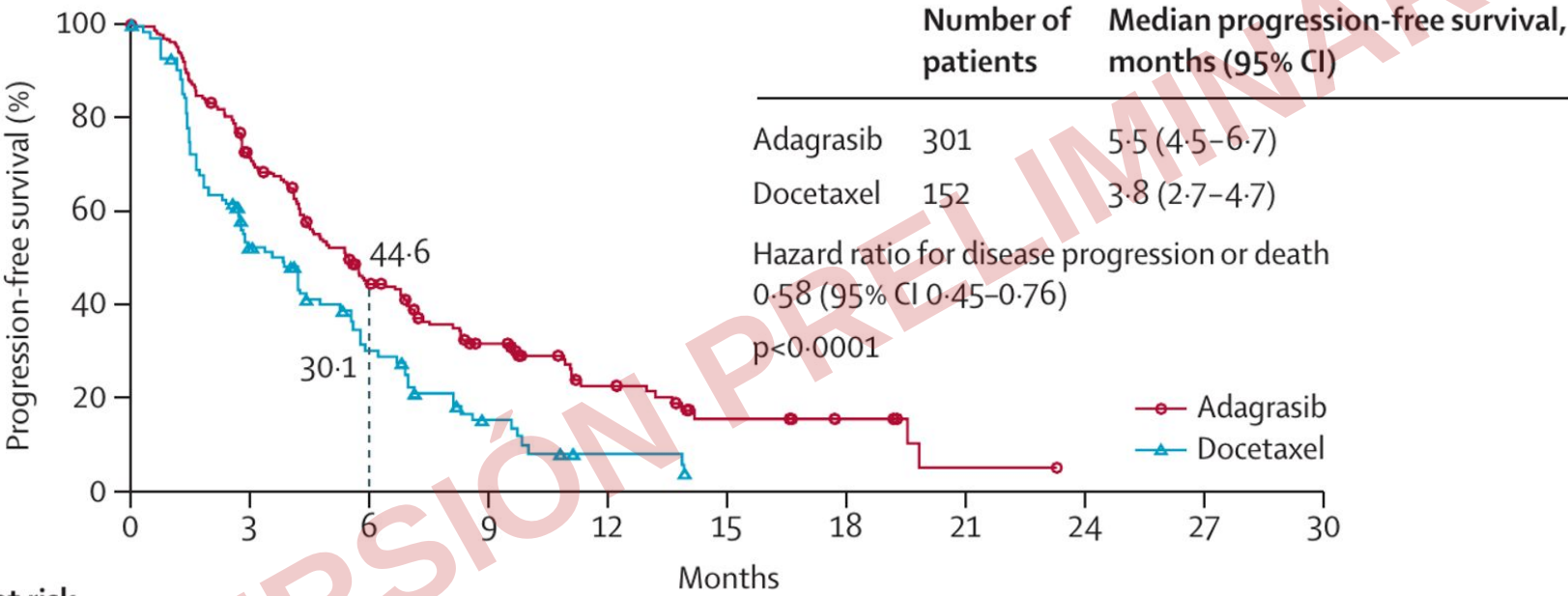
	Adagrasib (n=301)	Docetaxel (n=152)
Age, years		
Median (IQR)	64·0 (59·0–69·0)	65·0 (59·0–69·5)
<65 yr	160 (53%)	74 (49%)
≥65 yr	141 (47%)	78 (51%)
Sex		
Male	193 (64%)	110 (72%)
Female	108 (36%)	42 (28%)
Race		
White	135 (45%)	81 (53%)
Asian	72 (24%)	37 (24%)
Other	2 (1%)	1 (1%)
Not reported*	81 (27%)	30 (20%)
Missing†	11 (4%)	3 (2%)
Geographic region		
Non-Asia-Pacific	223 (74%)	112 (74%)
Asia-Pacific	78 (26%)	40 (26%)
ECOG performance status score‡		
0	96 (32%)	47 (31%)
1	205 (68%)	104 (68%)
Disease stage		
Locally advanced	18 (6%)	8 (5%)
Metastatic	283 (94%)	144 (95%)
Histological type of tumour		
Adenocarcinoma	283 (94%)	147 (97%)
Squamous	6 (2%)	0
Other§	12 (4%)	5 (3%)
Smoking status‡		
Never smoked	17 (6%)	9 (6%)
Current or former smoker	284 (94%)	142 (93%)

	Adagrasib (n=301)	Docetaxel (n=152)
(Continued from previous column)		
Metastases at baseline		
Brain¶	78 (26%)	36 (24%)
Liver	46 (15%)	18 (12%)
Bone	68 (23%)	39 (26%)
PD-L1 expression level**		
<1%	61 (20%)	34 (22%)
1–49%	126 (42%)	69 (45%)
≥50%	71 (24%)	29 (19%)
Not available	43 (14%)	20 (13%)
Previous chemotherapy and immunotherapy		
Sequential	80 (27%)	41 (27%)
Concurrent	221 (73%)	111 (73%)
Previous lines of therapy in advanced or metastatic setting		
1	205 (68%)	110 (72%)
2	74 (25%)	35 (23%)
>2	20 (7%)	7 (5%)
Time since previous immunotherapy		
<30 days	22 (7%)	8 (5%)
≥30 days	276 (92%)	132 (87%)
Data are n (%) unless otherwise stated. Percentages might not add up to 100 due to rounding. PD-L1=programmed death ligand 1. RECIST v1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1. *Not reported due to country-specific restrictions or patient discretion not to report race. †Missing after removal due to local regulations. ‡Data missing for one patient in docetaxel group. §Other histologies for adagrasib and docetaxel groups, respectively, were large-cell carcinoma (n=4 and n=1), unclassified or undifferentiated (n=6 and n=1), and other (n=2 and n=3). ¶In accordance with CNS-adapted RECIST v1.1 per separate CNS imaging charter and neuroradiologist review. In accordance with RECIST v1.1 per blinded independent central review. **PD-L1 expression data are based on previous testing performed.		
Table 1: Baseline characteristics		

Resultados: SLP.

Mediana de seguimiento: 7,2 meses

A



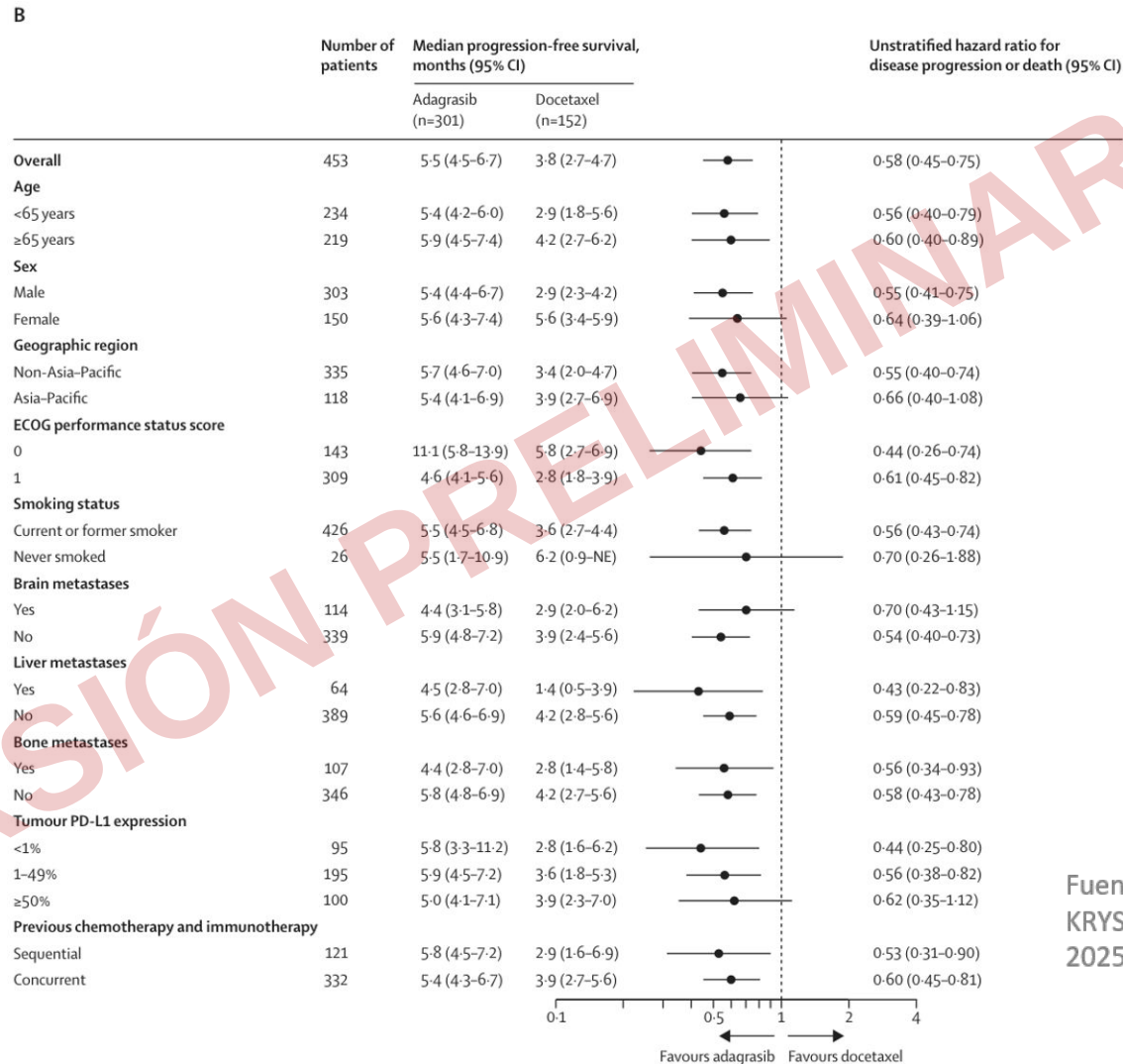
Number at risk
(censored)

Adagrasib	301	160	77	41	19	8	5	1	0	0	0
	(0)	(68)	(96)	(112)	(125)	(131)	(134)	(136)	(137)	(137)	(137)
Docetaxel	152	51	24	9	2	0	0	0	0	0	0
	(0)	(43)	(51)	(55)	(58)	(59)	(59)	(59)	(59)	(59)	(59)

Fuente: Barlesi F, et al
KRYSTAL-12. Lancet.
2025;406:615-626.

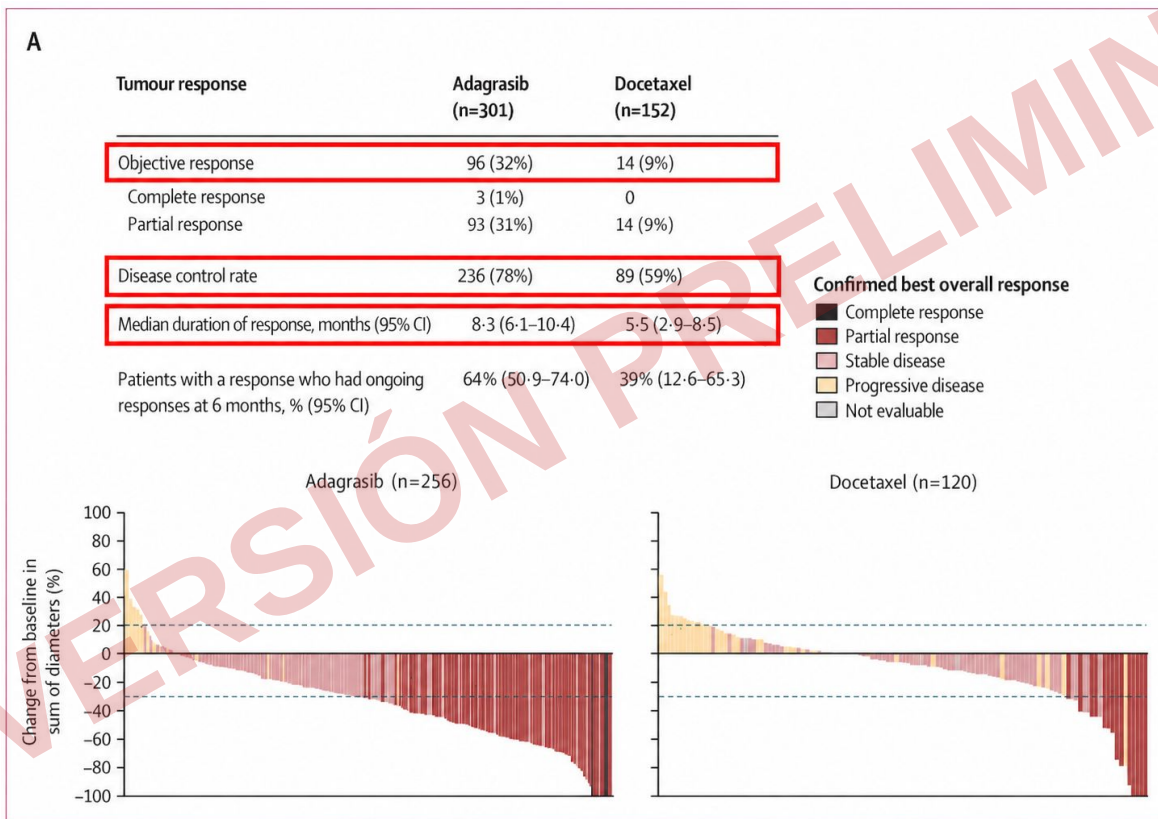
SLP por subgrupos:

Mejoría en SLP con Adagrasib, consistente en todos los subgrupos, incluidos aquellos con metástasis encefálicas.



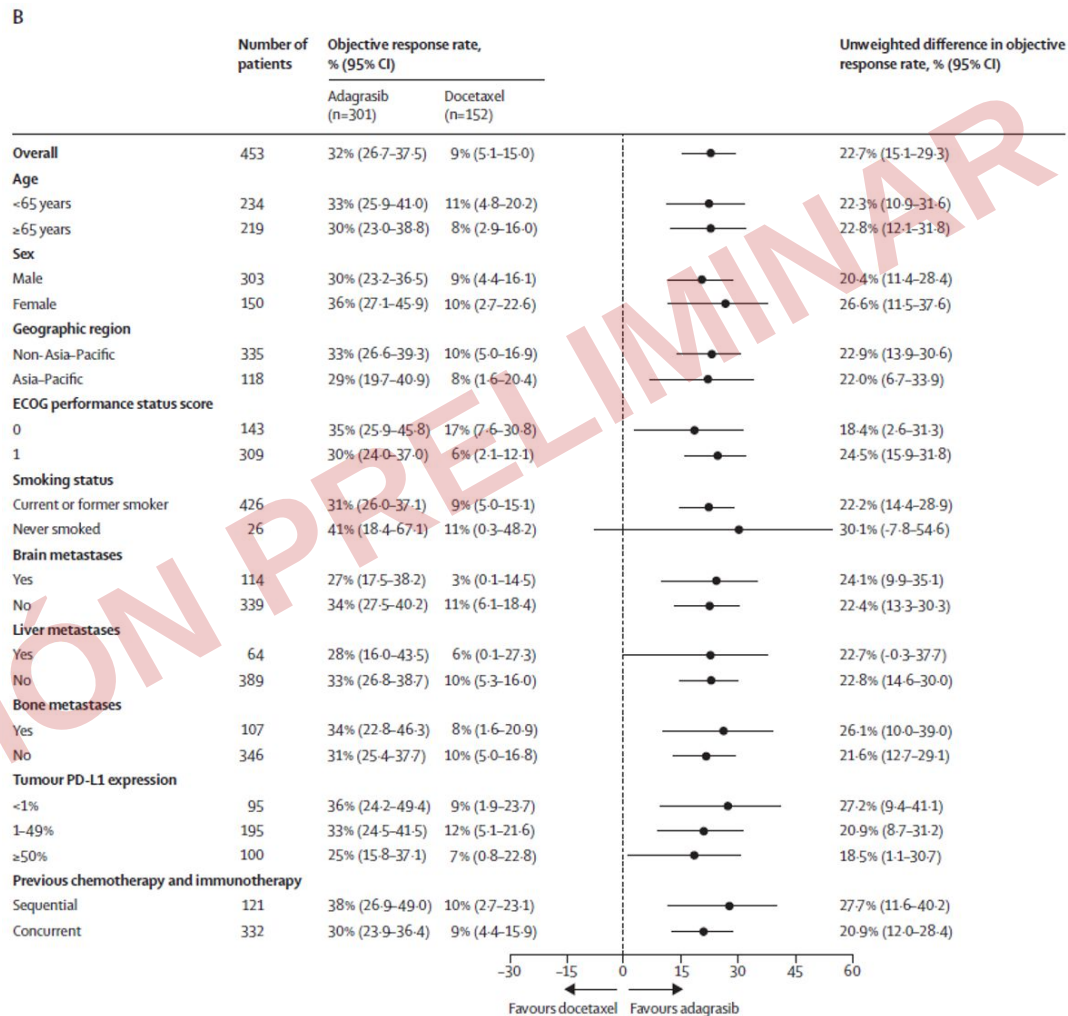
Fuente: Barlesi F, et al.
KRYSTAL-12. Lancet.
2025;406:615-626.

Tasa de respuesta objetiva, tasa de control de la enfermedad, duración de respuesta, reducción del tamaño tumoral



Fuente: Barlesi F, et al. KRYSTAL-12. Lancet. 2025;406:615–626

Tasas de respuesta objetiva en subgrupos de pacientes.



Fuente: Barlesi F, et al. KRYSTAL-12. Lancet. 2025;406:615-626

Respuesta tumoral intracraneal

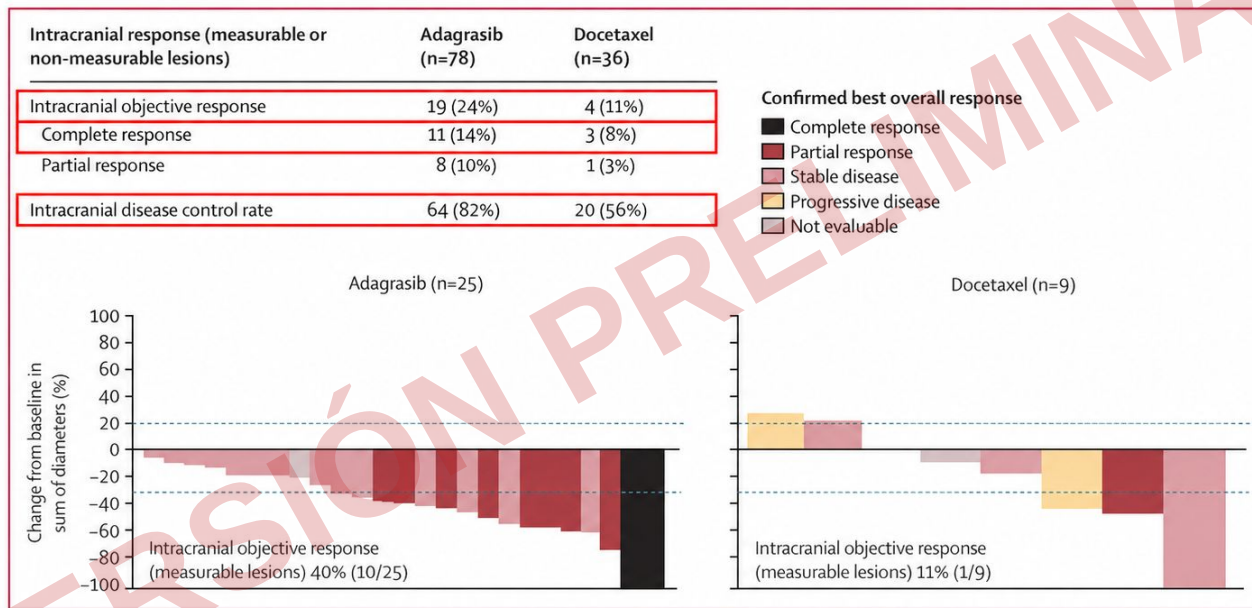


Figure 4: Intracranial tumour response

Intracranial objective response rates and intracranial disease control rates among all patients with measurable or non-measurable baseline brain metastases assessed by blinded independent central review according to CNS-adapted Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. CNS data (including identification of patients with baseline brain metastases) were based on a separate CNS imaging charter and neuroradiologist review. Waterfall plots show the maximum intracranial tumour change from baseline among patients who had at least one measurable CNS target lesion at baseline and at least one post-baseline CNS tumour assessment. For lesions to be considered target lesions, they must have been measurable and either not previously treated with CNS-directed therapy or must have progressed after prior CNS-directed therapy.

Supplementary tables

Table S1: Subsequent anti-cancer therapy

	Adagrasib (n=301)	Docetaxel (n=152)
Any subsequent anti-cancer therapy, including crossover to adagrasib, n (%)	74 (24·6)	69 (45·4)
KRAS ^{G12C} inhibitor	12 (4·0)	59 (38·8)
Adagrasib (crossover)	-	44 (28·9)
Sotorasib	9 (3·0)	12 (7·9)
Other	3 (1·0)	3 (2·0)
Taxanes	44 (14·6)	3 (2·0)
Docetaxel	27 (9·0)	-
Paclitaxel	19 (6·3)	3 (2·0)
Platinum compounds	15 (5·0)	5 (3·3)
Bevacizumab	15 (5·0)	3 (2·0)
PD-1/PD-L1 inhibitor	11 (3·7)	4 (2·6)
Gemcitabine	10 (3·3)	5 (3·3)
Other	35 (11·6)	11 (7·2)

PD-1, programmed death-1; PD-L1; programmed death ligand 1.

Referencia: Barlesi F, Yao W, Duruisseaux M, et al. Adagrasib versus docetaxel in KRAS^{G12C}-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025;406:615–26. Supplementary Appendix, Table S1, p. 35.

Efectos adversos

	Adagrasib (n=298)		Docetaxel (n=140)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
All	280 (94%)	140 (47%)	121 (86%)	64 (46%)
Leading to dose reduction	143 (48%)	78 (26%)	33 (24%)	20 (14%)
Leading to dose interruption	177 (59%)	115 (39%)	26 (19%)	11 (8%)
Leading to discontinuation of treatment	23 (8%)	15 (5%)	20 (14%)	11 (8%)
Serious	62 (21%)	56 (19%)	23 (16%)	21 (15%)
Treatment-related deaths†	4 (1%)	4 (1%)	1 (1%)	1 (1%)

Data are n (%). *Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, and reported using the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 26.0. Patients were followed up for adverse events for at least 28 days after the last study dose. †Treatment-related deaths in the adagrasib group were due to epilepsy, hepatic failure, hepatic ischemia, and unknown cause (in one patient each). The treatment-related death in the docetaxel group were due to sepsis (one patient).

Table 2: Summary of treatment-related adverse events*

Efectos adversos

	Adagrasib (n=298)					Docetaxel (n=140)				
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Most frequent events,[†] n (%)										
Diarrhoea	158 (53·0)	110 (36·9)	32 (10·7)	16 (5·4)	0	43 (30·7)	23 (16·4)	14 (10·0)	6 (4·3)	0
Vomiting	103 (34·6)	59 (19·8)	39 (13·1)	5 (1·7)	0	9 (6·4)	7 (5·0)	1 (0·7)	1 (0·7)	0
Nausea	101 (33·9)	59 (19·8)	33 (11·1)	9 (3·0)	0	27 (19·3)	21 (15·0)	5 (3·6)	1 (0·7)	0
AST increase	92 (30·9)	57 (19·1)	16 (5·4)	18 (6·0)	1 (0·3)	0	0	0	0	0
ALT increase	90 (30·2)	45 (15·1)	22 (7·4)	21 (7·0)	2 (0·7)	4 (2·9)	4 (2·9)	0	0	0
Decreased appetite	70 (23·5)	44 (14·8)	22 (7·4)	4 (1·3)	0	30 (21·4)	17 (12·1)	11 (7·9)	1 (0·7)	1 (0·7)
Blood creatinine increased	59 (19·8)	38 (12·8)	20 (6·7)	1 (0·3)	0	2 (1·4)	1 (0·7)	1 (0·7)	0	0
Anaemia	57 (19·1)	19 (6·4)	28 (9·4)	10 (3·4)	0	42 (30·0)	13 (9·3)	23 (16·4)	6 (4·3)	0
Asthenia	56 (18·8)	21 (7·0)	22 (7·4)	12 (4·0)	1 (0·3)	38 (27·1)	12 (8·6)	12 (8·6)	14 (10·0)	0
Fatigue	47 (15·8)	12 (4·0)	25 (8·4)	10 (3·4)	0	20 (14·3)	8 (5·7)	9 (6·4)	3 (2·1)	0
Blood ALP increased	44 (14·8)	23 (7·7)	16 (5·4)	5 (1·7)	0	1 (0·7)	1 (0·7)	0	0	0
GGT increased	38 (12·8)	9 (3·0)	14 (4·7)	14 (4·7)	1 (0·3)	3 (2·1)	3 (2·1)	0	0	0
Lipase increase	35 (11·7)	8 (2·7)	15 (5·0)	9 (3·0)	3 (1·0)	2 (1·4)	1 (0·7)	1 (0·7)	0	0
Stomatitis	13 (4·4)	6 (2·0)	7 (2·3)	0	0	14 (10·0)	8 (5·7)	4 (2·9)	2 (1·4)	0
White blood cell count decreased	10 (3·4)	5 (1·7)	3 (1·0)	2 (0·7)	0	14 (10·0)	2 (1·4)	5 (3·6)	7 (5·0)	0
Neutrophil count decreased	9 (3·0)	3 (1·0)	2 (0·7)	1 (0·3)	3 (1·0)	23 (16·4)	3 (2·1)	4 (2·9)	6 (4·3)	10 (7·1)
Neutropenia	8 (2·7)	1 (0·3)	2 (0·7)	0	5 (1·7)	17 (12·1)	1 (0·7)	2 (1·4)	6 (4·3)	8 (5·7)
Alopecia	2 (0·7)	2 (0·7)	0	0	0	34 (24·3)	18 (12·9)	16 (11·4)	0	0

Fuente: Barlesi F, et al.
 KRYSTAL-12. Lancet.
 2025;406:615–626.

Conclusiones de los autores

Adagrasib mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva en comparación con docetaxel, confirmando los resultados iniciales de KRYSTAL-1 que respaldaron la aprobación acelerada o condicional de adagrasib para pacientes con CPNCP avanzado con mutación KRAS G12C previamente tratado.

Además, adagrasib demostró actividad intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio. El perfil de seguridad de adagrasib fue manejable y consistente con los informes previos.

A pesar de la ausencia actual de datos de supervivencia global, estos resultados refuerzan a adagrasib como una opción terapéutica eficaz para pacientes con CPNM avanzado con mutación KRAS G12C después de la progresión de la enfermedad tras quimioterapia e inmunoterapia previas

Propuesta de redacción

INHIBIDORES DE KRAS

Sotorasib (...)

Adagrasib

En este contexto fue evaluado otro inhibidor de KRAS G12C, adagrasib, en el estudio KRYSTAL-12, fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto. En el mismo se incluyeron 453 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación de KRAS G12C, que habían recibido previamente quimioterapia basada en platinos y tratamiento anti-PD-1/PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir adagrasib 600 mg por VO dos veces al día o docetaxel 75 mg/m² por IV cada 3 semanas, hasta progresión o intolerancia. Destacamos que el cross-over estaba permitido habiendo recibido 29% de los pacientes adagrasib ante la progresión en el grupo de docetaxel. En el primer análisis interino con una mediana de seguimiento de 7,2 meses, se demostró un beneficio en SLP, con una mediana de 5,5 meses para el grupo de adagrasib vs 3,8 meses con docetaxel (HR 0,58; IC95% 0,45–0,76; **p<0,0001). La TRO también fue de 32% vs 9% con docetaxel (OR 4,68; IC 95% 2,56–8,56; p<0,0001), de los cuales 3 pacientes en el grupo de tratamiento (1%) presentaron respuestas completas y 93 (31%) respuestas parciales, mientras que con docetaxel se observaron sólo 14 respuestas parciales (9%). También se demostró mayores respuestas de la enfermedad a nivel encefálico con tasas de respuesta objetiva intracraneal del 24% con adagrasib frente al 11% con docetaxel, con respuestas intracraneales completas en 11 pacientes (14%) y 3 pacientes (8%), respectivamente. No se reportaron datos de supervivencia global en este análisis. Los EA grado ≥3 ocurrieron en 47% de los pacientes tratados con adagrasib y en 46% de los tratados con docetaxel, siendo los más frecuentes para el grupo de adagrasib el aumento de transaminasas (8-6%) y la diarrea 5% y para el grupo de docetaxel la neutropenia (11%). Se registraron 4 (1%) muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo adagrasib asociadas a epilepsia, falla hepática, isquemia hepática y causa desconocida, mientras que hubo una muerte relacionada con el tratamiento (1%) en el grupo docetaxel. (Lancet 2025; 406: 615-26).

En función de estos resultados, creemos que el tratamiento con adagrasib constituye una alternativa con similar nivel de evidencia al sotorasib en esta línea de tratamiento.

Sotorasib vs adagrasib

CPNCP con KRAS G12C pretratado · Ensayos fase III frente a docetaxel

VARIABLE	SOTORASIB CodeBreaK 200	ADAGRASIB KRYSTAL-12
DISEÑO		
n / aleatorización	345 / 1:1	453 / 2:1
Diseño	Abierto, SLP por BICR	Abierto, SLP por BICR
Seguimiento mediano	17,7 m	7,2 m
Lavado post-IO	Sí (28 días)	No requerido
EFICACIA		
PFS mediana	5,6 vs 4,5 m	5,5 vs 3,8 m
HR PFS	0,66 (0,51-0,86)	0,58 (0,45-0,76)
ORR	28% vs 13%	32% vs 9%
Tasa de control de enfermedad	83% vs 60%	78% vs 59%
Duración de respuesta	8,6 vs 6,8 m	8,3 vs 5,4 m
SG	10,6 vs 11,3 m, HR 1,01 (no hay diferencia)	No reportada
Crossover a inhibidor G12C	≈34%	29% (39% si se suma sotorasib)
SNC (exploratorio)	Respuesta intracraneal ≈20% (todas las lesiones; post hoc)	Respuesta intracraneal 24% vs 11%; en medibles 40% (10/25); HR de PFS intracraneal 0,93
SEGURIDAD Y FARMACOLOGÍA		
TRAE grado ≥3	33% vs 40%	47% vs 46%
Reducción de dosis	≈15%	48%
Discontinuación por TRAE	≈10% vs 11%	8% vs 14%
Toxicidad principal	Diarrea, aumento de transaminasas	GI (diarrea 53%, vómitos, náuseas), aumento de transaminasas, prolongación del QTc
Muertes relacionadas	1	4
Vida media	≈5 h	≈23 h
Interacciones	Inductor de CYP3A4; evitar antiácidos/IBP	Inhibidor potente de CYP3A4; prolonga el QTc

Comparación indirecta entre ensayos: no demuestra equivalencia ni superioridad entre fármacos.

Datos reproducidos de la tabla aportada. CodeBreaK 200: cifras no reverificadas contra el artículo original.

Fuentes: de Langen et al. Lancet 2023;401:733-46. Barlesi et al. Lancet 2025;406:615-26 y apéndice.

Valores: fármaco vs docetaxel, cuando corresponda. PFS/SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global;

ORR: respuesta objetiva; BICR: revisión central independiente ciega; TRAE: eventos adversos relacionados con el tratamiento; IO: inmunoterapia.

First-Line Amivantamab-chemotherapy vs Chemotherapy in NSCLC With *EGFR* Exon 20 Insertions: Overall Survival From PAPILLON

Chul Kim¹, Ke-Jing Tang², Byoung Chul Cho³, Luis Paz-Ares⁴, Susanna Cheng⁵, Makoto Nishio⁶, Muthukkumaran Thiagarajan⁷, Jonathan W Goldman⁸, Jen-Yu Hung⁹, Josiane Mourão Dias¹⁰, Sanjay Popat¹¹, Joshua K Sabari¹², Nicolas Girard¹³, Aaron S Mansfield¹⁴, Keunchil Park¹⁵, Rachel E Sanborn¹⁶, Julia Schuchard¹⁷, Nasuh Buyukkaramikli¹⁸, Nolen Perualila¹⁸, Archan Bhattacharya¹⁹, Praveen Barala²⁰, Mohamed Gamil²⁰, Shruti Gandhi²⁰, Julie Man²¹, Sujay Shah²⁰, Caicun Zhou²²

¹Division of Hematology and Oncology, Georgetown Cancer Institute, Washington, DC, USA; ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China;

³Division of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada;

⁶Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; ⁷Hospital Kuala Lumpur, Kuala Lumpur, Malaysia; ⁸David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA;

⁹Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; ¹⁰Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil; ¹¹Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust; The Institute of Cancer Research, London, UK; ¹²NYU Langone Health, New York, NY, USA; ¹³Institut Curie, Institut du Thorax Curie-Montsouris, Paris, France and Paris Saclay University, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France;

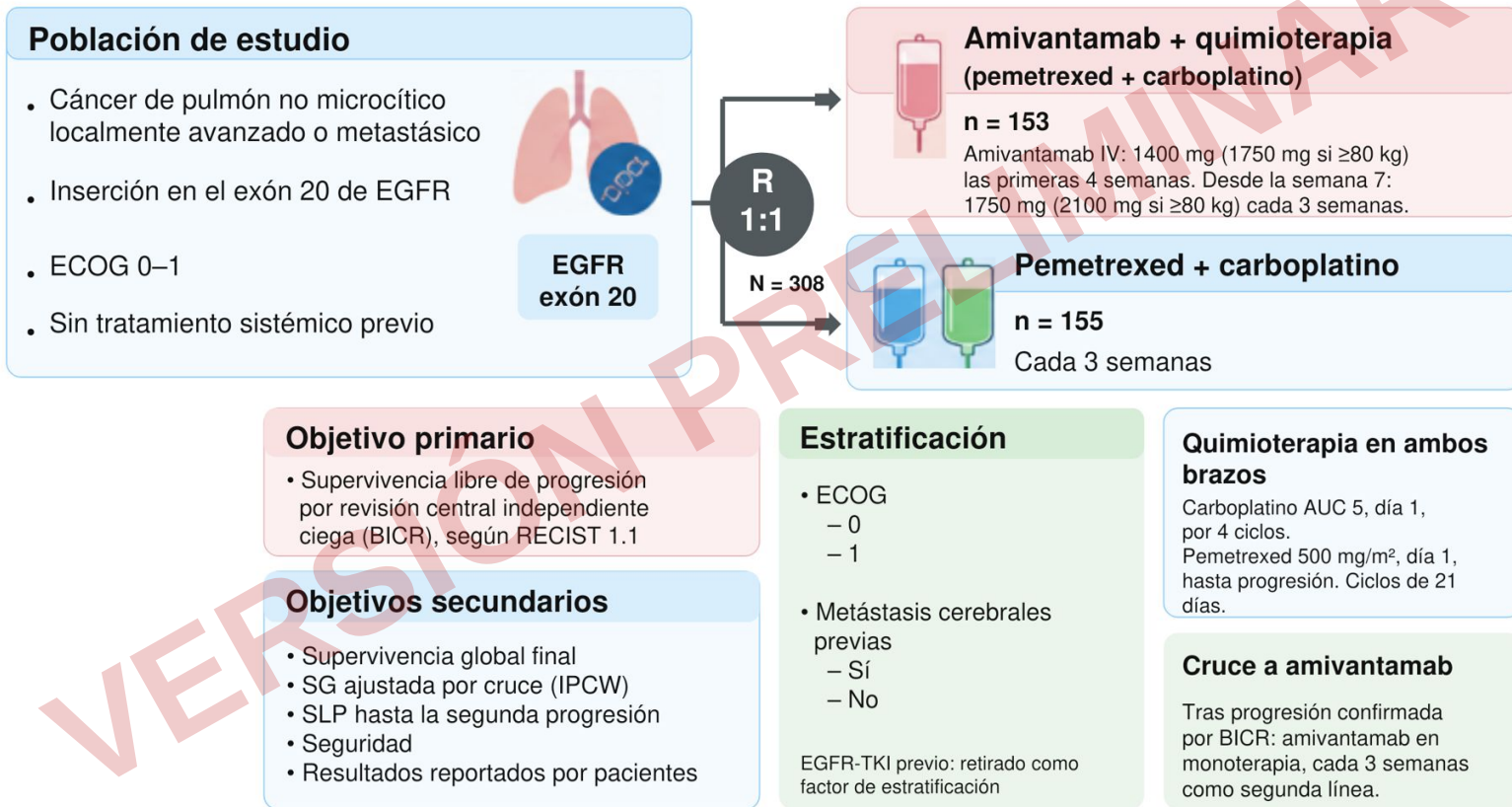
¹⁴Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ¹⁵Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ¹⁶Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Institute of Oregon, Portland, OR, USA; ¹⁷Johnson & Johnson, Horsham, PA, USA; ¹⁸Johnson & Johnson, Beerse, Belgium; ¹⁹Johnson & Johnson, High Wycombe, UK; ²⁰Johnson & Johnson, Spring House, PA, USA;

²¹Johnson & Johnson, Raritan, NJ, USA; ²²Shanghai East Hospital, Shanghai, China

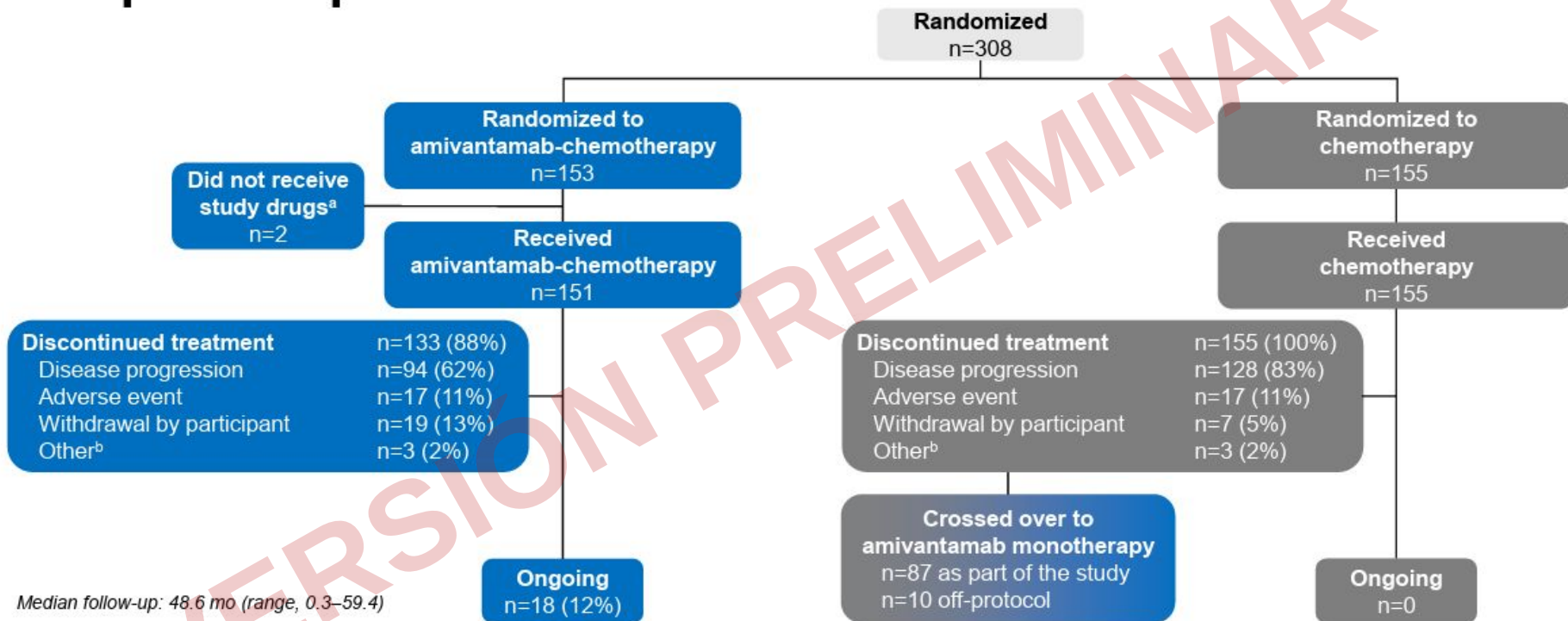
Fuente: Kim C, et al. First-Line Amivantamab-chemotherapy vs Chemotherapy in NSCLC With *EGFR* Exon 20 Insertions: Overall Survival From PAPILLON.

2026 World Conference on Lung Cancer (WCLC); 12-15 de septiembre de 2026; Seúl, Corea del Sur.

Diseño del estudio

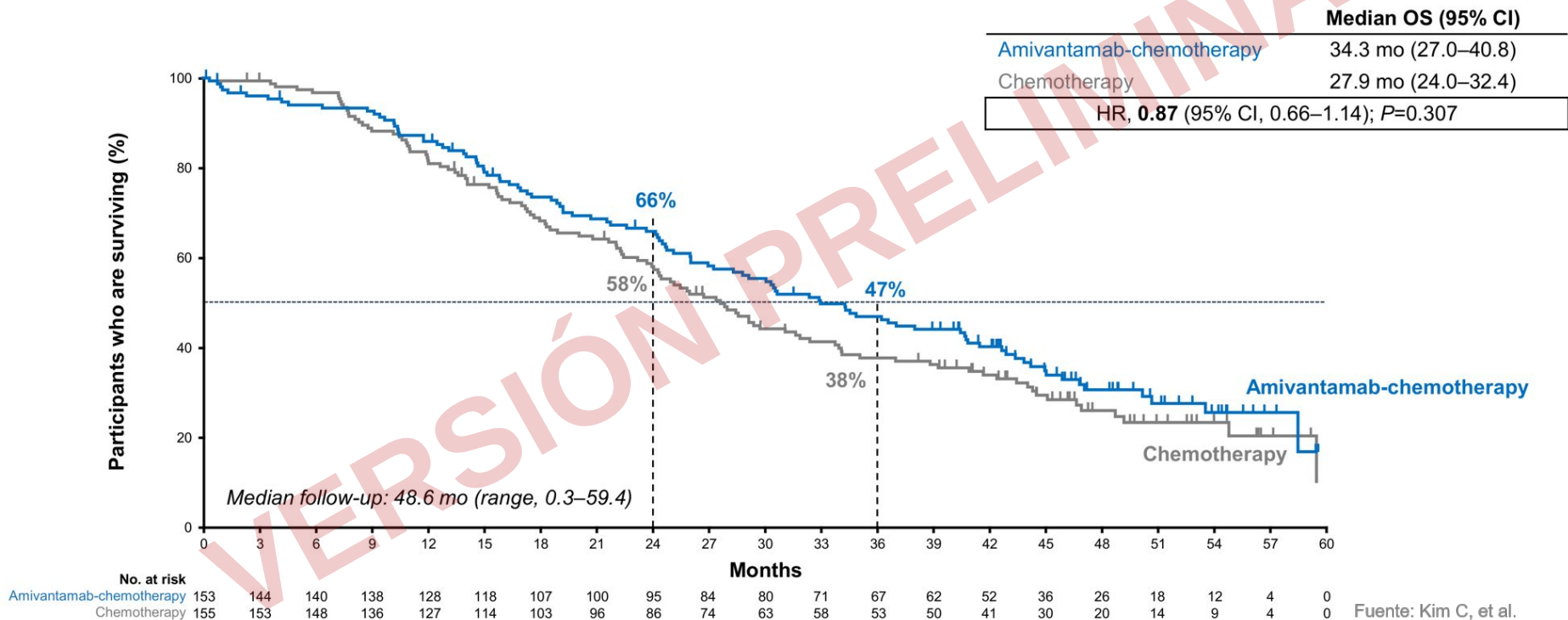


Participant Disposition



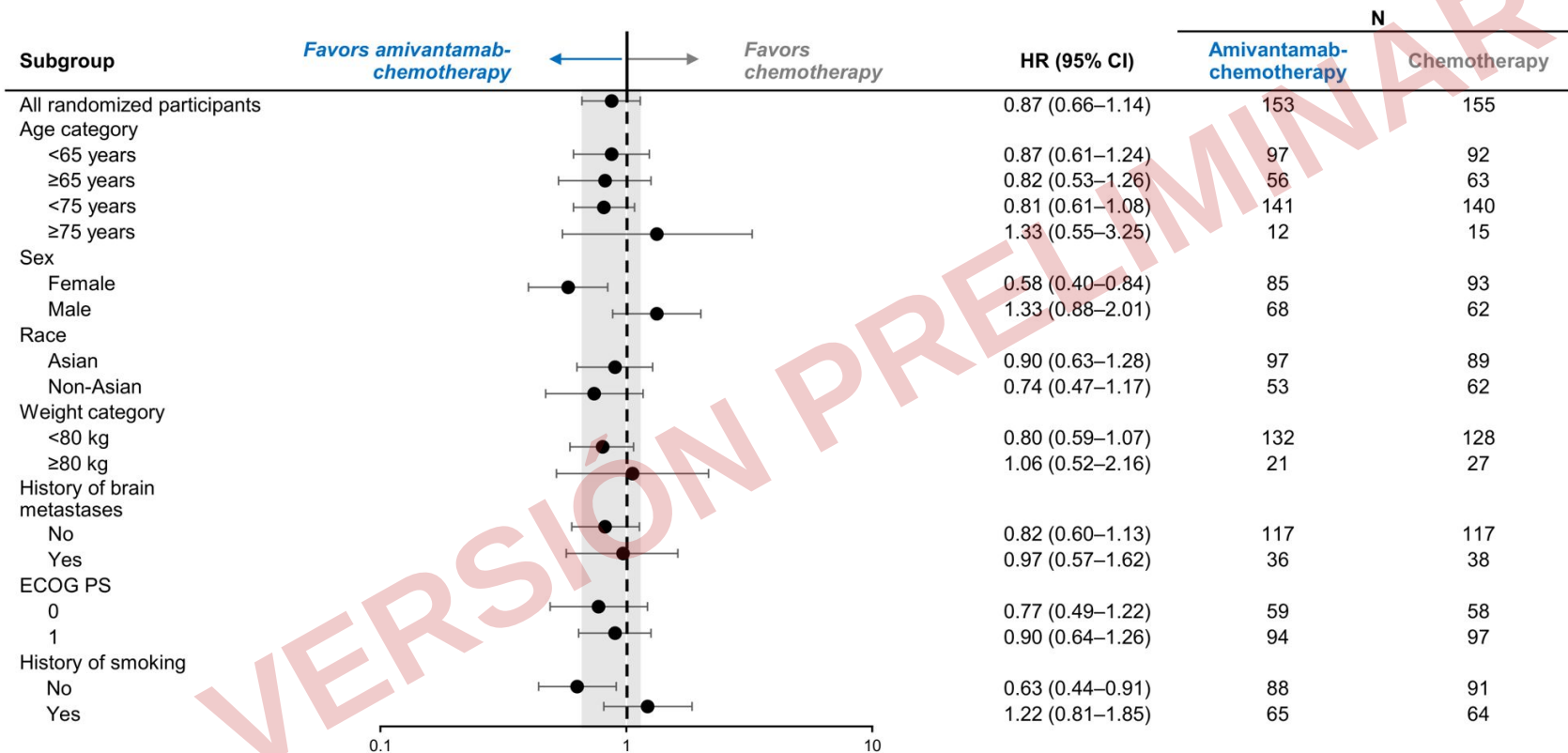
- The majority (76%; 97/128) crossed over to 2L amivantamab after discontinuing chemotherapy due to progressive disease

Resultados SG población por ITT



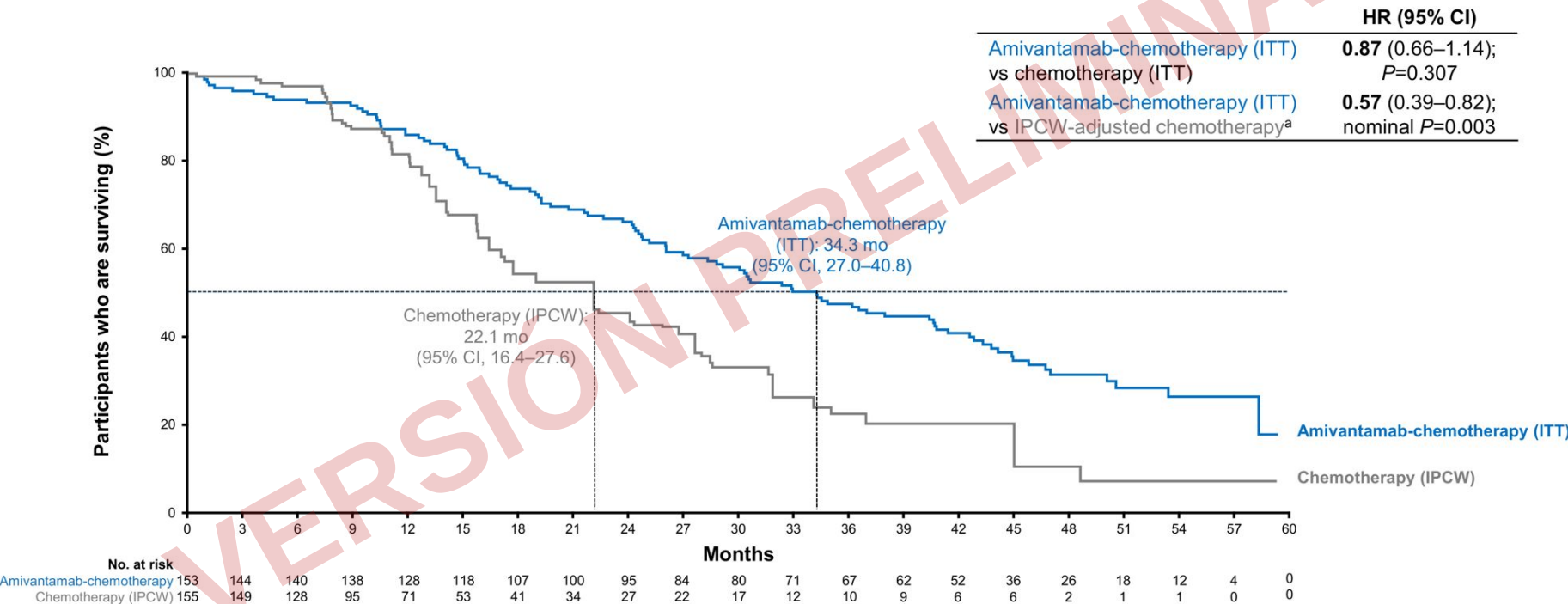
Fuente: Kim C, et al.
PAPILLON: Final Overall
Survival. WCLC 2026.

SG por subgrupos



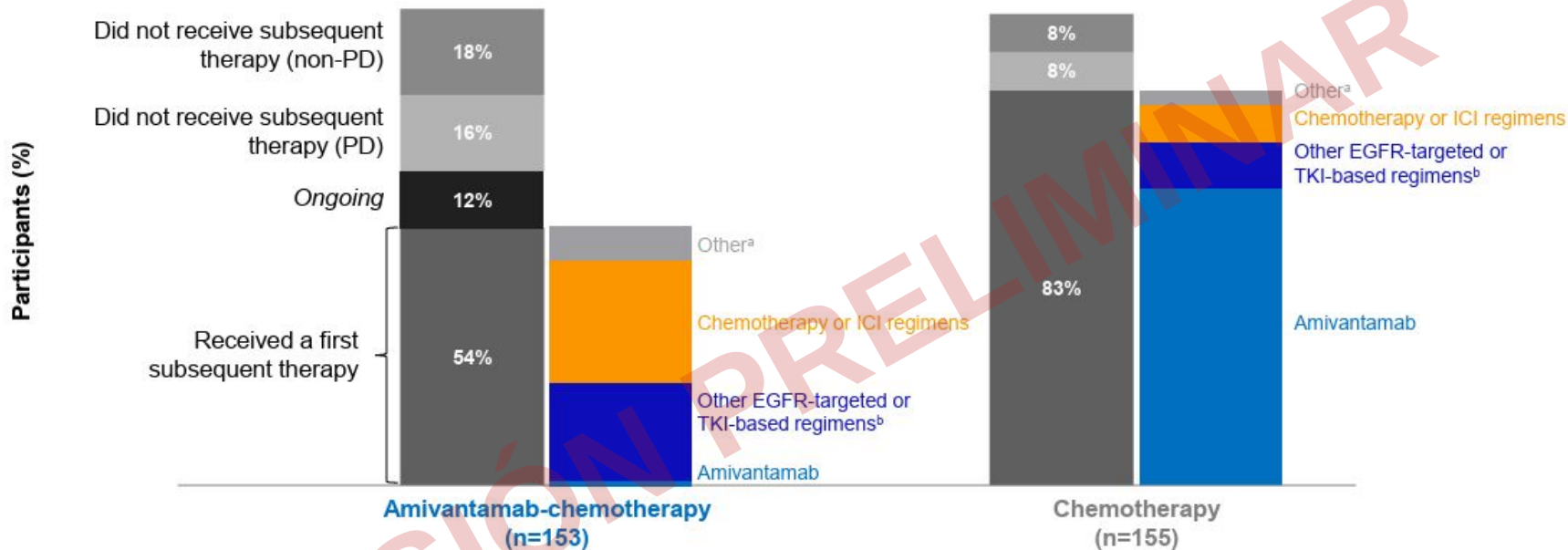
Resultados: SG final ajustada por “crossover”

Mediana de seguimiento: 48,6 meses.



Fuente: Kim C, et al.
PAPILLON: Final Overall
Survival. WCLC 2026.

First Subsequent Therapy

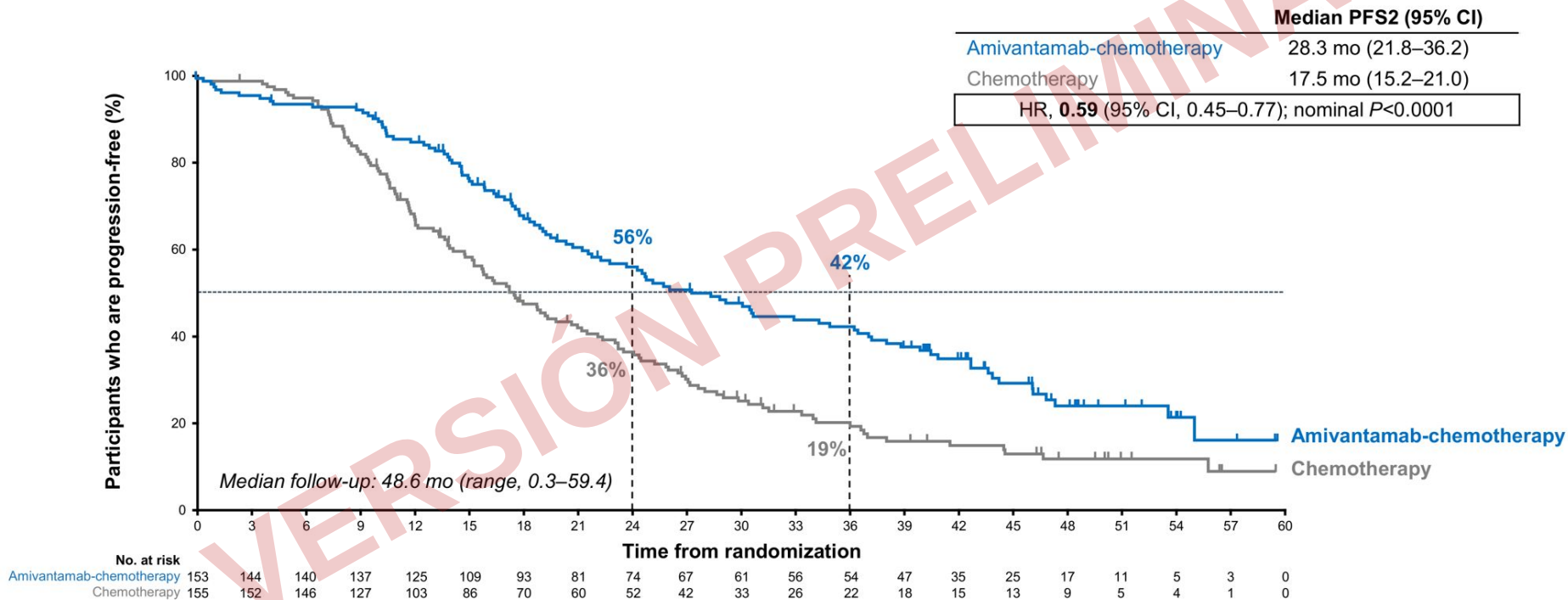


- The crossover design for the chemotherapy arm and lack of active 2L therapies available at the time of this trial likely contributed to differences in rates between arms

Note: Totals may not sum to 100 due to rounding. 83 participants from the amivantamab-chemotherapy arm received a subsequent therapy (Amivantamab: n=2; Other EGFR-targeted or TKI-based regimens: n=31; Chemotherapy or ICI regimens: n=39; Other: n=11); 129 participants in the chemotherapy arm received a subsequent therapy (Amivantamab: n=97; Other EGFR-targeted or TKI-based regimens: n=15; Chemotherapy or ICI regimens: n=13; Other: n=4). ^aOther therapy included antineoplastic agents, bevacizumab, cantharidin, investigational agents, other protein kinase inhibitors, and SKB 264. ^bEGFR-targeted or TKI-based regimens included afatinib, firmonertinib, mobocertinib, ORIC 114, osimertinib, sunvozertinib, zipalertinib, and EGFR TKI combination regimens. TKI in combination with chemotherapy, immunotherapy, or VEGF inhibitor therapies were only counted in the TKI-based regimen category.

2L, second-line; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD, progressive disease.

Resultado: SLP desde la aleatorización hasta el segundo evento de progresión

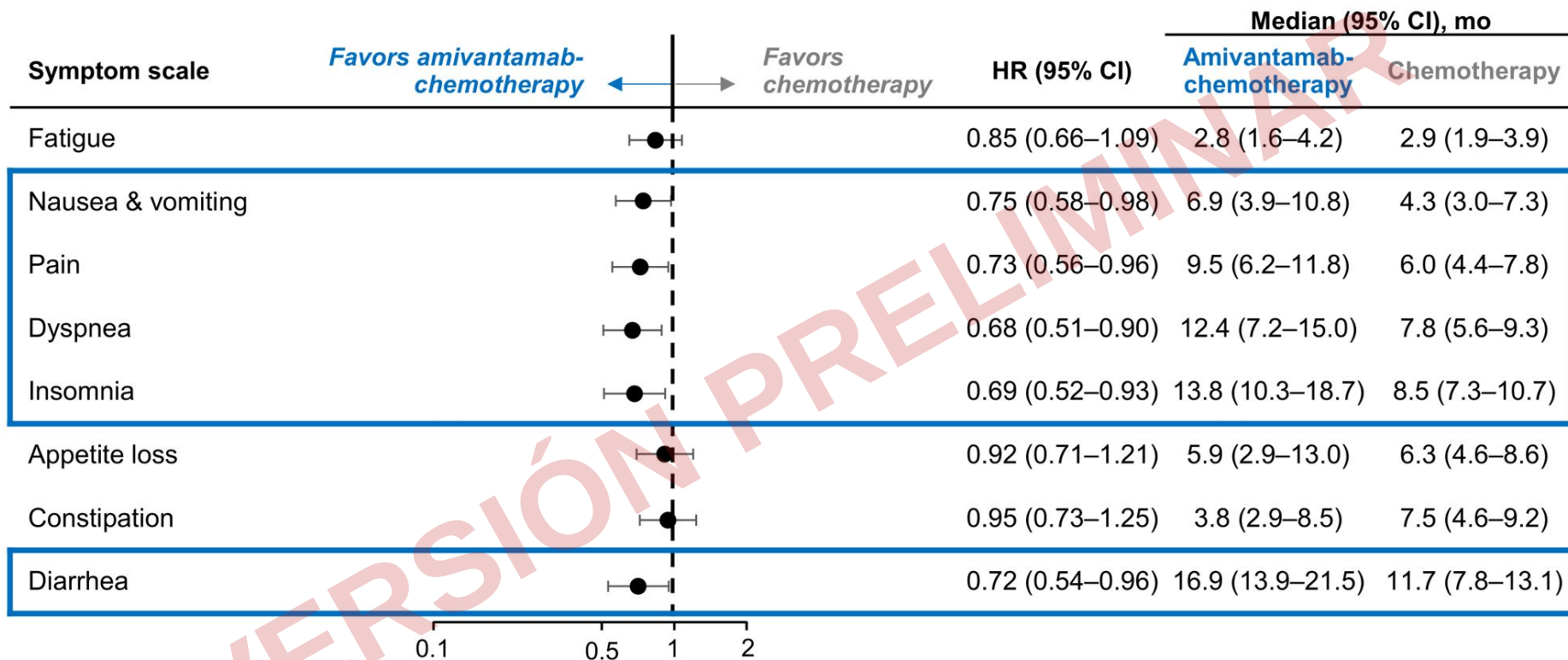


Efectos adversos

Most common AEs of any cause by preferred term (≥30%), n (%)	Amivantamab-chemotherapy (n=151)		Chemotherapy (n=155)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Associated with EGFR inhibition				
Paronychia	91 (60)	15 (10)	0	0
Rash	88 (58)	22 (15)	13 (8)	0
Dermatitis acneiform	47 (31)	9 (6)	5 (3)	0
Associated with MET inhibition				
Hypoalbuminemia	70 (46)	8 (5)	15 (10)	0
Peripheral edema	52 (34)	4 (3)	18 (12)	0
Other				
Neutropenia	91 (60)	52 (34)	71 (46)	35 (23)
Anemia	80 (53)	19 (13)	87 (56)	20 (13)
Infusion-related reaction	66 (44)	2 (1)	2 (1)	0
Constipation	61 (40)	0	51 (33)	1 (1)
Nausea	60 (40)	2 (1)	67 (43)	0
Decreased appetite	60 (40)	5 (3)	46 (30)	2 (1)
Leukopenia	57 (38)	17 (11)	50 (32)	5 (3)
Thrombocytopenia	57 (38)	15 (10)	46 (30)	16 (10)
Alanine aminotransferase increased	56 (37)	9 (6)	57 (37)	2 (1)
Aspartate aminotransferase increased	54 (36)	3 (2)	53 (34)	1 (1)

Fuente: Kim C, et al.
PAPILLON: Final Overall
Survival. WCLC 2026.

Time to deterioration by EORTC QLQ-C30 symptom scales



La QT+ amivantamab prolongó el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas en comparación con la QT sola.

Fuente: Kim C, et al.
PAPILLON: Final Overall
Survival. WCLC 2026.

Conclusiones de los autores

Con un seguimiento medio de >4 años, la quimioterapia con amivantamab de primera línea demostró la mayor supervivencia global media hasta la fecha después de ajustar por el cruce sustancial en el protocolo a amivantamab en el brazo de quimioterapia.

El perfil de seguridad de la quimioterapia con amivantamab intravenoso fue consistente con reportes previos.

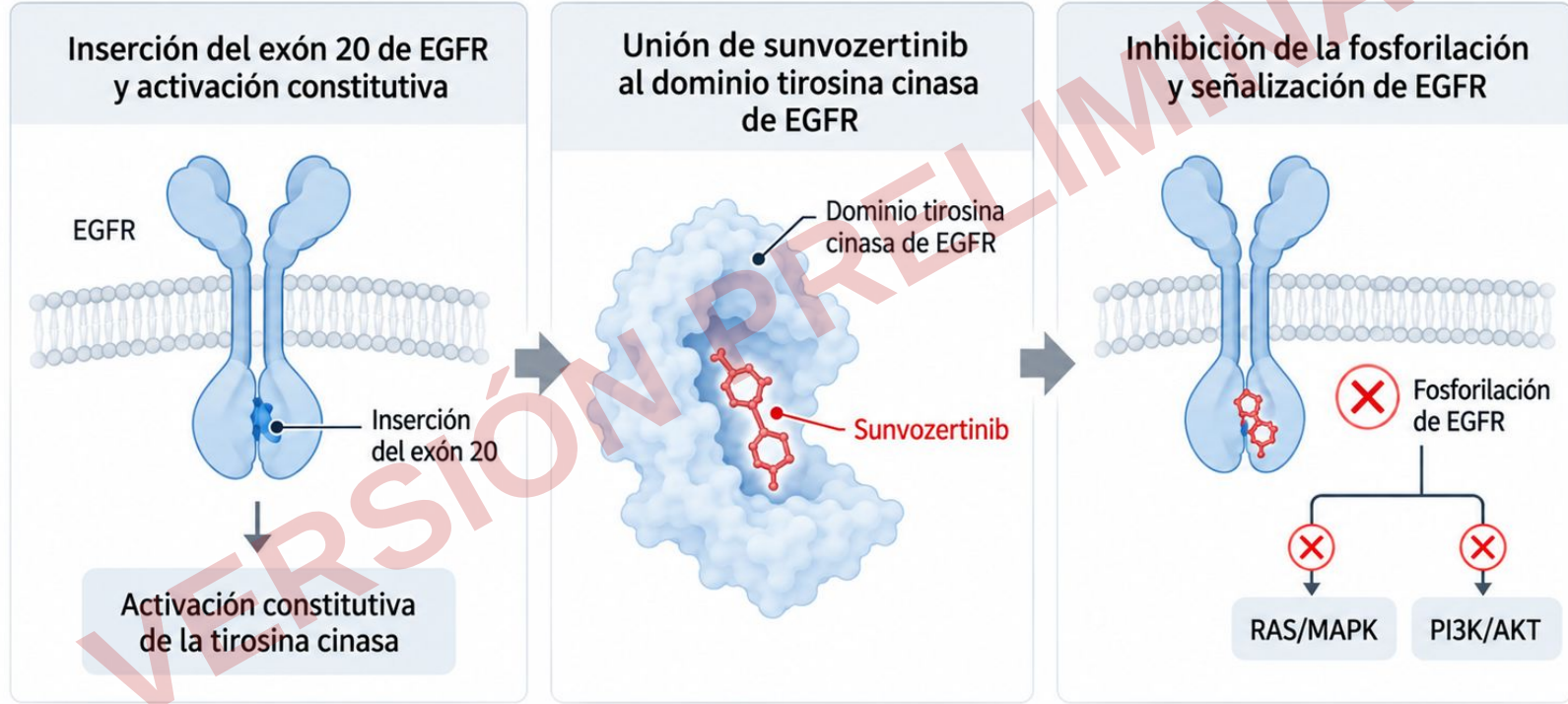
ORIGINAL ARTICLE

First-Line Sunvozertinib in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations

Caicun Zhou,¹ L. Greillier,² G. Liu,³ T. John,⁴ L. Xing,⁵ D. Kowalski,⁶
R.M. Memmott,⁷ O. Yazici,⁸ M. Sun,⁹ C.A. Shu,¹⁰ E. Pons-Tostivint,¹¹ Y. Fan,¹²
G. Fernandez-Hinojal,¹³ E. Shum,¹⁴ M. Wang,¹⁵ F. Bertolini,¹⁶ D.R. Camidge,¹⁷
Chengzhi Zhou,¹⁸ L. Doucet,¹⁹ Q. Hong,²⁰ J. Fang,²¹ D. Huang,²² B. Jin,²³ Y. Yu,²⁴
L. Antonuzzo,²⁵ D. Moro-Sibilot,²⁶ J. Bennouna,²⁷ G. de Castro, Jr.,²⁸ L. Zheng,²⁹
and J.V. Heymach,³⁰ for the WU-KONG28 Investigators*

Ensayo Fase III, aleatorizado,
multicéntrico

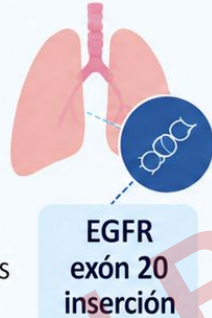
Mecanismo de acción



Diseño estudio WU-KONG 28

Criterios de inclusión

- CPNM avanzado no escamoso con inserción del exón 20 de EGFR
- ≥ 18 años, ECOG 0 o 1
- Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada
- Se permitieron metástasis cerebrales estables tras tratamiento local



R
1:1

N=324



Sunvozertinib n=163

300 mg por vía oral, una vez al día
(ciclos de 28 días)



Quimioterapia n=161

Carboplatino + pemetrexed

Carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de mantenimiento con pemetrexed hasta progresión o toxicidad

Objetivo primario

- Supervivencia libre de progresión (SLP)
(evaluada por BICR)

Objetivos secundarios clave

- Supervivencia global (SG)
- Respuesta objetiva (ORR)
- Duración de la respuesta (DoR)
- Cambio en el tamaño tumoral
- Seguridad

Estratificación

- Región geográfica
(Asia vs. no Asia)
- Inserción del exón 20 de EGFR
(near-loop vs. far-loop vs. otras)
- Metástasis cerebrales
(sí vs. no)

Características de la población

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Sunvozertinib (N = 163)	Chemotherapy (N = 161)
Age		
Median (range) — yr	62 (27–87)	62 (28–85)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	89 (54.6)	93 (57.8)
≥65 yr	74 (45.4)	68 (42.2)
Sex — no. (%)		
Male	76 (46.6)	56 (34.8)
Female	87 (53.4)	105 (65.2)
Race — no. (%)†		
Asian	102 (62.6)	102 (63.4)
Non-Asian	61 (37.4)	59 (36.6)
Geographic region — no. (%)		
North America or European Union‡	50 (30.7)	52 (32.3)
Other§	113 (69.3)	109 (67.7)
History of smoking — no. (%)		
Yes	62 (38)	54 (33.5)
No	101 (62)	107 (66.5)
ECOG performance-status score — no. (%)¶		
0	46 (28.2)	43 (26.7)
≥1	117 (71.8)	118 (73.3)
Baseline brain metastasis — no. (%)		
Yes	21 (12.9)	20 (12.4)
No	142 (87.1)	141 (87.6)
Number of organs involved — no. (%)		
1 to 3	92 (56.4)	106 (65.8)
>3	71 (43.6)	55 (34.2)
EGFR exon 20 insertion subtype — no. (%)		
769_ASV	51 (31.3)	52 (32.3)
770_SVD	21 (12.9)	32 (19.9)
Other	83 (50.9)	69 (42.9)
Unknown	8 (4.9)	8 (5.0)
EGFR exon 20 insertion region — no. (%)		
Near loop	111 (68.1)	109 (67.7)
Far loop	41 (25.2)	43 (26.7)
C-helix	3 (1.8)	1 (0.6)
Unknown	8 (4.9)	8 (5.0)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma subtype	160 (98.2)	158 (98.1)
Other	3 (1.8)	3 (1.9)

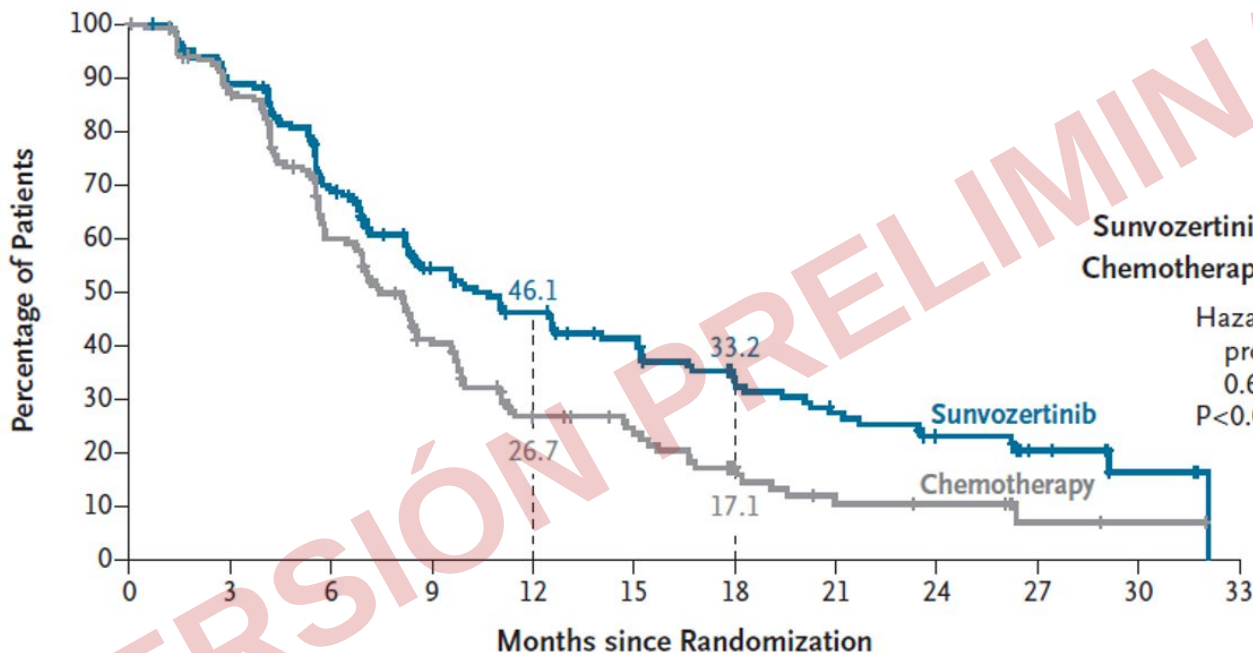
Fuente: Zhou C, et al. N Engl J Med. 2026;395:765–775.

Resultados: SLP

Mediana de seguimiento:

24 meses Sunvozertinib

18 meses QT



No. at Risk

Sunvozertinib	163	143	108	74	60	48	34	26	18	9	3	0
Chemotherapy	161	128	84	51	28	22	14	7	6	2	1	0

Criterios valoración de eficacia

Table 2. Key Efficacy End Points.*

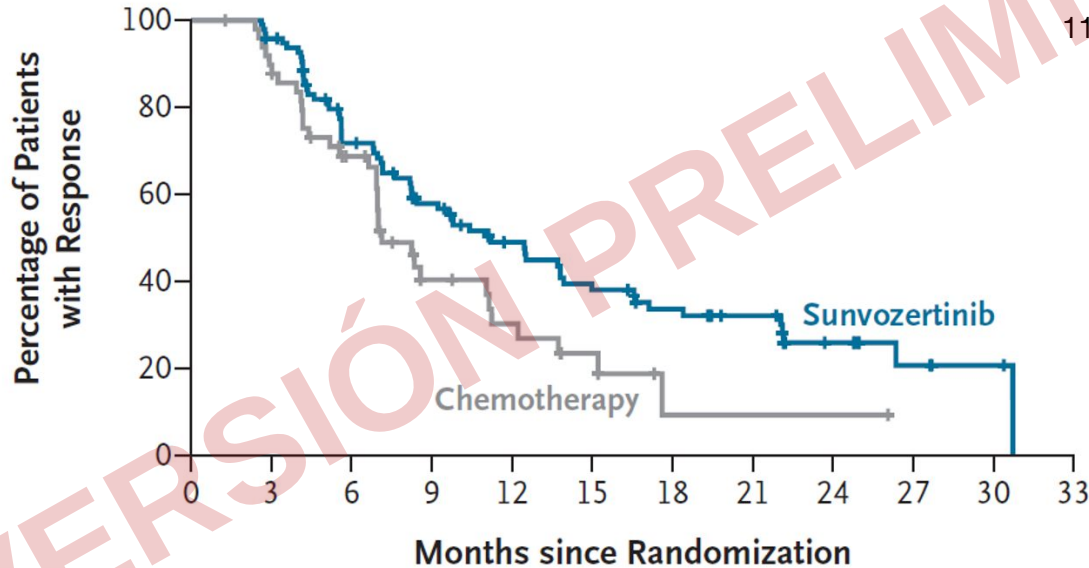
End Point	Sunvozertinib (N= 163)	Chemotherapy (N= 161)	Treatment Effect (95% CI)†	P Value
Progression-free survival‡				
Median (95% CI) — mo	10.3 (8.3–14.0)	7.5 (6.7–8.5)	0.65 (0.50–0.85)	<0.001
Percentage of patients (95% CI)				
At 12 mo	46.1 (37.9–53.9)	26.7 (19.3–34.6)	NA	NA
At 18 mo	33.2 (25.3–41.3)	17.1 (10.7–24.7)	NA	NA
At 24 mo	23.0 (15.8–31.0)	10.3 (5.1–17.6)	NA	NA
Objective response‡				
Percentage of patients (95% CI)	58.9 (50.9–66.5)	31.1 (24.0–38.8)	3.2 (2.0–5.0)	NA
Duration of response				
Median (95% CI) — mo	11.2 (8.2–13.9)	7.1 (6.9–11.1)	NA	NA
Overall survival				
Median (95% CI) — mo	29.8 (21.8–NE)	28.8 (20.7–NE)	0.99 (0.70–1.40)	0.48
Percentage of patients (95% CI)				
At 18 mo	65.5 (56.9–72.9)	67.2 (58.4–74.5)	NA	NA
At 24 mo	57.4 (48.3–65.4)	56.2 (46.9–64.5)	NA	NA
At 30 mo	50.0 (39.4–59.6)	49.1 (39.4–58.1)	NA	NA

Sunvozertinib mejoró de forma significativa SLP , prolongó duración de respuesta y casi duplica tasa de respuesta objetiva frente a la QT.

Fuente: Zhou C, et al. N Engl J Med. 2026;395:765–775.

Duración de respuesta

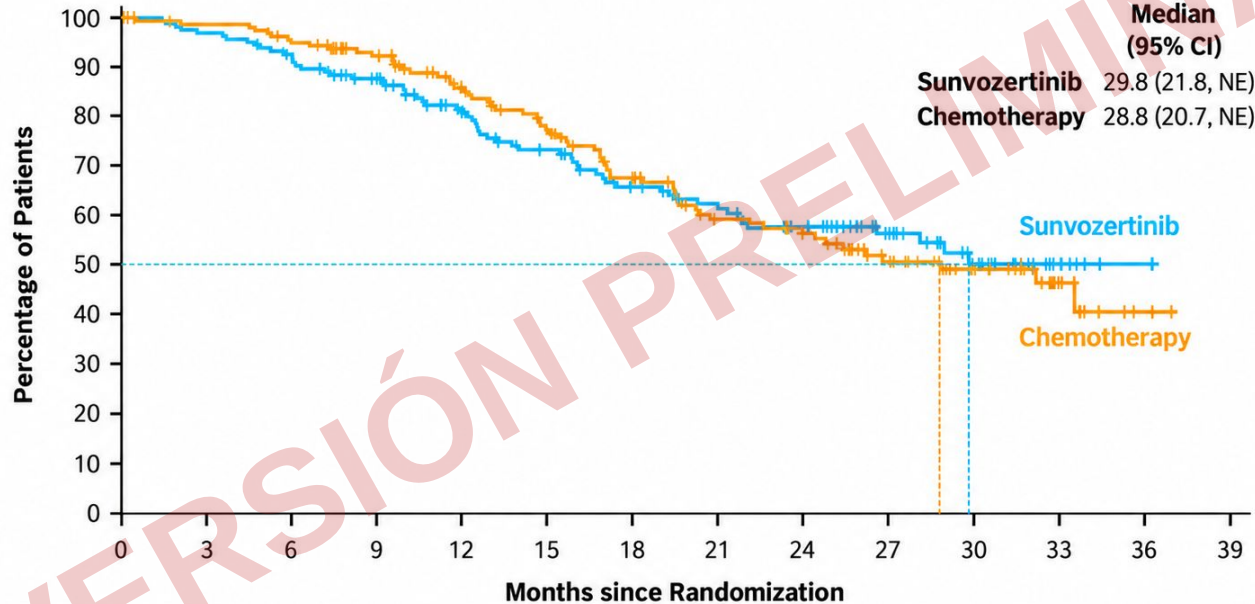
C Duration of Response



No. at Risk

Sunvozertinib	96	91	64	48	36	28	22	17	9	4	2	0
Chemotherapy	50	44	29	13	9	5	1	1	1	0	0	0

SG interina



Number At Risk:

Sunvozertinib	163	158	149	132	108	92	76	67	60	40	21	8	2	0
Chemotherapy	161	154	147	134	113	97	79	62	55	40	24	10	2	0

Efectos adversos

Event	Sunvozertinib (N=163)		Chemotherapy (N=150)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	163 (100.0)	123 (75.5)	149 (99.3)	85 (56.7)
Any treatment-related adverse event	163 (100.0)	100 (61.3)	146 (97.3)	74 (49.3)
Any serious adverse event	74 (45.4)	NA	40 (26.7)	NA
Any treatment-related serious adverse event	30 (18.4)	NA	19 (12.7)	NA
Any adverse event leading to drug interruption	95 (58.3)	NA	56 (37.3)	NA
Any treatment-related adverse event leading to drug interruption	74 (45.4)	NA	41 (27.3)	NA
Any adverse event leading to dose reduction	68 (41.7)	NA	40 (26.7)	NA
Any treatment-related adverse event leading to dose reduction	66 (40.5)	NA	36 (24.0)	NA
Any adverse event leading to drug discontinuation	19 (11.7)	NA	18 (12.0)	NA
Any treatment-related adverse event leading to drug discontinuation	12 (7.4)	NA	17 (11.3)	NA
Any adverse event with fatal outcome	7 (4.3)	NA	2 (1.3)	NA
Any treatment-related adverse event with fatal outcome	0	NA	1 (0.7)	NA
Adverse events that emerged during treatment and were reported in ≥20% of patients in either group				

Event	Sunvozertinib (N=163)		Chemotherapy (N=150)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Diarrhea	142 (87.1)	23 (14.1)	25 (16.7)	0
Serum creatine kinase increased	95 (58.3)	34 (20.9)	6 (4.0)	1 (0.7)
Anemia	93 (57.1)	15 (9.2)	94 (62.7)	17 (11.3)
Rash	86 (52.8)	1 (0.6)	10 (6.7)	0
Paronychia	79 (48.5)	6 (3.7)	1 (0.7)	0
Weight decreased	71 (43.6)	6 (3.7)	17 (11.3)	1 (0.7)
Decreased appetite	63 (38.7)	3 (1.8)	42 (28.0)	2 (1.3)
Serum creatinine increased	55 (33.7)	1 (0.6)	14 (9.3)	0
Nausea	46 (28.2)	3 (1.8)	69 (46.0)	2 (1.3)
Vomiting	46 (28.2)	3 (1.8)	36 (24.0)	3 (2.0)
Hypokalemia	41 (25.2)	6 (3.7)	11 (7.3)	1 (0.7)
Amylase increased	38 (23.3)	2 (1.2)	17 (11.3)	0
Lipase increased	38 (23.3)	9 (5.5)	11 (7.3)	2 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	36 (22.1)	4 (2.5)	56 (37.3)	1 (0.7)
Mouth ulceration	33 (20.2)	2 (1.2)	5 (3.3)	0
Alanine aminotransferase increased	29 (17.8)	3 (1.8)	52 (34.7)	2 (1.3)
Fatigue	25 (15.3)	2 (1.2)	30 (20.0)	4 (2.7)
Neutrophil count decreased	24 (14.7)	4 (2.5)	68 (45.3)	28 (18.7)
White-cell count decreased	20 (12.3)	1 (0.6)	59 (39.3)	10 (6.7)
Constipation	18 (11.0)	1 (0.6)	38 (25.3)	0
Platelet count decreased	15 (9.2)	4 (2.5)	33 (22.0)	10 (6.7)

Fuente: Zhou C, et al. N Engl J Med. 2026;395:765–775.

Conclusiones de los autores

Sunvozertinib mejoró significativamente la SLP frente a quimioterapia como tratamiento de primera línea en CPNM avanzado con inserciones del exón 20 de EGFR.

Mostró mayor actividad antitumoral, con una tasa de respuesta objetiva superior y una duración de respuesta más prolongada que la quimioterapia.

El perfil de seguridad fue consistente con lo conocido para sunvozertinib, aunque los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron más frecuentes; los datos de sobrevida global aún eran inmaduros y podrían estar condicionados por el crossover.

IASLC



2026 World Conference
on Lung Cancer

SEPTEMBER 12 – 15, 2026 | SEOUL, REPUBLIC OF KOREA

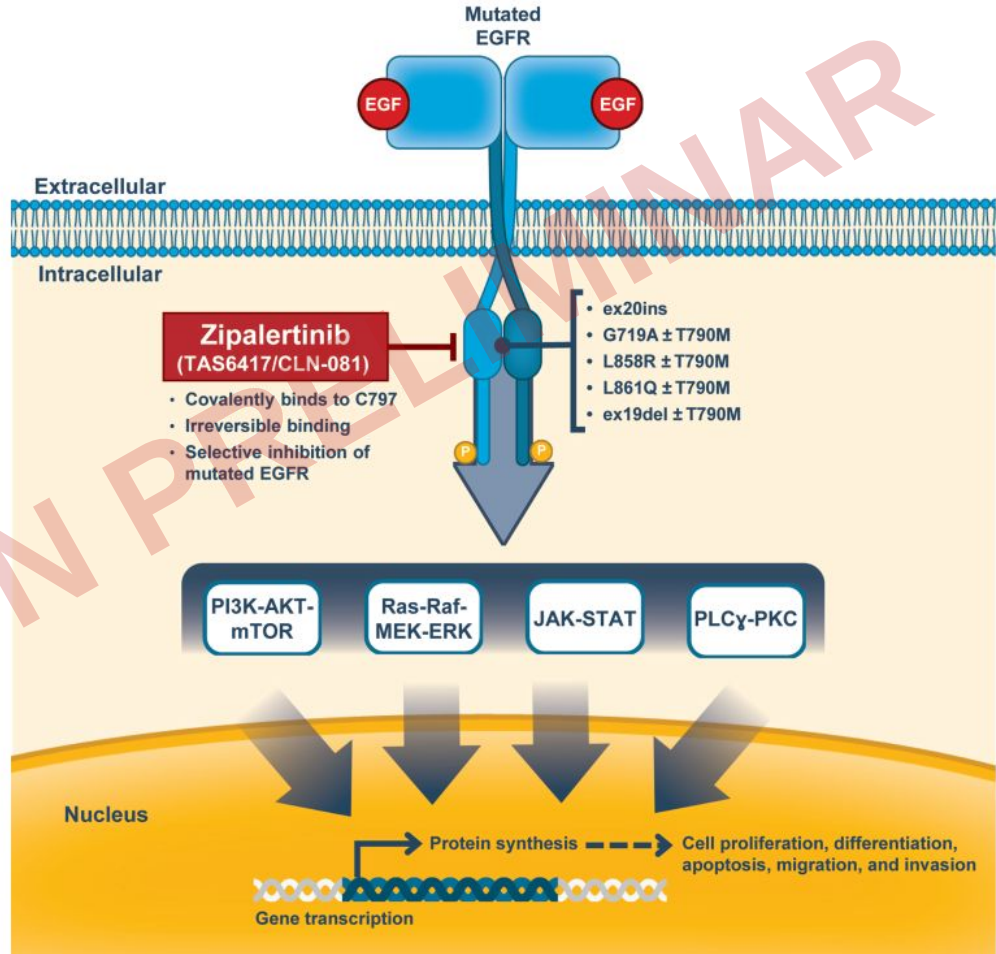
Zipalertinib Plus Chemotherapy for 1st Line mNSCLC With *EGFR* Exon 20 Insertions: Results From the Phase 3 Trial (REZILIENT 3)

Daniel SW Tan, P. Danchaivijitr, Y. Shinno, C. Ho, J. Zugazagoitia, T. Inoue, G-W. Lee, A.J. de Langen, A. Sezer,

A. Pender, C. Doms, F. Cappuzzo, Y. Fujiwara, Y. Rungludvatana, A.C. Gelatti, S. Novello, K. Stencel, N. Reguart, J. Alatorre-Alexander, G.G-Y. Lai, N. Girard, C. Schulz, Y. Elamin, M. Nishio, H. Yu, B. Besse, Y. He, R. Sopariwala, M. Liu, V. Wacheck, F. Benedetti, J. Heymach

ZIPALERTINIB

- ITK oral
- Se une de forma covalente e irreversible
- Inhibe selectivamente el EGFR mutado
- Actividad frente a inserciones del exón 20 y también frente a mutaciones clásicas (deleción del exón 19, L858R), atípicas (G719X, L861Q, S768I) y T790M.
- Bloquea la autofosforilación del receptor y la activación de las vías de señalización intracelular PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-ERK, JAK-STAT y PLCγ-PKC, que promueven la proliferación, la supervivencia, la migración y la invasión tumoral.



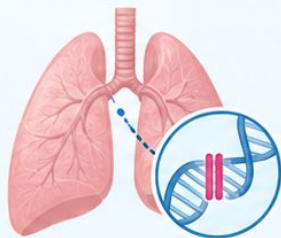
REZILIENT3 · Diseño del estudio

Fase III global, aleatorizado y abierto · Protocolo publicado en 2025

Parte A · Fase inicial de seguridad: 6–12 pacientes; zipalertinib 100 mg cada 12 h + quimioterapia para confirmar tolerabilidad.

Población de estudio

- ≥ 18 años
- CPNCP no escamoso, localmente avanzado o metastásico
- Inserción en el exón 20 de EGFR
- ECOG 0–1
- Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada
- Enfermedad medible (RECIST 1.1)



R
1:1

N $\approx$ 260
previstos

Zipalertinib + quimioterapia



Zipalertinib 100 mg VO cada 12 h
Pemetrexed + carboplatino o cisplatino

Quimioterapia



Pemetrexed + carboplatino o cisplatino

Objetivo primario (parte B)

- SLP por revisión central independiente ciega (BICR), según RECIST 1.1

Objetivos secundarios

- Supervivencia global
- SLP por investigador; respuesta y duración
- Eficacia intracraneal
- Seguridad y farmacocinética
- Resultados reportados por pacientes

Estratificación

- ECOG: 0 vs 1
- Metástasis cerebrales: sí vs no
- Región: Asia vs resto del mundo



Quimioterapia en ambos brazos

- Ciclos de 21 días
- Pemetrexed 500 mg/m² IV, día 1
- Carboplatino AUC 5 o cisplatino 75 mg/m² IV, día 1
- Platino: 4 ciclos; continuación con pemetrexed
- Hasta progresión o toxicidad inaceptable

Cruce a zipalertinib

- Permitido desde el brazo control tras progresión confirmada por BICR, a criterio del investigador.

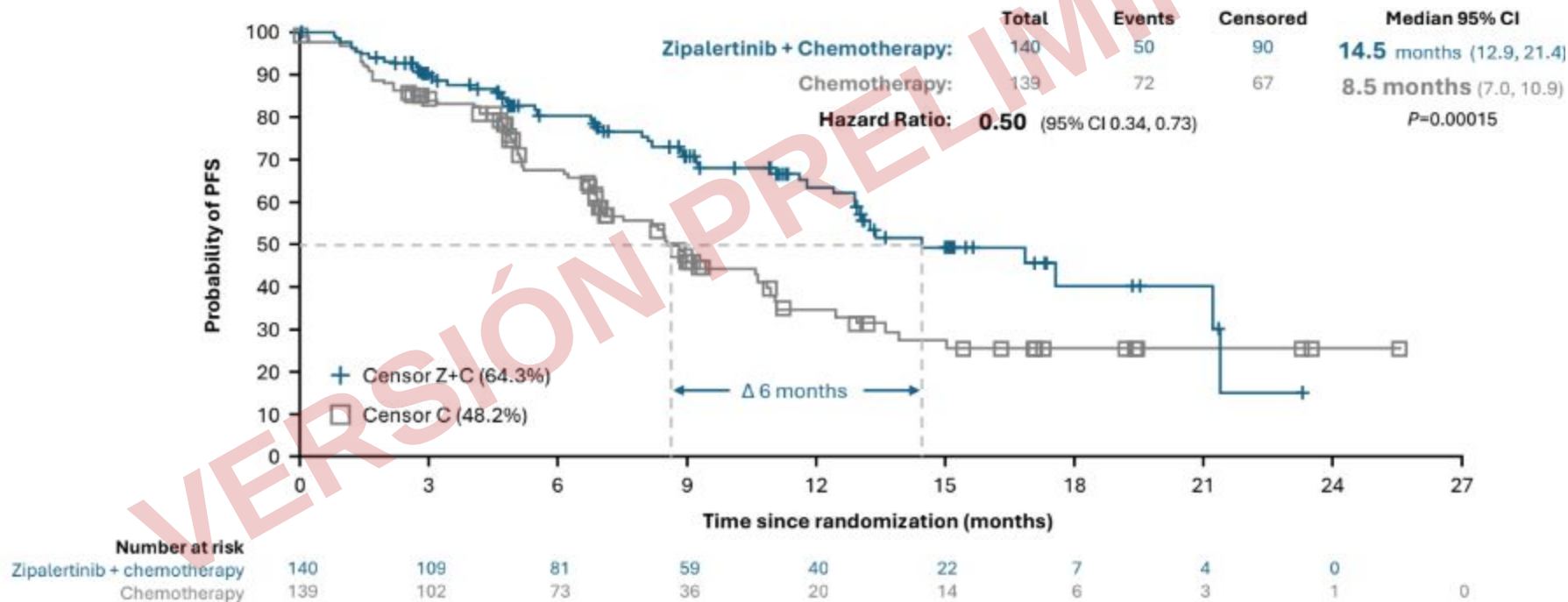
Plan estadístico

- 162 eventos de SLP; análisis interino $\approx$ 122
- HR objetivo 0,60 · Potencia 90% · α bilateral 0,05

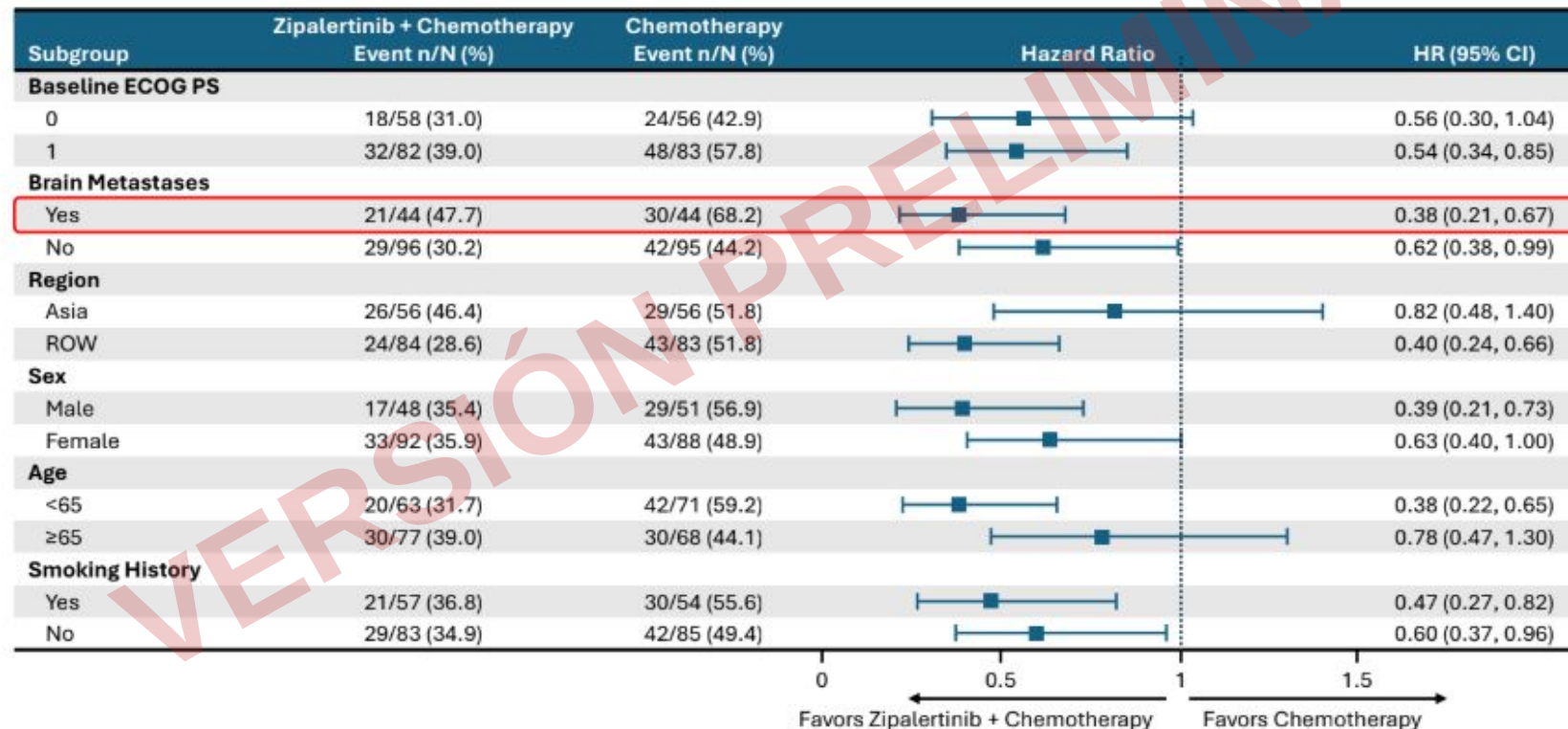
REZILIENT 3: Baseline Characteristics

Characteristics	Zipalertinib + Chemotherapy (n=140)	Chemotherapy (n=139)
Median Age (min–max)	66.5 (30–89)	64.0 (27–82)
Female , n (%)	92 (65.7)	88 (63.3)
Never Smoker	83 (59.3)	85 (61.2)
Region per IVRS, n (%)		
Asia	56 (40.0)	56 (40.3)
Rest of world	84 (60.0)	83 (59.7)
ECOG PS , n (%)		
0/1	58 (41.4)/82 (58.5)	56 (40.3)/83 (57.6)
Histology , n (%)		
Adenocarcinoma	136 (97.1)	135 (97.1)
Other/non-squamous	4 (2.9)	4 (2.9)
Baseline Brain Metastasis , n (%)	44 (31.4)	44 (31.7)

REZILIENT 3: Primary Endpoint PFS by BICR



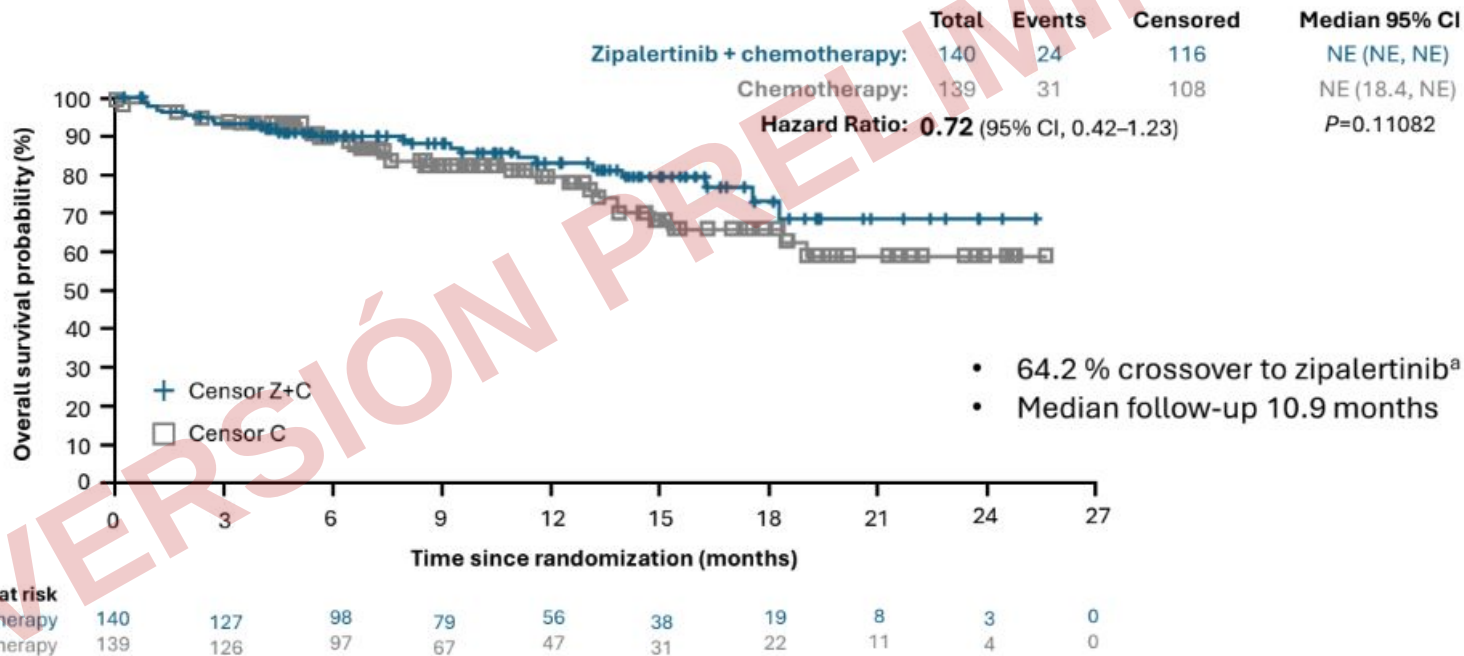
REZILIENT 3: BICR PFS by Subgroups



REZILIENT 3: Tumor Response by BICR

Response (RECIST v1.1)	Zipalertinib + Chemotherapy (n=140)	Chemotherapy (n=139)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	9 (6.4)	3 (2.2)
Partial response	82 (58.6)	53 (38.1)
Stable disease	29 (20.7)	55 (39.6)
Progressive disease	4 (2.9)	12 (8.6)
Objective Response Rate, % (95% CI)	65.0 (56.49, 72.86)^a	40.3 (32.06, 48.94)
Disease Control Rate, % (95% CI)	89.3 (82.94, 93.88)	81.3 (73.81, 87.40)
Duration of Response	Zipalertinib + Chemotherapy (n=91)	Chemotherapy (n=56)
Duration of Response, median in months (95% CI)	14.2 (10.51, NE)	9.9 (6.80, NE)
Time to Response, median in months	1.4	2.6

REZILIENT 3: Overall Survival



^aBased on 53 patients with progressive disease, of whom 34 crossed over.

REZILIENT 3: Safety Summary

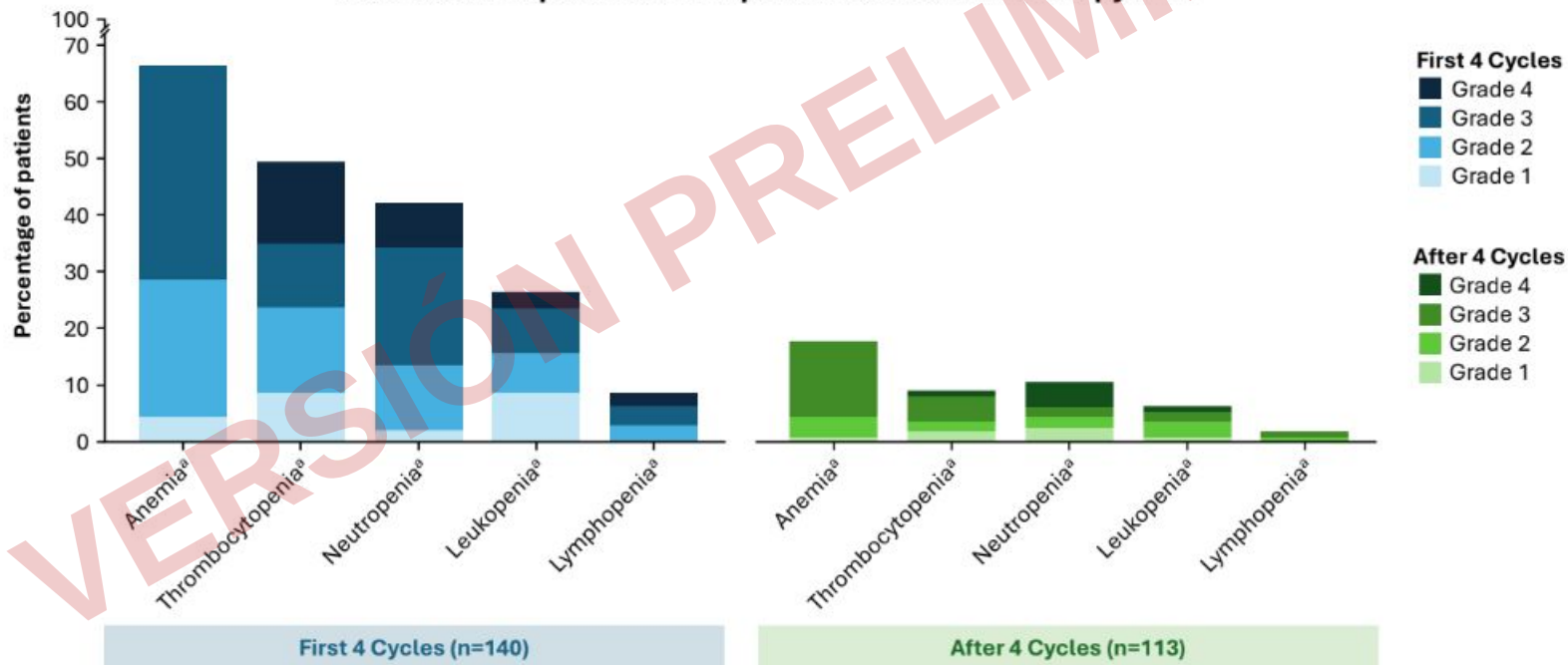
	Zipalertinib + Chemotherapy (n=140), n (%)			Chemotherapy (n=136), n (%)	
Treatment-Related Adverse Events	138 (98.6)			120 (88.2)	
Grade ≥3 treatment-related adverse events	113 (80.7)			55 (40.4)	
Serious Adverse Events	71 (50.7)			45 (33.1)	
Treatment-related serious adverse events	53 (37.9)			17 (12.5)	
	Zipalertinib	Pemetrexed	Carbo/ cisplatin	Pemetrexed	Carbo/ cisplatin
AE Leading to Treatment Interruption	116 (82.9)	104 (74.3)	70 (50)	60 (44.1)	40 (29.4)
AE Leading to Dose Reductions	61 (43.6)	68 (48.6)	46 (32.9)	29 (21.3)	21 (15.4)
AE Leading to Drug Discontinuation^a	24 (17.1)	44 (31.4)	22 (15.7)	16 (11.8)	7 (5.1)
Adverse Events With Outcome of Death^b		13 (9.3)		4 (2.9)	
TRAЕ with outcome of death		3 (2.1)		0	
Sepsis/septic shock		3 (2.1)		0	
Chemotherapy Administration					
Platinum choice: Carboplatin/cisplatin		138/4 ^c		123/14 ^c	
Pemetrexed number of cycles (median , range)		7 (1-35)		8 (1-36)	

REZILIENT 3: Summary of Adverse Events

Adverse Event in $\geq 25\%$ ^a , %	Zipalertinib + Chemotherapy (n=140)		Chemotherapy (n=136)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Anemia ^a	80.7	48.6	50.0	12.5
Neutropenia ^b	50.7	33.6	40.4	22.1
Thrombocytopenia ^c	56.4	30.0	19.9	8.1
Rash	45.7	10.7	6.6	0
Nausea	44.3	3.6	41.9	0.7
Constipation	32.1	0	30.9	0
Paronychia	31.4	1.4	0	0
Stomatitis	28.6	5.0	7.4	0.7
Diarrhea	27.1	1.4	8.8	0
Pneumonitis ^d	5.7	2.1	2.2	1.5

REZILIENT 3: Cytopenias Observed With Combination

All-Treated Population for Zipalertinib + Chemotherapy arm



Conclusiones de los autores

- REZILIENT-3 alcanzó su objetivo primario: zipalertinib más quimioterapia demostró una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la quimioterapia sola.
- La mediana de SLP aumentó **6 meses: 14,5 frente a 8,5 meses** (HR 0,5; $p = 0,00015$).
- La tasa de respuesta objetiva fue mayor (**65% frente a 40,3%**; $p < 0,0001$), con una mayor duración de la respuesta (**14,2 frente a 9,9 meses**).
- Aunque la combinación produjo más eventos adversos de grado 3, estos estuvieron relacionados principalmente con citopenias y sus complicaciones. Se observaron especialmente durante los primeros cuatro ciclos, en combinación con el doblete de quimioterapia con platino. Se destacan la selección de pacientes, los ajustes de dosis y las medidas de soporte.
- Zipalertinib combinado con quimioterapia basada en platino constituye una nueva opción de alta eficacia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico con inserciones en el exón 20 de EGFR

Propuesta de redacción

MUTACIONES EN EXON 20

AMIVANTAMAB

El estudio PAPILLON, fase III, Internacional, aleatorizado, evaluó el uso de amivantamab en 1ra línea en pacientes con CPNCP avanzado con inserciones del exón 20 del EGFR. Los pacientes se 127 aleatorizaron 1:1 a recibir quimioterapia (carboplatino-pemetrexed) o quimioterapia + amivantamab en ciclos de 21 días. El amivantamab se administró a dosis fija de 1400 mg (1750 mg para pacientes con ≥ 80 kg) semanalmente durante las primeras 4 semanas y luego a dosis de 1750 o 2100 mg a partir de la semana 7, cada 3 semanas hasta progresión o intolerancia. El objetivo primario del estudio era la SLP evaluada por un comité central independiente. Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, la mSLP fue de 11,4 meses en el grupo de quimioterapia con amivantamab y de 6,7 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0.40; 95% IC, 0.30 to 0.53; $P < 0.001$). Con una tasa de SLP a 18 meses de 31 % para la combinación vs 3% para la quimioterapia. En cuanto a TRO fue de 73 vs 47% a favor de la combinación de quimioterapia + amivantamab. Los efectos adversos G3 o más fueron de 75% en el grupo de amivantamab y QT vs el 54% para QT sola. Los efectos adversos para quimioterapia fueron los esperados, mientras que el agregado de amivantamab aumentó un 10% la neutropenia grado 3 o mayor, y como efectos propios del tratamiento la paroniquia (7%), rash (11%) hipoalbuminemia (4%), e hipokalemia (9%). ~~Los datos de SG al momento de la publicación se encuentran inmaduros (N Engl J Med 2023;389:2039-2051).~~

Recientemente, durante el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón 2026, se presentaron los resultados finales de sobrevida global de este estudio. Con una mediana de seguimiento de 48,6 meses, en la población por intención de tratar, la mediana de supervivencia global fue de 34,3 meses con amivantamab + quimioterapia frente a 27,9 meses con quimioterapia, sin alcanzar significancia estadística (HR 0,87; IC 95% 0,66–1,14; $p=0,307$), probablemente por el elevado crossover a amivantamab en segunda línea (76% de los pacientes que progresaron en el brazo control) . Se observó un beneficio en la SLP2, con una mediana de 28,3 meses frente a 17,5 meses en los grupos de amivantamab + quimioterapia y quimioterapia, respectivamente (HR 0.59 95% IC 0.45-0.77). Estos resultados aún no se encuentran publicados (Kim C et al. PAPILLON: Final Overall Survival. WCLC 2026).

Propuesta de redacción

SUNVOZERTINIB

En el contexto de tratamiento de primera línea para pacientes con inserción del exón 20 fue evaluado también el sunvozertinib fármaco diseñado específicamente para actuar sobre las inserciones del exón 20 de EGFR y con actividad antitumoral frente a un amplio espectro de subtipos de inserciones. Este fármaco fue evaluado en el estudio fase 3, WU-KONG 28 que randomizó 1:1 un total de 324 pacientes a recibir sunvozertinib 300mg v.o/día vs quimioterapia basada en carboplatino-pemetrexed. Es de destacar que se permitió el crossover al grupo de sunvozertinib tras la confirmación de progresión de la enfermedad. Con un seguimiento mediano de 24 meses en el grupo de sunvozertinib y 18 meses en el grupo de quimioterapia, se demostró un beneficio significativo en su objetivo primario, la SLP, con una mediana de 10,3 meses para el grupo de tratamiento vs. 7,5 meses en el grupo control (HR 0,65; IC 95% 0,50–0,85; $p < 0,001$) y una SLP a los 12 meses de 46,1% vs 26,7% respectivamente. También se demostró una mejora en la TRO 58,9% vs 31,1%. Los datos de sobrevida global estaban inmaduros al momento del análisis. Este beneficio fue a expensas de una mayor toxicidad con eventos adversos de grado ≥ 3 en el 75,5% de los pacientes del grupo de sunvozertinib frente a 56,7% del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes con sunvozertinib fueron el aumento de los niveles séricos de creatina-cinasa, la diarrea y la anemia. No se produjeron muertes atribuidas a eventos adversos considerados por los investigadores como relacionados con sunvozertinib. (N Engl J Med 2026;395:765-75)

Propuesta de redacción

ZIPALERTINIB

En el contexto del tratamiento de primera línea para pacientes con inserciones en el exón 20 de EGFR, se evaluó también el zipalertinib, un inhibidor de tirosina quinasa oral e irreversible, con alta selectividad por estas alteraciones frente al EGFR no mutado. El estudio REZILIENT3, fase III, internacional, abierto y aleatorizado, comparó quimioterapia basada en pemetrexed y platino (carboplatino o cisplatino) con o sin zipalertinib 100 mg v.o c/12h, en pacientes con CPNCP no escamoso metastásico, ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. El platino se administró durante cuatro ciclos, continuando posteriormente con pemetrexed con o sin zipalertinib hasta progresión o intolerancia. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales estables no tratadas menores a 2 cm. Se randomizaron 1:1 279 pacientes. Es de destacar que se permitió el crossover a zipalertinib en monoterapia tras la confirmación de progresión. El objetivo primario del estudio fue la SLP. En el análisis interino preespecificado, presentado en WCLC 2026, se demostró un beneficio significativo en la SLP, con una mediana de 14,5 meses para el grupo de zipalertinib y quimioterapia frente a 8,5 meses para quimioterapia sola (HR 0,50; IC 95% 0,34-0,73; $p=0,00015$). También se observó una mejora en la TRO, de 65% frente a 40,3% ($p<0,0001$). Los datos de SG se encontraban inmaduros. Este beneficio fue a expensas de una mayor toxicidad, con EA grado ≥ 3 en el 80,7% de los pacientes del grupo de combinación frente a 40,4% del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes fueron anemia (48,6% vs 12,5%), neutropenia (33,6% vs 22,1%) y trombocitopenia (30% vs 8,1%), observados principalmente durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento con platino. Entre las toxicidades asociadas a la inhibición de EGFR se destacaron rash grado ≥ 3 (10,7%), estomatitis (5%), paroniquia (1,4%) y diarrea (1,4%). El 43,6% de los pacientes requirió reducción de dosis de zipalertinib y el 17,1% lo discontinuó por eventos adversos. Se registraron tres muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de combinación, por sepsis o shock séptico, frente a ninguna en el grupo control.

Propuesta de redacción

~~Dada la ausencia de opciones terapéuticas en este escenario planteamos es el de tratamiento de elección en primera línea en pacientes con CPNCP portadores de inserciones en el exón 20 con un buen estado general, teniendo en cuenta que hasta la fecha el beneficio es únicamente en SLP y a expensas de una mayor toxicidad.~~

En este escenario tres estudios demostraron beneficio en su objetivo primario, la sobrevida libre de progresión (SLP). Con un mayor tiempo de seguimiento, amivantamab asociado a quimioterapia constituye la opción preferida en primera línea para pacientes con CPNCP avanzado portador de inserción del exón 20 de EGFR. Esta indicación se apoya en el beneficio en SLP y en sobrevida libre de segunda progresión (SLP2). El análisis final de sobrevida global no mostró una diferencia estadísticamente significativa (HR 0,87; IC 95% 0,66–1,14), probablemente por el elevado crossover a amivantamab en segunda línea (76% de los pacientes que progresaron en el brazo control). Por lo tanto, aún no está establecido si su uso en primera línea es superior a la secuencia de quimioterapia seguida de amivantamab. Igualmente, debe tenerse en cuenta que no todos los pacientes llegan a recibir una segunda línea, lo que respalda su uso de inicio. Al considerar su indicación, cabe mencionar la aprobación por la FDA de la formulación subcutánea de amivantamab, que reduce la incidencia de reacciones asociadas a la infusión.

En cuanto a sunvozertinib, constituye la primera alternativa oral y libre de quimioterapia con beneficio demostrado en SLP en primera línea (HR 0,65), lo que la vuelve atractiva para pacientes no candidatos a quimioterapia o que prefieran evitarla. Sin embargo, el beneficio fue de menor magnitud, no fue evidente en pacientes no asiáticos ni en aquellos con metástasis cerebrales, y la toxicidad digestiva fue frecuente. Por lo tanto, se aguardan resultados con mayor seguimiento antes de establecer una recomendación.

Si bien zipalertinib asociado a quimioterapia, demostró el mayor beneficio en SLP en primera línea, incluso en pacientes con metástasis cerebrales, estos resultados provienen de un análisis interino con seguimiento corto, la toxicidad hematológica fue elevada, con un mayor incidencia de muertes por eventos adversos, y aún no cuenta con aprobación regulatoria. Por lo tanto, se aguardan resultados con mayor seguimiento antes de establecer una recomendación

EGFR exón 20 · Primera línea

CPNCP avanzado con inserciones en el exón 20 de EGFR

VARIABLE	PAPILLON Amivantamab	WU-KONG28 Sunvozertinib	REZILIENT3 Zipalertinib
DISEÑO			
Fármaco	Amivantamab IV (anticuerpo EGFR-MET)	Sunvozertinib 300 mg/día VO (TKI)	Zipalertinib 100 mg c/12 h VO (TKI)
Esquema	Ami + carbo-pemetrexed	Monoterapia	Zipa + platino-pemetrexed
Control	Carbo-pemetrexed	Carbo-pemetrexed (hasta 6 ciclos) + pemetrexed	Platino (carbo o cis)-pemetrexed
Presentación	NEJM 2023; SG final WCLC 2026	ASCO 2026 (LBA8500)	WCLC 2026 (análisis interino)
Asiáticos	~60%	~60%	40%
EFICACIA			
PFS por BICR	11,4 vs 6,7 m	10,3 vs 7,5 m	14,5 vs 8,5 m
HR PFS	0,40 (0,30-0,53)	0,65 (0,50-0,85)	0,50 (0,34-0,73), interino
ORR	73% vs 47%	59% vs 31%	65% vs 40%
Duración de respuesta	9,7 vs 4,4 m	11,2 vs 7,1 m	14,2 vs 9,9 m
PFS2	28,3 vs 17,5 m (HR 0,59)	21,7 vs 15,5 m (HR 0,70)	ND
SG	Final: 34,3 vs 27,9 m, HR 0,87 (0,66-1,14), p=0,31. Ajustada por IPCW: 0,57	Inmadura (39%), sin diferencia reportada	Interina (30%): HR 0,72 (0,42-1,23), p=0,11
Crossover	76% de los progresados	90%	24,5% (hasta el corte)
Metástasis cerebrales (HR PFS)	~23% de basales; beneficio consistente	0,96 (0,44-2,08)	31%; HR 0,38 (se admitían lesiones no tratadas ≤2 cm)
SEGURIDAD			
Toxicidad grado ≥3	~75% vs 54% (todos los EA)	61% vs 49% (relacionados)	81% vs 40% (relacionados)
Toxicidad característica	Reacción infusional (~40%, sobre todo en la 1ª dosis), rash, paroniquia, neutropenia, trombosis venosa, edema	Diarrea 84% (G≥3 14%), aumento de CPK (G≥3 20%), rash, paroniquia	Citopenias G≥3: anemia 49%, neutropenia 34%, trombocitopenia 30%; neumonitis 5,7%
Discontinuación por toxicidad	~7% de amivantamab	7% vs 11%	17% de zipalertinib
Muertes por EA	ND	Ninguna relacionada con sunvozertinib	9,3% vs 2,9%; 3 sepsis relacionadas
LOGÍSTICA Y REGULACIÓN			
Vía y logística	IV, carga semanal el 1er mes; la formulación SC no se usó en el estudio	Oral, una vez por día, sin quimio	Oral + quimio IV
Estado regulatorio en 1ª línea	Aprobado (FDA, EMA)	No aprobado en 1ª línea (FDA: 2ª línea, acelerada)	No aprobado

Comparación indirecta entre ensayos: no permite establecer superioridad entre fármacos.
Seguridad: PAPILLON informa todos los EA; WU-KONG28 y REZILIENT3, los relacionados con el tratamiento.
Datos reproducidos del Excel aportado: algunas cifras son aproximadas y figuran pendientes de verificación en la fuente.
Fuentes consignadas: Zhou et al., NEJM 2023; OncLive, ASCO 2026 y WCLC 2026.
BICR: revisión central independiente ciega · EA: eventos adversos · ND: no disponible · SG: sobrevida global · TKI: inhibidor de tirosina quinasa

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

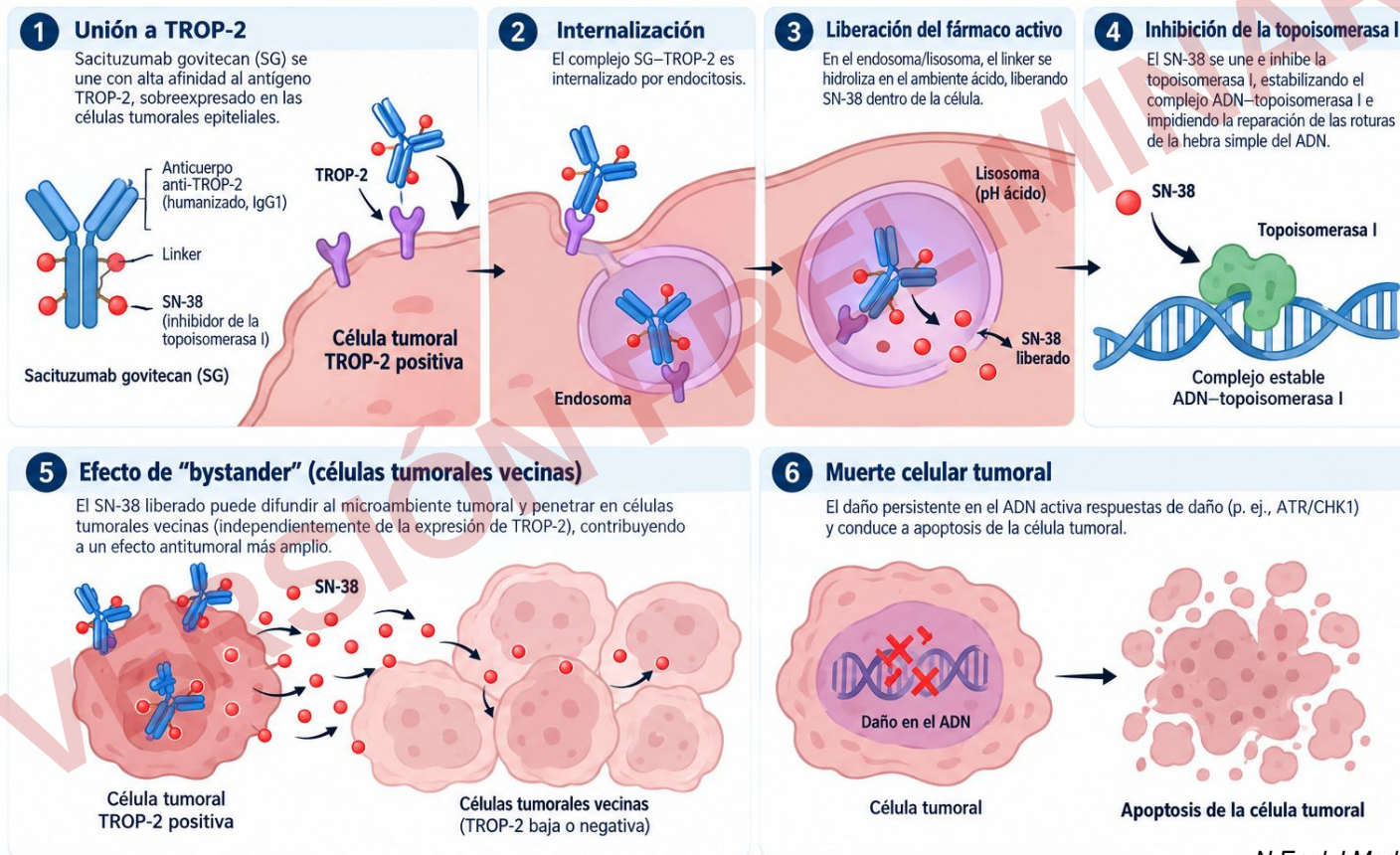
JANUARY 1, 2026

VOL. 394 NO. 1

Sacituzumab Tirumotecan in EGFR-TKI-Resistant, EGFR-Mutated Advanced NSCLC

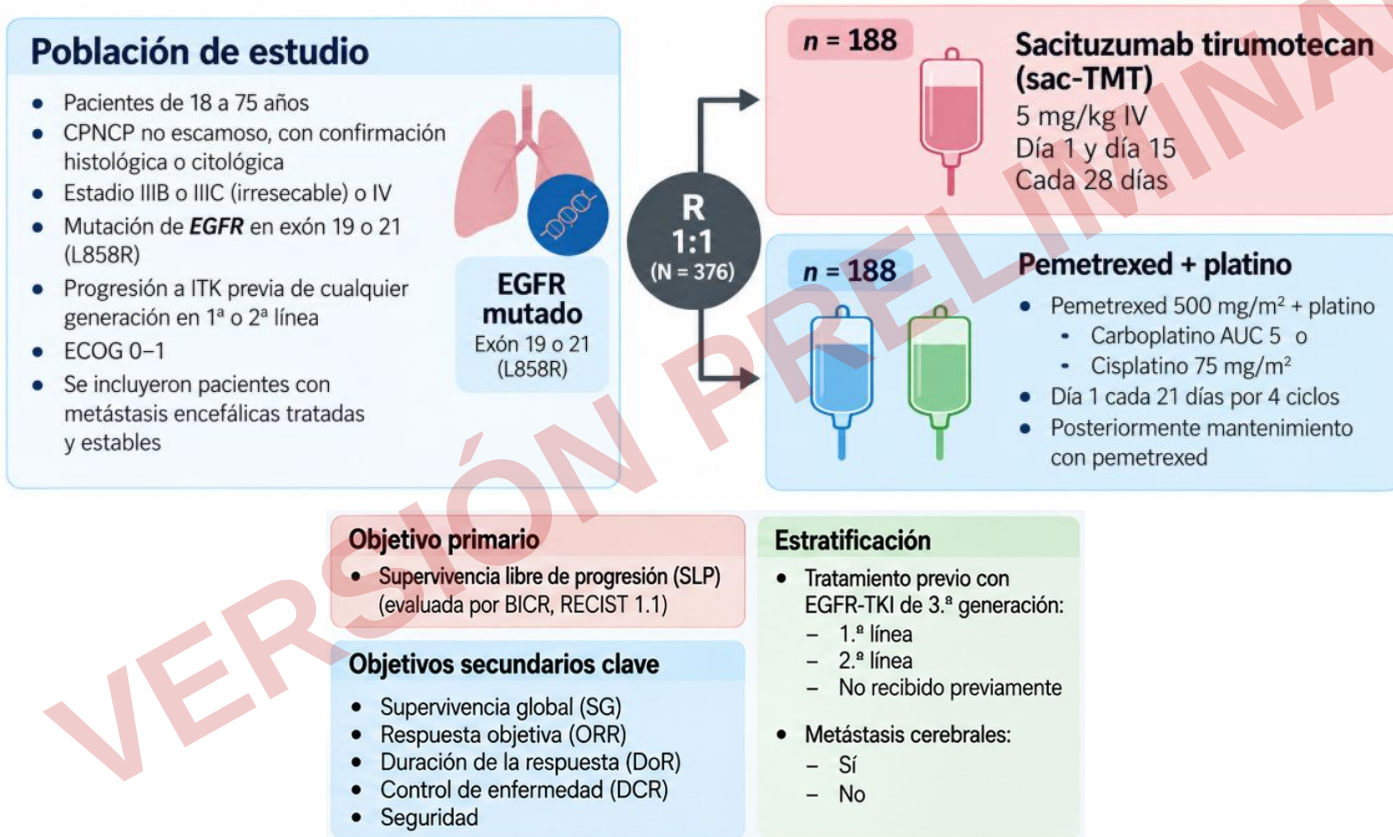
W. Fang,¹ L. Wu,² X. Meng,³ Y. Yao,⁴ W. Zuo,⁵ W. Yao,⁶ Y. Xie,⁷ Yu Zhang,⁸ J. Cui,⁹ Yongchang Zhang,¹⁰ X. Li,¹¹
W. Zhuang,¹² J. Fang,¹³ Q. Wang,¹⁴ W. Jiang,¹⁵ K. Li,¹⁶ Y. Bai,¹⁷ Y. Luo,¹⁸ F. Ma,¹⁹ Y. Yu,²⁰ W. Zheng,²¹ Z. Liu,²²
B. Yang,²³ R. Ma,²⁴ Y. Fang,²⁵ R. Yang,²⁶ L. Jiang,²⁷ J. Hu,²⁸ J. Yang,²⁹ Y. Diao,²⁹ X. Jin,²⁹ J. Ge,³⁰ Y. Yang,¹ and L. Zhang¹

Sacituzumab Tirumotecan



Diseño del Estudio

Estudio fase III, randomizado, abierto, multicéntrico. Se reclutó pacientes en el periodo de julio del 2023 a abril del 2024.



Características de la población

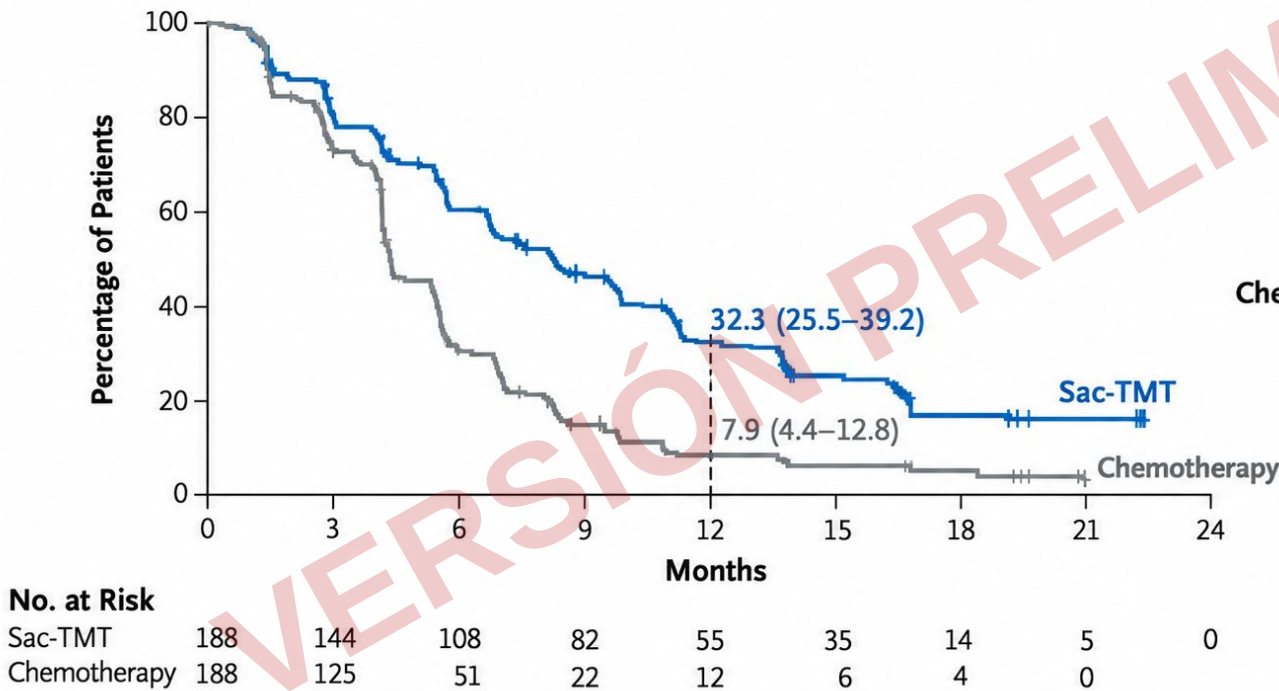
Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Sacituzumab Tirumotecan (N = 188)	Chemotherapy (N = 188)
Age		
Median (range) — yr	60 (31–75)	59 (33–75)
≥65 yr — no. (%)	58 (30.9)	51 (27.1)
Male sex — no. (%)	66 (35.1)	83 (44.1)
Asian race — no. (%)	188 (100.0)	188 (100.0)
Smoking history — no. (%)		
Current or former smoker	43 (22.9)	53 (28.2)
Never smoked	145 (77.1)	135 (71.8)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	35 (18.6)	43 (22.9)
1	153 (81.4)	145 (77.1)
Adenocarcinoma — no. (%)	188 (100.0)	188 (100.0)
Disease stage — no. (%)‡		
IIIB or IIIC	6 (3.2)	3 (1.6)
IV	182 (96.8)	185 (98.4)
Brain metastases — no. (%)	33 (17.6)	36 (19.1)
Liver metastases — no. (%)	25 (13.3)	33 (17.6)
≥3 Metastatic sites — no. (%)	128 (68.1)	126 (67.0)
EGFR mutation subtype — no. (%)§		
Exon 21 L858R substitution	84 (44.7)	71 (37.8)
Exon 19 deletion	106 (56.4)	118 (62.8)
Other	8 (4.3)	7 (3.7)
T790M mutation status — no. (%)¶		
Negative	48 (25.5)	40 (21.3)
Positive	29 (15.4)	36 (19.1)
Unknown	111 (59.0)	112 (59.6)
Previous third-generation EGFR-TKI — no. (%) 		
First-line therapy	118 (62.8)	117 (62.2)
Second-line therapy	60 (31.9)	60 (31.9)

Sobrevida libre de progresión

Mediana de seguimiento 18,9 meses

A Progression-free Survival

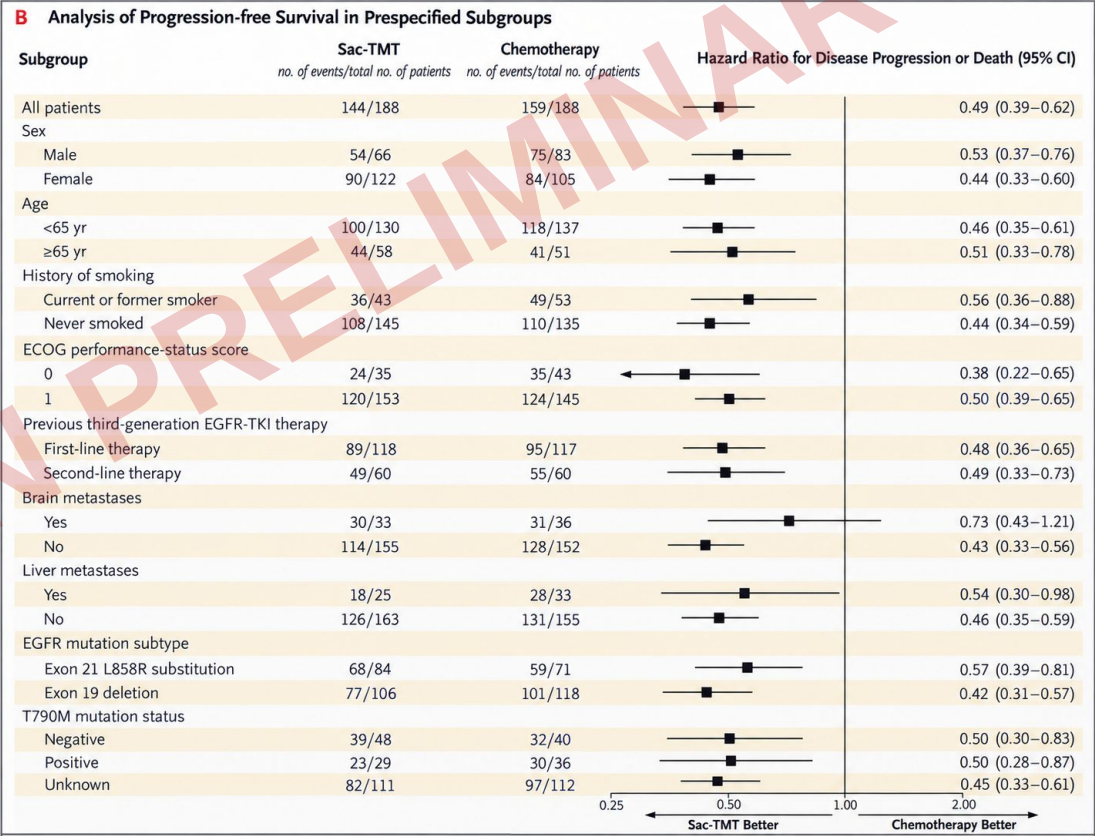


	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Sac-TMT	144/188 (76.6)	8.3 (6.7–9.9)
Chemotherapy	159/188 (84.6)	4.3 (4.2–5.5)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.49 (95% CI, 0.39–0.62)

Análisis por subgrupo de SLP

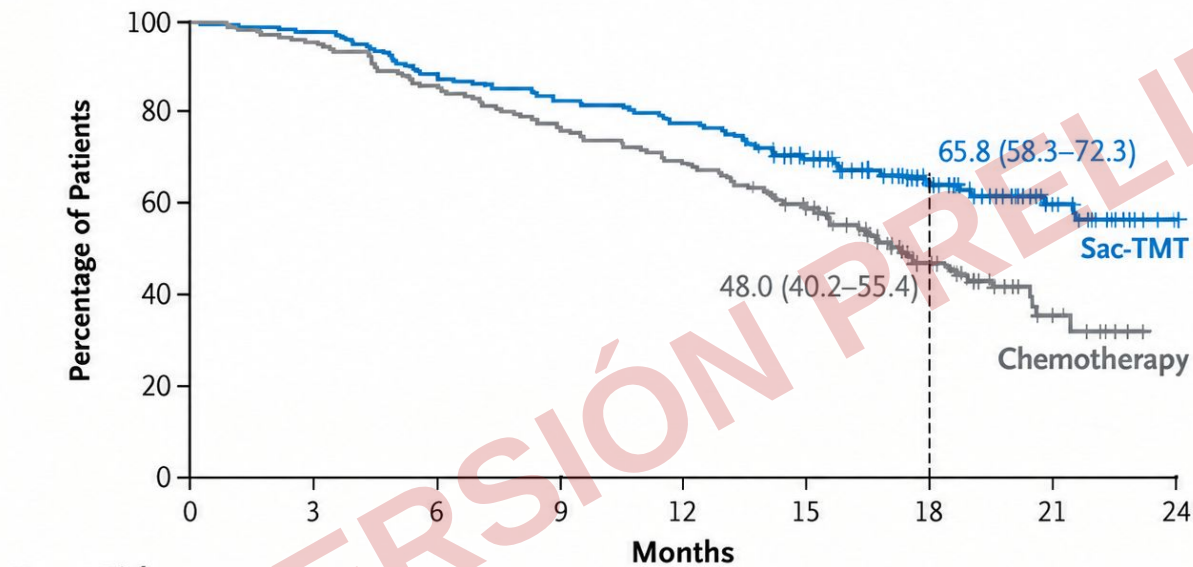
El beneficio de PFS se mantuvo en la mayoría de los subgrupos preespecificados, el IC que cruzan el 1 deben interpretarse con precaución por el pequeño tamaño de algunos subgrupos.



Sobrevida global

Mediana de seguimiento 18,9 meses

A Overall Survival



No. at Risk

Sac-TMT	188	184	167	158	147	127	75	25	0
Chemotherapy	188	180	162	147	132	110	57	13	0

	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI) mo
Sac-TMT	67/188 (35.6)	NE (21.5–NE)
Chemotherapy	101/188 (53.7)	17.4 (15.7–20.4)

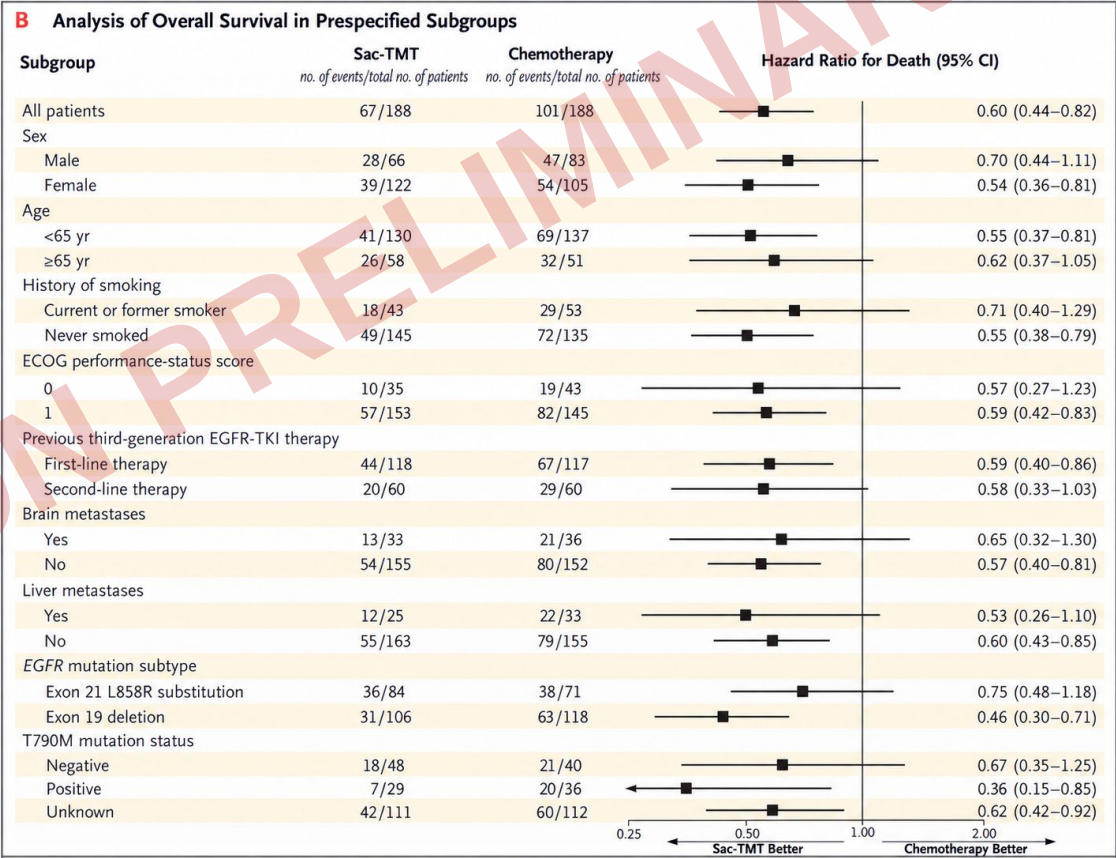
Hazard ratio for death, 0.60
(95% CI, 0.44–0.82)

Two-sided P=0.001 by stratified
log-rank test

Boundary for statistical significance,
two-sided alpha, 0.0124

Análisis por subgrupo de SG

Los intervalos son amplios debido al reducido número de pacientes.



Resultados objetivos secundarios

Table 2. Efficacy End Points as Assessed by Blinded Independent Review (Intention-to-Treat Population).*

End Point	Sacituzumab Tirumotecan (N = 188)	Chemotherapy (N = 188)	Difference (95% CI)
Best overall response — no. (%)			
Complete response	1 (0.5)	0	
Partial response	113 (60.1)	81 (43.1)	
Stable disease	50 (26.6)	70 (37.2)	
Progressive disease	20 (10.6)	26 (13.8)	
Imaging could not be evaluated	1 (0.5)	0	
No assessment†	3 (1.6)	11 (5.9)	
Objective response — no. (% [95% CI])‡	114 (60.6) [53.3–67.7]	81 (43.1) [35.9–50.5]	17.0 (7.0 to 27.1)
Disease control — no. (% [95% CI])§	164 (87.2) [81.6–91.6]	151 (80.3) [73.9–85.7]	6.7 (–0.7 to 14.0)
Median response duration (95% CI) — mo¶	8.3 (6.2–10.0)	4.2 (3.0–4.4)	
Response duration ≥12 mo (95% CI) — %	36.3 (27.3–45.3)	8.1 (3.3–15.8)	

Tratamientos subsecuentes

Table S4. Subsequent Antitumor Drugs Following Discontinuation of Study Treatment (Intention-to-Treat Population)*

Subsequent anti-tumor treatment	Sacituzumab tirumotecan (n=188)	Chemotherapy (n=188)
Study treatment discontinuation — no.	148	179
At least one subsequent anti-tumor treatment — no. (%)	107 (72.3)	153 (85.5)
Types of treatment — no. (%)		
Surgery	0	1 (0.6)
Radiotherapy	4 (2.7)	7 (3.9)
Chemotherapy	62 (41.9)	96 (53.6)
Pemetrexed based chemotherapy	55 (37.2)	23 (12.8)
EGFR tyrosine kinase inhibitor	63 (42.6)	71 (39.7)
Anti-angiogenic agent†	51 (34.5)	86 (48.0)
Immunotherapy‡	25 (16.9)	44 (24.6)
Antibody-drug conjugate	2 (1.4)	35 (19.6)

Efectos adversos

Se requirió reducción de dosis por estomatitis en 10,1% de los pacientes.

La toxicidad ocular superficial: fue con Sac-TMT 9,6% vs QT 0,5%. No hubo casos grado ≥ 3 .

Table 3. Treatment-Related Adverse Events (Safety Population).*

Event	Sacituzumab Tirumotecan (N = 188)		Chemotherapy (N = 182)	
	Any grade	Grade ≥ 3 number of patients (percent)	Any grade	Grade ≥ 3
Any treatment-related adverse event	188 (100.0)	109 (58.0)	179 (98.4)	98 (53.8)
Leading to dose reduction	57 (30.3)	—	41 (22.5)	—
Leading to dose interruption	69 (36.7)	—	60 (33.0)	—
Leading to treatment discontinuation	0	—	1 (0.5)	—
Leading to death†	0	—	1 (0.5)	—
Any treatment-related serious adverse event	17 (9.0)	—	32 (17.6)	—
Treatment-related adverse event with an incidence of $\geq 10\%$ in either group				
Anemia	159 (84.6)	21 (11.2)	139 (76.4)	26 (14.3)
White-cell decreased	157 (83.5)	52 (27.7)	127 (69.8)	40 (22.0)
Alopecia	157 (83.5)	0	17 (9.3)	0
Neutrophil count decreased	142 (75.5)	75 (39.9)	126 (69.2)	60 (33.0)
Stomatitis‡	121 (64.4)	9 (4.8)	9 (4.9)	0
Nausea	89 (47.3)	1 (0.5)	86 (47.3)	2 (1.1)
Anorexia	78 (41.5)	0	58 (31.9)	0
Fatigue	72 (38.3)	7 (3.7)	73 (40.1)	4 (2.2)
Weight loss	52 (27.7)	0	28 (15.4)	1 (0.5)
Thrombocytopenia	51 (27.1)	4 (2.1)	85 (46.7)	30 (16.5)
Vomiting	50 (26.6)	0	39 (21.4)	1 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	46 (24.5)	1 (0.5)	63 (34.6)	2 (1.1)
Constipation	39 (20.7)	0	31 (17.0)	0
Aspartate aminotransferase increased	35 (18.6)	1 (0.5)	63 (34.6)	2 (1.1)
Rash	35 (18.6)	0	14 (7.7)	0
Lymphocyte count decreased	30 (16.0)	6 (3.2)	23 (12.6)	7 (3.8)
Hypoalbuminemia	23 (12.2)	0	27 (14.8)	0
γ -Glutamyltransferase increased	20 (10.6)	2 (1.1)	27 (14.8)	3 (1.6)
Hyperuricemia	20 (10.6)	0	17 (9.3)	0
Diarrhea	19 (10.1)	1 (0.5)	6 (3.3)	0
Hypokalemia	14 (7.4)	4 (2.1)	23 (12.6)	7 (3.8)

Conclusión de los autores

En pacientes con:

CPNCP NO ESCAMOSO avanzado con mutación de EGFR que habían progresado después de EGFR-TKI, Sac-TMT obtuvo resultados significativamente mejores de PFS y OS que pemetrexed + quimioterapia basada en platino.

Los autores plantean que Sac-TMT puede considerarse una opción terapéutica favorable antes de recurrir a pemetrexed + platino en el CPNCP resistente a EGFR-TKI.

Propuesta de redacción

5.4.1.3.1 Segunda línea

TRAS PROGRESIÓN A OSIMERTINIB

MARIPOSA-2 (...)

KEYNOTE-789 (...)

El estudio fase III OptiTROP-Lung 04 evaluó el rol de sacituzumab tirumotecán (sac-TMT), un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra TROP-2 y unido a un inhibidor de topoisomerasa I derivado del belotecán, en monoterapia en pacientes con CPCNP no escamoso con mutación de EGFR que habían progresado luego de tratamiento con un ITK de EGFR.

Los pacientes podían haber recibido el ITK como primera o segunda línea, y debían haber recibido previamente un ITK de 3ra generación a excepción de aquellos que progresaran a un ITK de 1a o 2a generación y no presentaran T790M en tejido.. Se incluyeron un total 376 pacientes randomizados 1:1^a recibir sac-TMT (5mg/kg día 1 y 15 cada 28 días) hasta progresión o intolerancia o quimioterapia basada en platino-pemetrexed por 4 ciclos seguido de pemetrexed de mantenimiento. La totalidad de los pacientes eran de origen Chino. Con un seguimiento mediano de 18,9 meses se logró demostrar un beneficio significativo en su objetivo primario, la SLP evaluada por una revisión independiente ciega con una mediana de 8,3 meses para el grupo de sac-TMT vs 4,3 meses con quimioterapia (HR 0,49; IC 95% 0,39–0,62). También se obtuvo un beneficio significativo en su objetivo primario la SG, con una mediana no alcanzada para el grupo de tratamiento vs 17,4 meses en los pacientes tratados con quimioterapia (HR 0,60; IC95% 0,44–0,82; p=0,001), siendo la SG a 18 meses de 65,8% vs 48,0%, respectivamente.

Propuesta de redacción

El tratamiento fue globalmente bien tolerado, teniendo en cuenta los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento ocurrieron más frecuentemente en el grupo con quimioterapia (9,0% con sam-TMT vs 17,6%) y que ningún evento adverso llevó a la discontinuación del tratamiento en el grupo experimental. Sin embargo, como es de esperar para este grupo de fármacos, el perfil de toxicidad fue diferente respecto al de la quimioterapia con mayor incidencia (en cualquier grado) de anemia, leucopenia, alopecia, estomatitis, náuseas, alteración de enzimas hepáticas, hiperglicamia. Los efectos adversos oculares ocurrieron en el 9,6% de los pacientes con sam-TMT vs 0,5% con quimioterapia siendo los más frecuentes ojos seco, aumento del lagrimeo y queratitis. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 ocurrieron en el 58,0% de los pacientes tratados con sam-TMT vs 53,8% con quimioterapia. El más frecuente de estos fue la neutropenia (39,9% vs 33,0%), aunque fue menor la incidencia de neutropenia febril (0,5 vs 2,7% respectivamente). Sólo se reportó un caso de reacción relacionada a la infusión en el grupo de tratamiento y no se reportaron casos de neumonitis o intersticiopatía. (N Engl J Med. 2025;393:1795-1807)

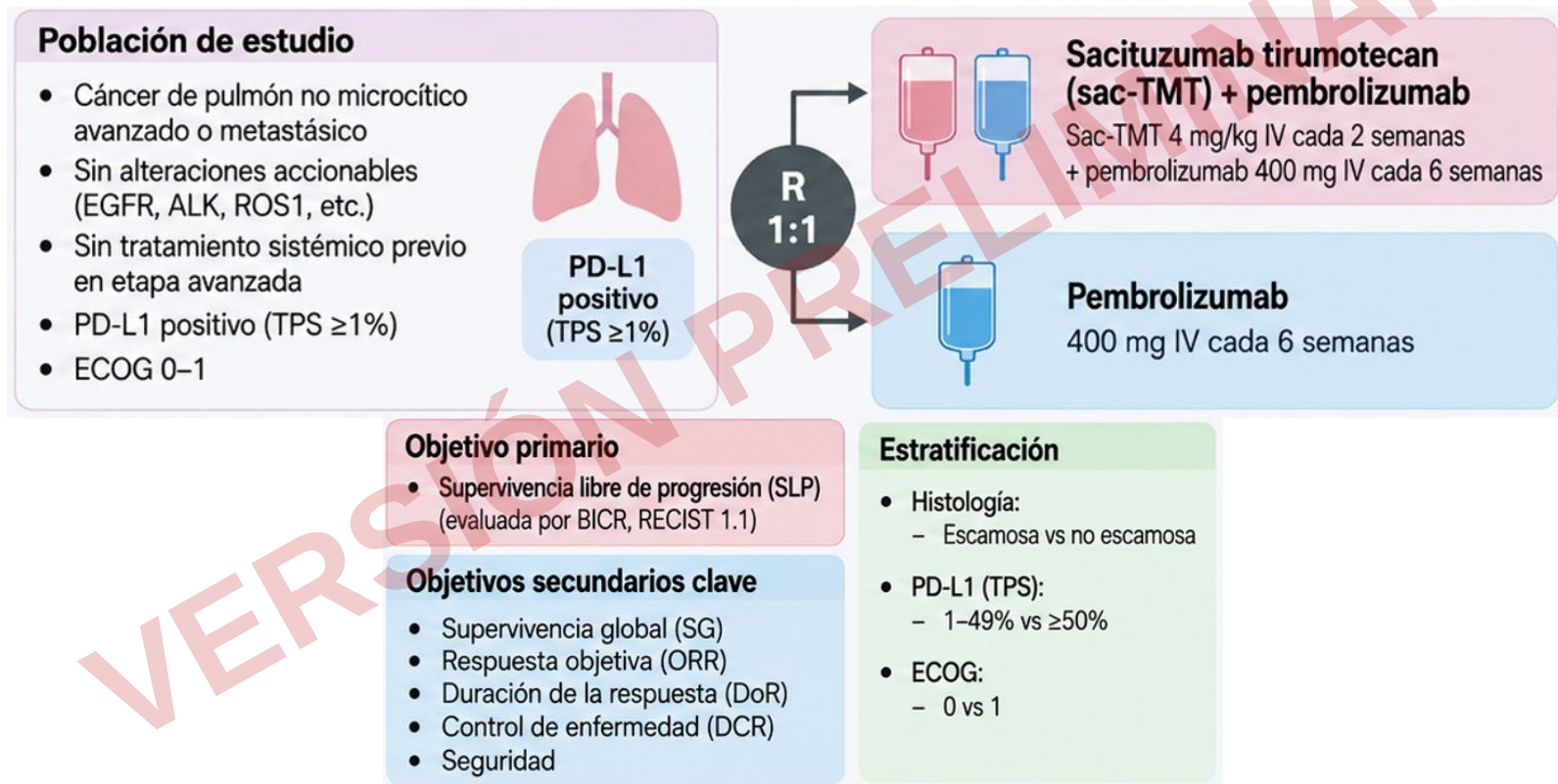
Si bien creemos es una estrategia alentadora en este contexto, debemos tener en cuenta que todos los pacientes estudiados fueron de origen Chino, por lo que la reproducibilidad de estos resultados en nuestro medio puede verse limitada.

Sacituzumab tirumotecan plus pembrolizumab versus pembrolizumab in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer (OptiTROP-Lung05): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial

Anwen Xiong*, Wenxiu Yao*, Wei Zheng*, Yan Yu*, Peng Chen*, Hua Zhong*, Junyou Ge*†, Hui Wang, Bolin Chen, Haiyong Wang, Yun Fan, Yunpeng Yang, Xingxiang Pu, Xia Song, Qiming Wang, Xiaobo Du, Zhangzhou Huang, Xingya Li, Hui Luo, Yu Yao, Qitao Yu, Cuiyun Su, Lang He, Guanming Jiang, Jiuwei Cui, Chunling Liu, Tienan Yi, Guowei Che, Zhentian Liu, Lemeng Zhang, Ming Zhou, Yong Fang, Youneng Wei, Yan Qing, Xiaoping Jin, Caicun Zhou†

Diseño del Estudio

Estudio fase III, randomizado, abierto, multicéntrico. Se reclutaron pacientes del 7 de junio de 2024 al 27 de marzo de 2025. Se incluyeron 413 pacientes, 205 brazo control y 208 brazo experimental

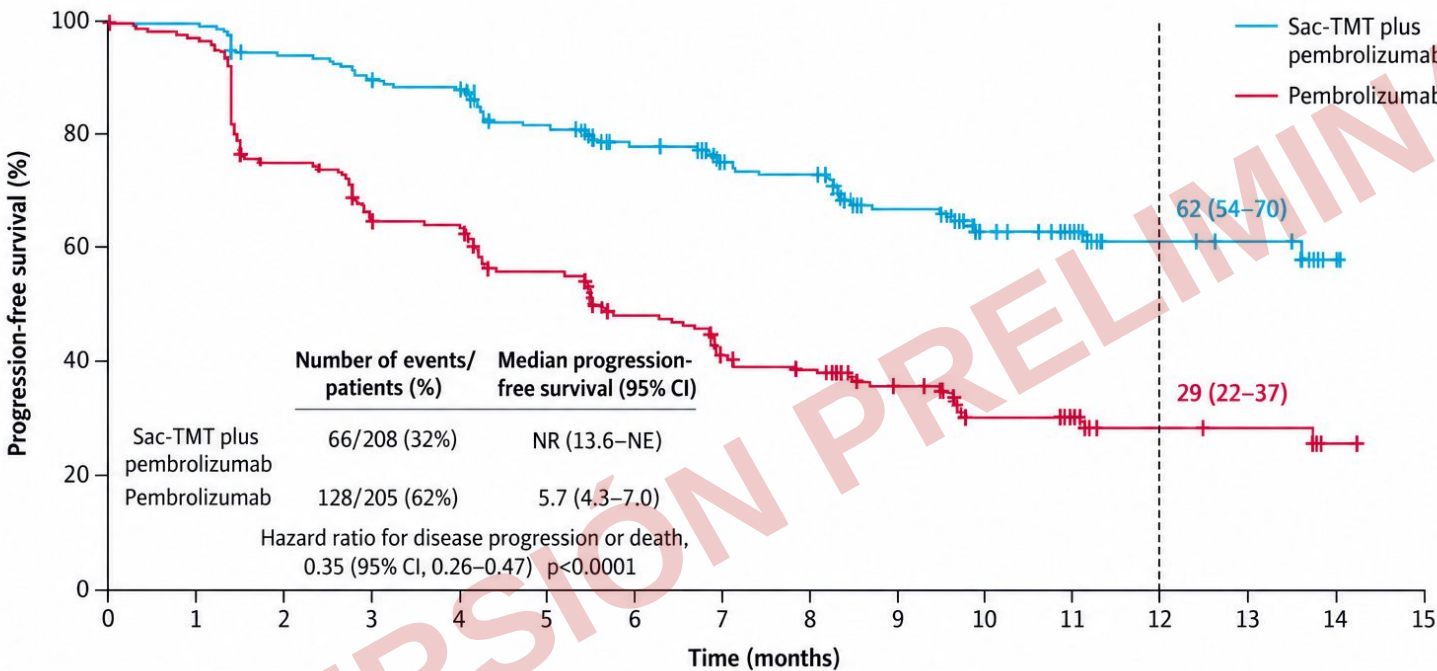


Características de la población

	Sac-TMT plus pembrolizumab (n = 208)	Pembrolizumab (n = 205)
Age, years		
Median (IQR)	64 (58.5–69.0)	65 (60.0–70.0)
≥65	101 (49%)	108 (53%)
Sex		
Male	166 (80%)	174 (85%)
Female	42 (20%)	31 (15%)
Ethnicity		
Asian	208 (100%)	205 (100%)
ECOG performance-status score		
0	32 (15%)	32 (16%)
1	176 (85%)	173 (84%)
Smoking history		
Current or former smoker	166 (80%)	176 (86%)
Histological type		
Squamous-cell carcinoma	85 (41%)	80 (39%)
Adenocarcinoma	122 (59%)	123 (60%)
Other	1 (<1%)	2 (1%)
Disease stage		
IIIB or IIIC	14 (7%)	13 (6%)
IV	194 (93%)	192 (94%)
Liver metastases	21 (10%)	23 (11%)
Brain metastases	7 (3%)	6 (3%)
Lung metastases	91 (44%)	100 (49%)
Bone metastases	67 (32%)	66 (32%)
Lymph node metastases	54 (26%)	57 (28%)
Three or more distant metastatic sites	60 (29%)	55 (27%)
PD-L1 tumor proportion score		
1–49%	125 (60%)	123 (60%)
≥50%	83 (40%)	82 (40%)

Table 1. Baseline characteristics of the intention-to-treat population.

Sobrevida libre de progresión



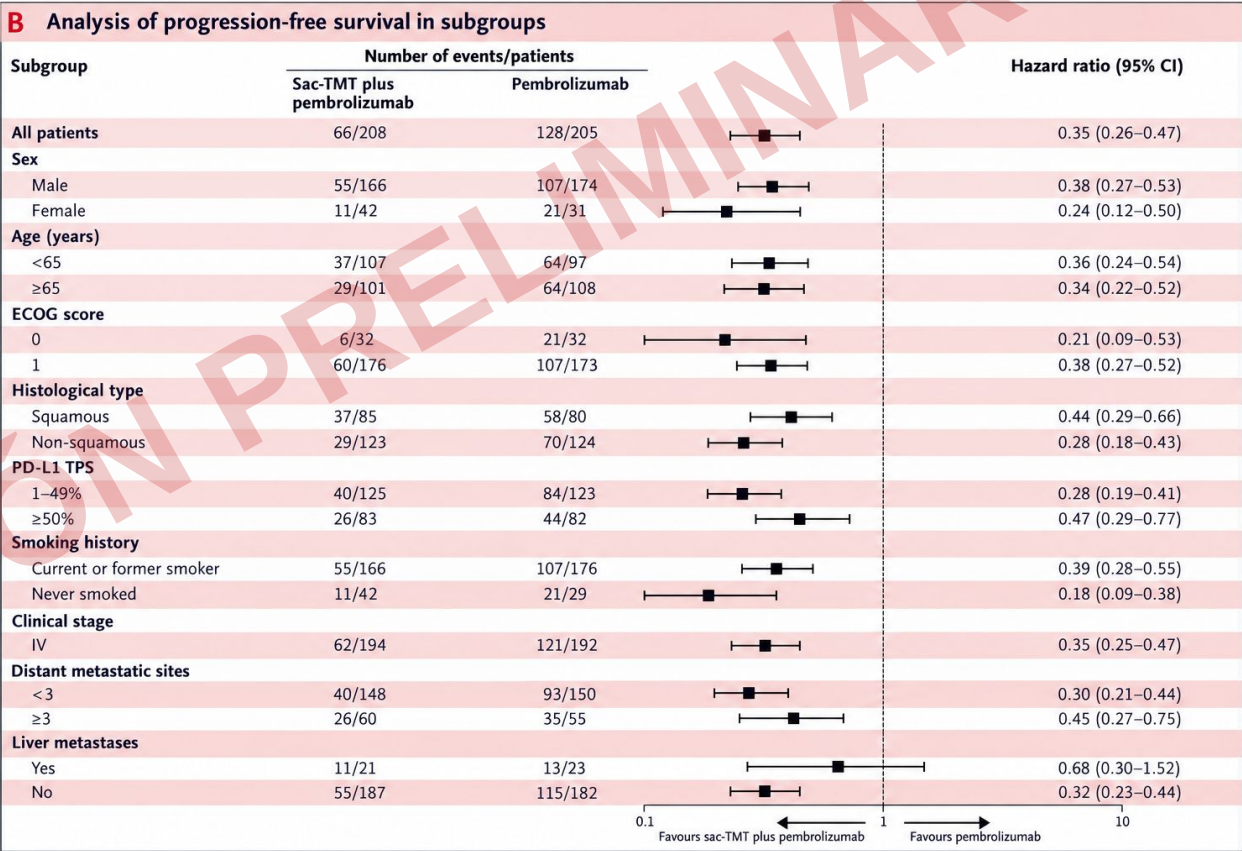
El análisis interino preespecificado, realizado después de una mediana de seguimiento de 10,5 meses.

Number at risk (censored)																
Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sac-TMT plus pembrolizumab	208 (0)	208 (0)	195 (2)	187 (2)	182 (3)	164 (9)	144 (23)	126 (36)	120 (38)	90 (59)	62 (82)	47 (97)	20 (123)	18 (125)	1 (141)	0 (142)
Pembrolizumab	205 (0)	195 (5)	149 (6)	129 (7)	127 (8)	108 (11)	84 (21)	67 (26)	61 (28)	46 (39)	28 (51)	24 (55)	9 (69)	8 (70)	1 (76)	0 (77)

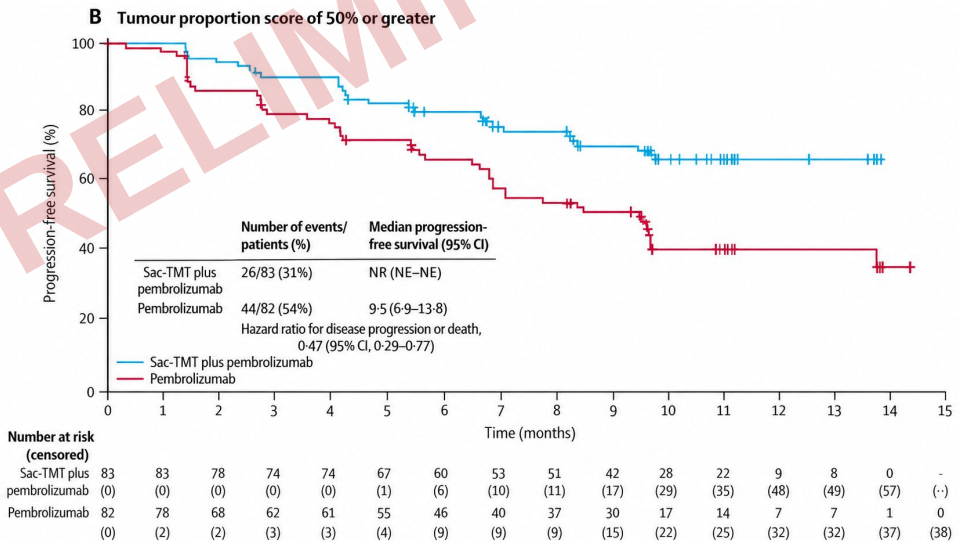
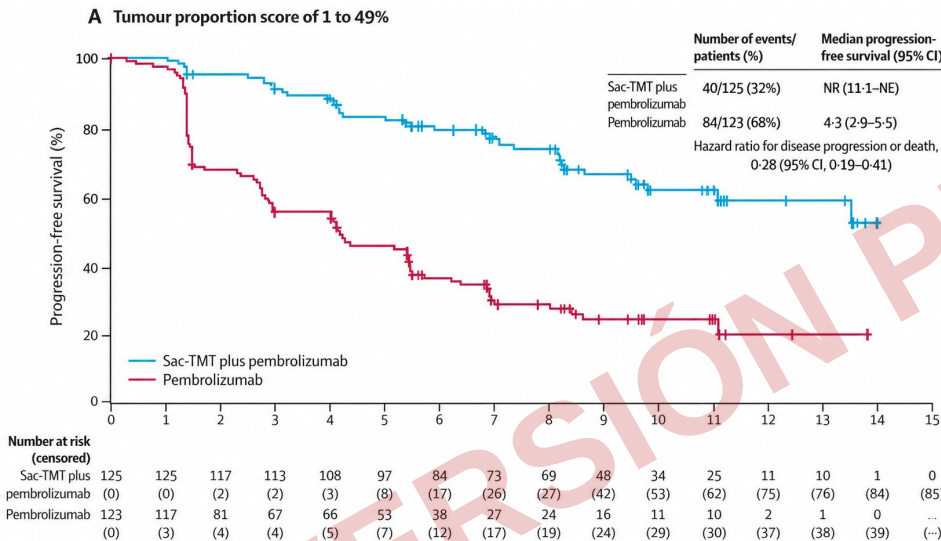
Análisis por subgrupo de SLP

El beneficio en sobrevida libre de progresión con sac-TMT + pembrolizumab fue consistente en todos los subgrupos analizados.

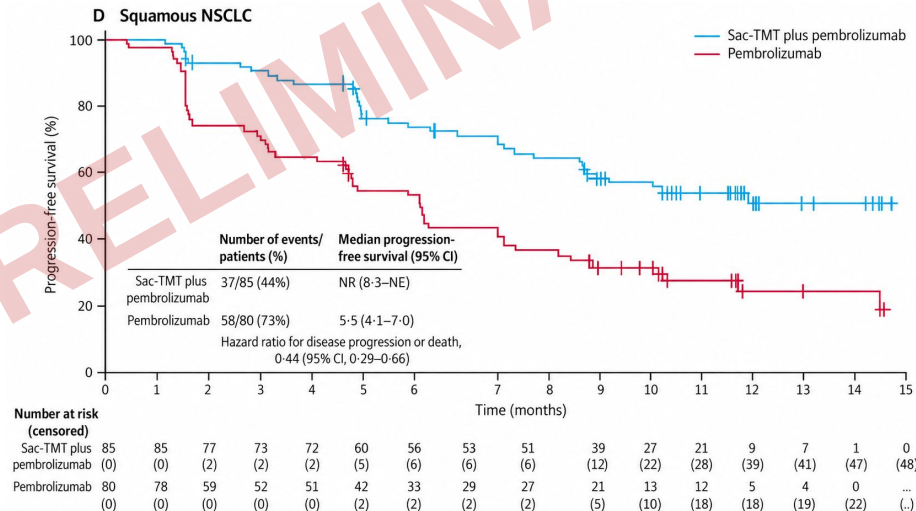
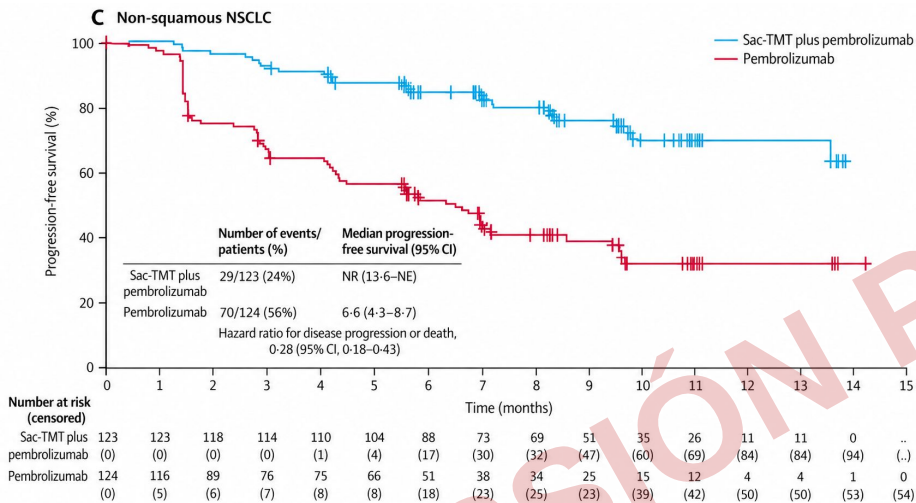
Se observó un beneficio consistente tanto en los subgrupos definidos según expresión de PD-L1 como según histología.



SLP en función de PDL1



SLP en función de histología



Sobrevida Global

- Inmadura.
- A la fecha de corte de los datos se habían producido 33 muertes (16%) entre los 208 pacientes del grupo sac-TMT + pembrolizumab y 54 muertes (26%) entre los 205 pacientes del grupo pembrolizumab.
- La mediana de supervivencia global (SG) no se había alcanzado (IC 95%: no estimable–no estimable) en el grupo de Sac-TMT + pembrolizumab, en comparación con 14,5 meses (IC 95%: 14,5 meses–no estimable) en el grupo de pembrolizumab. Esto correspondió a un HR de muerte de 0,55 (IC 95%: 0,36–0,85).
- La tasa estimada de supervivencia global a los 12 meses fue sac-TMT + pembrolizumab: 80%, pembrolizumab: 69%.

Tratamiento subsecuente

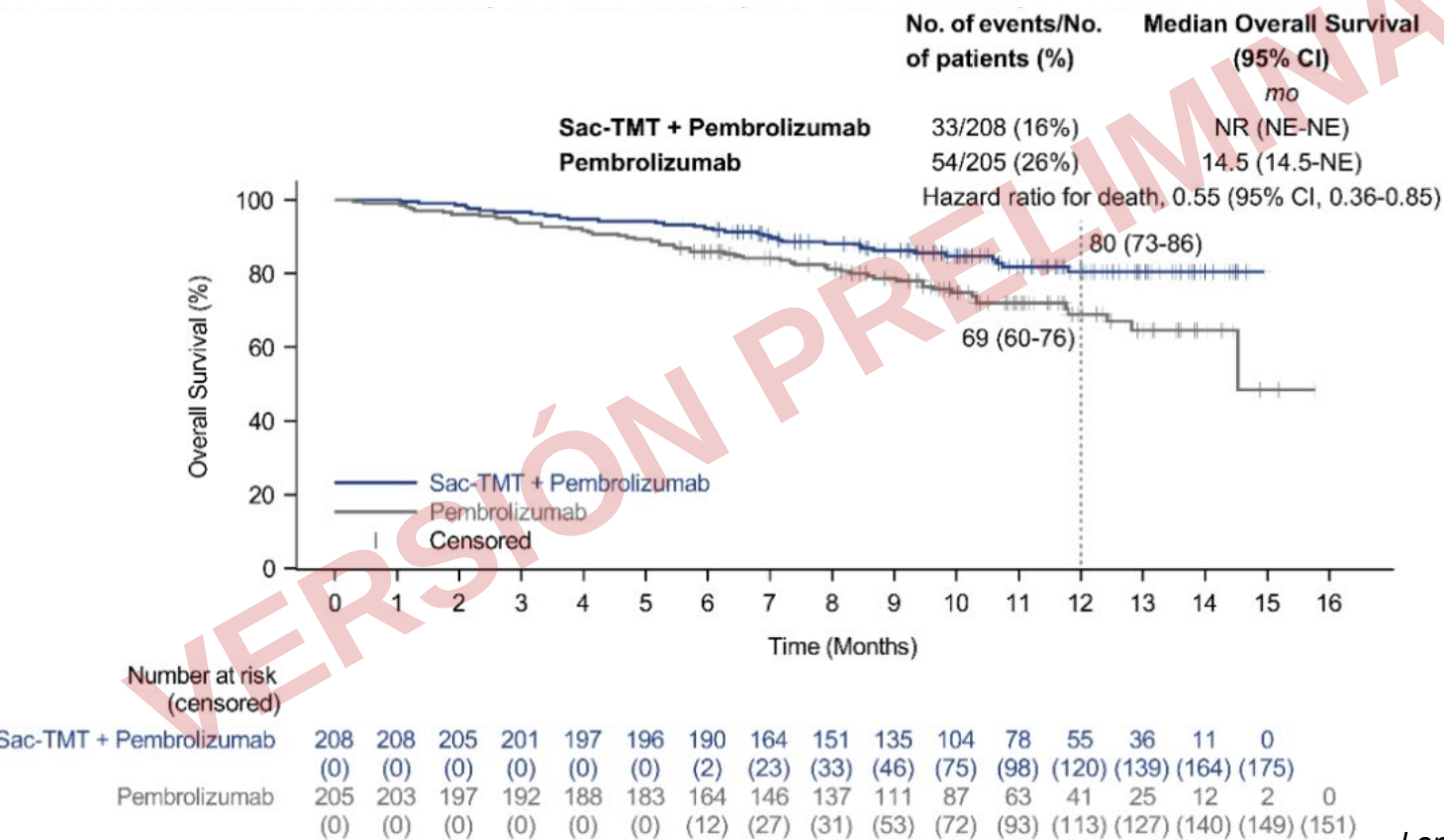
Table S5 Subsequent line of therapy (intention-to-treat population)*

	Sac-TMT + Pembrolizumab (n=208)	Pembrolizumab (n=205)
Study treatment discontinuation, n	76	137
At least one subsequent anti-tumor therapy, n (%)	44 (58%)	100 (73%)
Types of therapy		
Surgery	0	2 (1%)
Radiotherapy	12 (16%)	12 (9%)
Chemotherapy	36 (47%)	85 (62%)
Pemetrexed plus platinum-based chemotherapy	14 (18%)	39 (28%)
Taxane plus platinum-based chemotherapy	12 (16%)	31 (23%)
Immunotherapy	14 (18%)	51 (37%)
Anti-angiogenic agent	16 (21%)	31 (23%)
Targeted therapy	3 (4%)	7 (5%)
Other	2 (3%)	0

*Percentages are based on patients who discontinued study treatment at the end of treatment in the intent-to-treat population.

Sac-TMT=sacituzumab tirumotecan.

Sobrevida Global



Resultados objetivos secundarios

	Sac-TMT plus pembrolizumab (n=208)	Pembrolizumab (n=205)	Difference (95% CI)
Best overall response — no. (%)			
Partial response	146 (70%)	86 (42%)	..
Stable disease	50 (24%)	61 (30%)	..
Progressive disease	8 (4%)	48 (23%)	..
Not evaluable	4 (2%)	10 (5%)	..
Objective response — no. (%; 95% CI)	146 (70%; 63–76)	86 (42%; 35–49)	28 (19–37)
Disease control — no. (%; 95% CI)	196 (94%; 90–97)	147 (72%; 65–78)	22 (16–29)
Median duration of response (95% CI), months	NR (NE)	NR (8.3–NE)	..
Response duration ≥12 months — % (95% CI)	78% (68–85)	59% (45–71)	..
Table 2. Efficacy endpoints as assessed by a masked independent central review (intention-to-treat population)			

Las tasas de respuesta objetiva favorecieron consistentemente a sac-TMT + pembrolizumab frente a pembrolizumab solo en todos los subgrupos, independientemente del nivel de expresión de PD-L1 o del subtipo histológico.

Efectos adversos

Toxicidad de la superficie ocular en el grupo sac-TMT + pembrolizumab: 30 pacientes (14%). Todos grado 1 o 2.

Las mas frecuentes fueron: ojo seco, conjuntivitis, aumento del lagrimeo.

Treatment-emergent adverse events (safety population)	Sac-TMT plus pembrolizumab (n=208)		Pembrolizumab (n=204)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any treatment-emergent adverse event	207 (99%)	115 (55%)	178 (87%)	64 (31%)
Any treatment-emergent serious adverse event	81 (39%)	--	59 (29%)	--
Adverse events (≥10% en cualquier grupo)				
Anemia	182 (98%)	19 (9%)	55 (27%)	2 (1%)
Alopecia	137 (66%)	0	6 (3%)	0
White blood cell count decreased	96 (46%)	18 (9%)	5 (2%)	1 (<1%)
Neutrophil count decreased	93 (45%)	36 (17%)	3 (1%)	1 (<1%)
Stomatitis	84 (40%)	11 (5%)	3 (1%)	0
Decreased appetite	73 (35%)	2 (1%)	27 (13%)	0
Nausea	70 (34%)	0	11 (5%)	0
Fatigue (weakness)	71 (34%)	8 (4%)	23 (11%)	2 (1%)
Hypoalbuminaemia	61 (29%)	0	35 (17%)	0
Weight decreased	56 (27%)	1 (<1%)	19 (9%)	1 (<1%)
Alanine aminotransferase increased	55 (26%)	1 (<1%)	33 (16%)	0
Rash	50 (24%)	6 (3%)	33 (16%)	1 (<1%)
Constipation	41 (20%)	0	19 (9%)	0
Aspartate aminotransferase increased	40 (19%)	2 (1%)	33 (16%)	0
Hyperuricaemia	38 (18%)	0	17 (8%)	0
Thrombocytopenia (platelet count decreased)	32 (15%)	0	10 (5%)	1 (<1%)
Vomiting	31 (15%)	1 (<1%)	7 (3%)	0
Pneumonia	30 (14%)	17 (8%)	19 (9%)	10 (5%)
Diarrhoea	26 (13%)	3 (1%)	16 (8%)	1 (<1%)
Hypothyroidism	27 (13%)	0	21 (10%)	0
Pneumonitis	12 (6%)	2 (1%)	6 (3%)	0
Infusion related reaction	12 (6%)	0	2 (1%)	0

Conclusión de los autores

Sacituzumab tirumotecán (sac-TMT) + pembrolizumab prolongó significativamente la SLP frente a pembrolizumab solo en primera línea de pacientes con CPM avanzado PD-L1 positivo sin alteraciones genómicas accionables. Por estos resultados, los autores consideran que la combinación tiene potencial para convertirse en una nueva opción de tratamiento de primera línea en esta población.

Propuesta de redacción

PEMBROLIZUMAB + SACITUZUMAB-TIRUMOTECÁN

En el estudio fase 3, aleatorizado y abierto, OptiTROP-Lung05, realizado en su totalidad en Hospitales de China, evaluó el agregado de sacituzumab tirumotecán (sac-TMT) al pembrolizumab en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB, IIIC o IV), sin mutaciones accionables y con una expresión de PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$. Los 741 pacientes incluidos fueron randomizados 1:1 a recibir sac-TMT (4 mg/kg cada 2 semanas) + pembrolizumab (400 mg cada 6 semanas), hasta progresión o intolerancia. En el análisis interino preespecificado, con una mediana de seguimiento de 10,5 meses, se demostró un beneficio significativo en su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión (SLP), con una mediana no alcanzada para la combinación vs 5,7 meses con pembrolizumab monodroga (HR estratificado 0,35; IC 95% 0,26–0,47; $p < 0,0001$). El beneficio fue consistente en los diferentes subgrupos, incluidos los pacientes con PD-L1 TPS entre 1–49% (HR 0,28; IC 95% 0,19–0,41) y aquellos con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (HR 0,47; IC 95% 0,29–0,77). Los resultados en sobrevida global aún son inmaduros, con una mediana de SG no alcanzada en el grupo de sac-TMT + pembrolizumab vs 14,5 meses en el grupo de pembrolizumab (HR 0,55; IC 95% 0,36–0,85). La tasa de SG a un año fue del 80% en el grupo de sac-TMT + pembrolizumab y del 69% en el grupo de pembrolizumab. Como es de esperarse la combinación presentó mayor incidencia de efectos adversos, con efectos adversos grado ≥ 3 relacionados al tratamiento en el 55% de los pacientes del grupo sac-TMT + pembrolizumab y 31% del grupo pembrolizumab. Los más frecuentes de cualquier grado para la combinación fueron la anemia (88 vs 27%), neutropenia (45 vs 1%), estomatitis (40 vs 1%). (Lancet 2026; 407: 2607–19)

Al igual que lo mencionado en el estudio mencionado previamente (HARMONi-2), pensamos que estos resultados, aunque alentadores, debemos considerar que necesitan un mayor seguimiento y fueron estudiados en población exclusivamente asiática por lo que pueden no ser extrapolables a nuestros pacientes. También debemos tener en cuenta que al igual que el mencionado estudio el brazo comparador pembrolizumab monodroga en población PD-L1 entre 1–49% no constituye el estándar de tratamiento actual, por lo que estos resultados deben tomarse con precaución.

Propuesta de redacción

	Keynote 407 Pembrolizumab + Carboplatino – Paclitaxel o NabP vs. misma QT	Keynote 189 Pembrolizumab + Platino – Pemetrexed vs. misma QT	IMpower 130 Atezolizumab + Carbopaltino – Nab Paclitaxel vs. misma QT	IMpower150 Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatino-Pa clitaxel vs. BCP
Histología	Escamosa	No escamosa	No escamosa	No escamosa
Estadios	Metastásicos	Metastásicos	Metastásicos	Metastásicos
EFGR/ALK	-	No	Sí	Sí
PDL1	$\geq y < 1\%$	$\geq y < 1\%$	0/1/2/3	0/1/2/3
SG meses	17,1 vs. 11,6 PDL1 $\geq 1\%$ 18,9 vs. 12,8 PDL1 $< 1\%$ 15 vs. 11*	22 vs. 10,7 PDL1 $\geq 50\%$ NA vs. 10 m PDL1 1-49% 21,8 vs. 12,1 PDL1 $< 1\%$ 17,2 vs. 10,2	18,6 vs. 13,9	19,2 vs. 14,7
SLP	8 vs. 5 m	9 vs. 4,9 m	7 vs. 5,5 m	8,3 vs. 6,8 m
TR	62,6 vs. 38,4%	48 vs. 19,4%	49,2 vs. 31,9%	63,5 vs. 48%

Propuesta de redacción

	CheckMate 227 Nivo + Ipi vs. Nivo vs. PQT (PDL1 [≥] 1%) o Nivo + Ipi vs. Nivo + QT vs. QT (PDL1 < 1%)	CheckMate 9LA Nivo + Ipi + 2 ciclos de carbo-paclitaxel (escamosos) o platino + pemetrexed (no escamosos)	EMPOWER Lung-3 Cemiplimab + QT vs. QT		
Histología	Ambas	Ambas	Ambas		
Estadios	Metastásicos	Metastásicos	LR avanzado y metastásicos		
EGFR/ALK	-	No	Sí		
PDL1	≥ y < 1%	≥ y < 1%	≥ y < 1%		
SG meses	17,1 vs. 11,6 PDL1 [≥] 1% 17,1 vs. 15,7 vs. 14,9 PDL1 < 1% 17,2 vs. 15,2 vs. 12,2 * ver SG a cuatro años	15,6 vs. 10,9 PDL1 [≥] 1% 15,8 vs. 10,9 PDL1 < 1% 16,8 vs. 9,8	21,9 vs. 13		
SLP meses		6,7 vs. 5	8,2 vs. 5		
TR		34 vs. 24%	43,3 vs. 22,7%.		

FIN DE DIA 2

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



Cronograma

DÍA 1



CPCNP LOCALIZADO



ADYUVANCIA

- Libretto-432
- ELEVATE



TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

- Rational315



QTRT

- PACIFIC-5

DÍA 2



CPCNP METEASTÁSICO

- Krystal12
- Wukong 28
- PAPILLON
- REZILIENT3
- Optitrop lung 4
- Optitrop lung 5

DÍA 3



- Preserve 003
- Harmoni A
- Harmoni
- Harmoni 6
- TAISHAN-302

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.

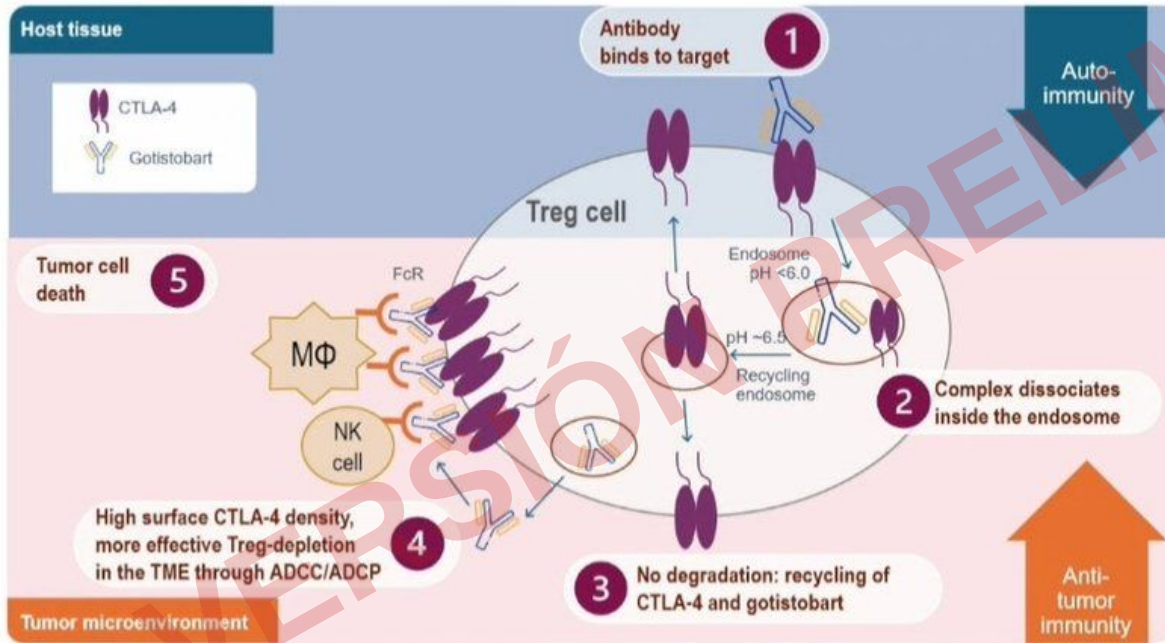
Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.





Gotistobart or docetaxel in metastatic squamous non-small cell lung cancer: stage 1 of the randomized phase 3 PRESERVE-003 trial

Gotistobart



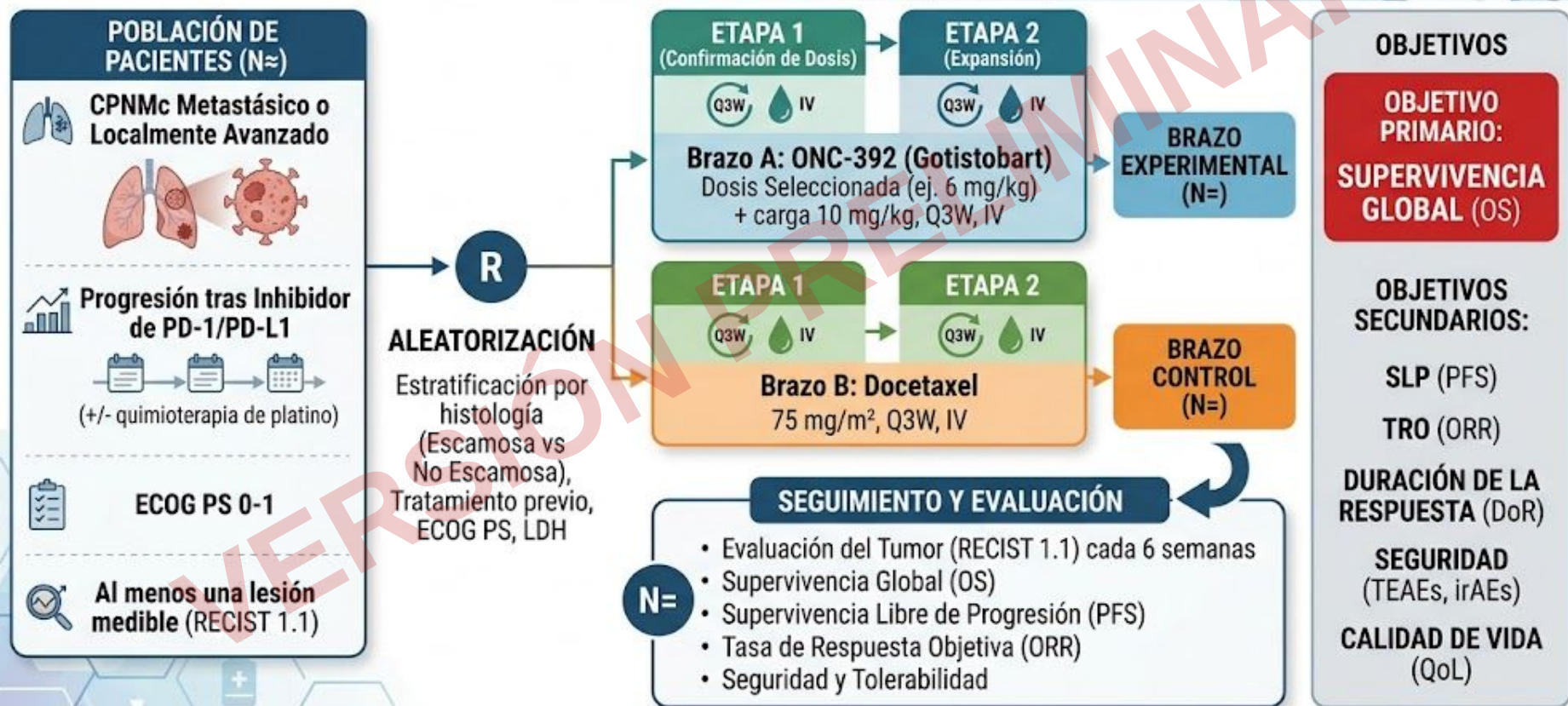
Ac monoclonal anti-CTLA-4, sensible al pH, con un dominio Fc optimizado.

Preserva una alta densidad de CTLA-4 en los linfocitos T reguladores (Treg) infiltrantes del tumor y permite una depleción más efectiva de los Treg.

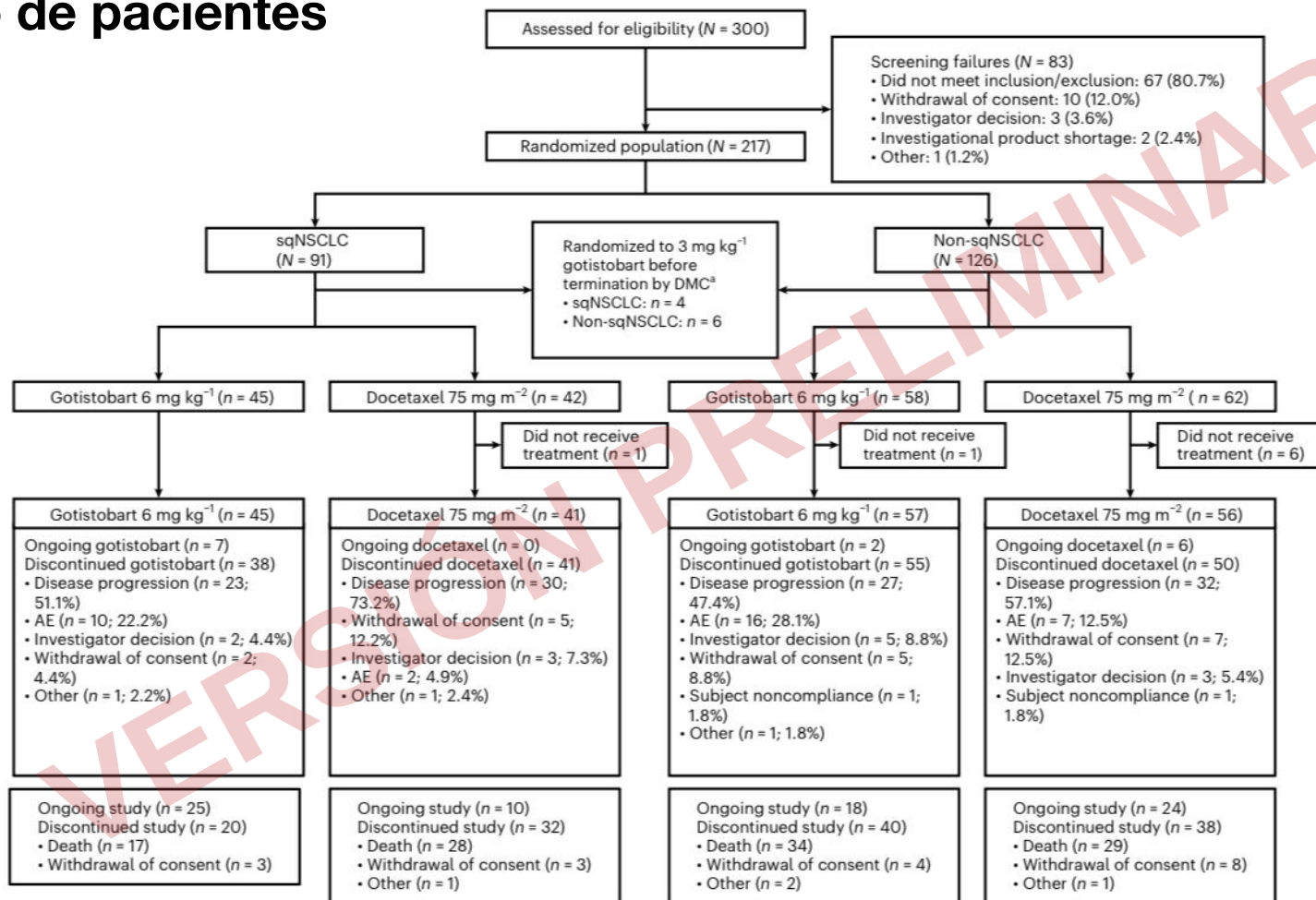


DISEÑO DEL ESTUDIO PRESERVE-003

Fase 3, Dos Etapas, Aleatorizado: **ONC-392 (Gotistobart)** vs **Docetaxel** en **Cáncer de Pulmón No Microcítico Metastásico (CPNMc)**



Flujo de pacientes



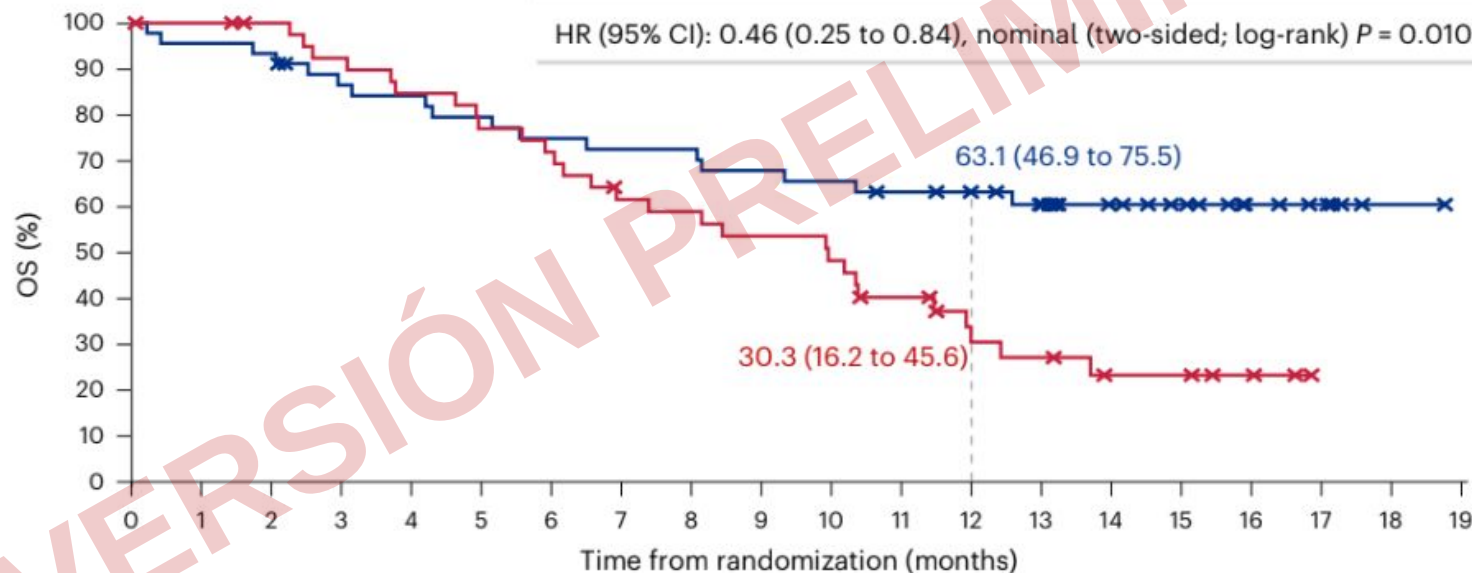
Características de la población

Characteristic		Gotitobart (n=45)	Docetaxel (n=42)
Median age (range) in years		64.0 (39–86)	68.5 (43–84)
Sex, no. (%)	Male	36 (80.0)	38 (90.5)
	Female	9 (20.0)	4 (9.5)
Race, no. (%)	Asian	32 (71.1)	30 (71.4)
	White	11 (24.4)	11 (26.2)
	Black or African American	2 (4.4)	0
	Other	0	1 (2.4)
Region, no. (%)	USA	11 (24.4)	11 (26.2)
	Non-USA ^a	34 (75.6)	31 (73.8)
ECOG PS score, no. (%)	0	9 (20.0)	7 (16.7)
	1	36 (80.0)	35 (83.3)
Smoking status, no. (%)	Never	3 (6.7)	4 (9.5)
	Current	8 (17.8)	11 (26.2)
	Former	34 (75.6)	27 (64.3)
Median (range) time from initial diagnosis to randomization in months		14.5 (5.9–65.6)	12.3 (4.0–72.5)
PD-(L)1 tumor proportion score, no. (%)	PD-(L)1 <1%	14 (31.1)	11 (26.2)
	PD-(L)1 1–49%	8 (17.8)	3 (7.1)
	PD-(L)1 ≥50%	7 (15.6)	12 (28.6)
	Unknown	16 (35.6)	16 (38.1)

Metastases at baseline, no. (%)	Yes	45 (100.0)	42 (100.0)
	Liver	6 (13.3)	2 (4.8)
	Brain	6 (13.3)	4 (9.5)
Number of prior lines of therapy in the advanced/metastatic setting, no. (%)	1	30 (66.7)	30 (71.4)
	2	14 (31.1)	8 (19.0)
	≥3	1 (2.2)	4 (9.5)
Prior anticancer therapy, no. (%)	Radiotherapy	27 (60.0)	18 (42.9)
	Surgery	14 (31.1)	9 (21.4)
	Platinum chemotherapy	45 (100.0)	42 (100.0)
	Anti-PD-(L)1	45 (100.0)	42 (100.0)
	CTLA-4 therapy	3 (6.7)	0

Resultados SG

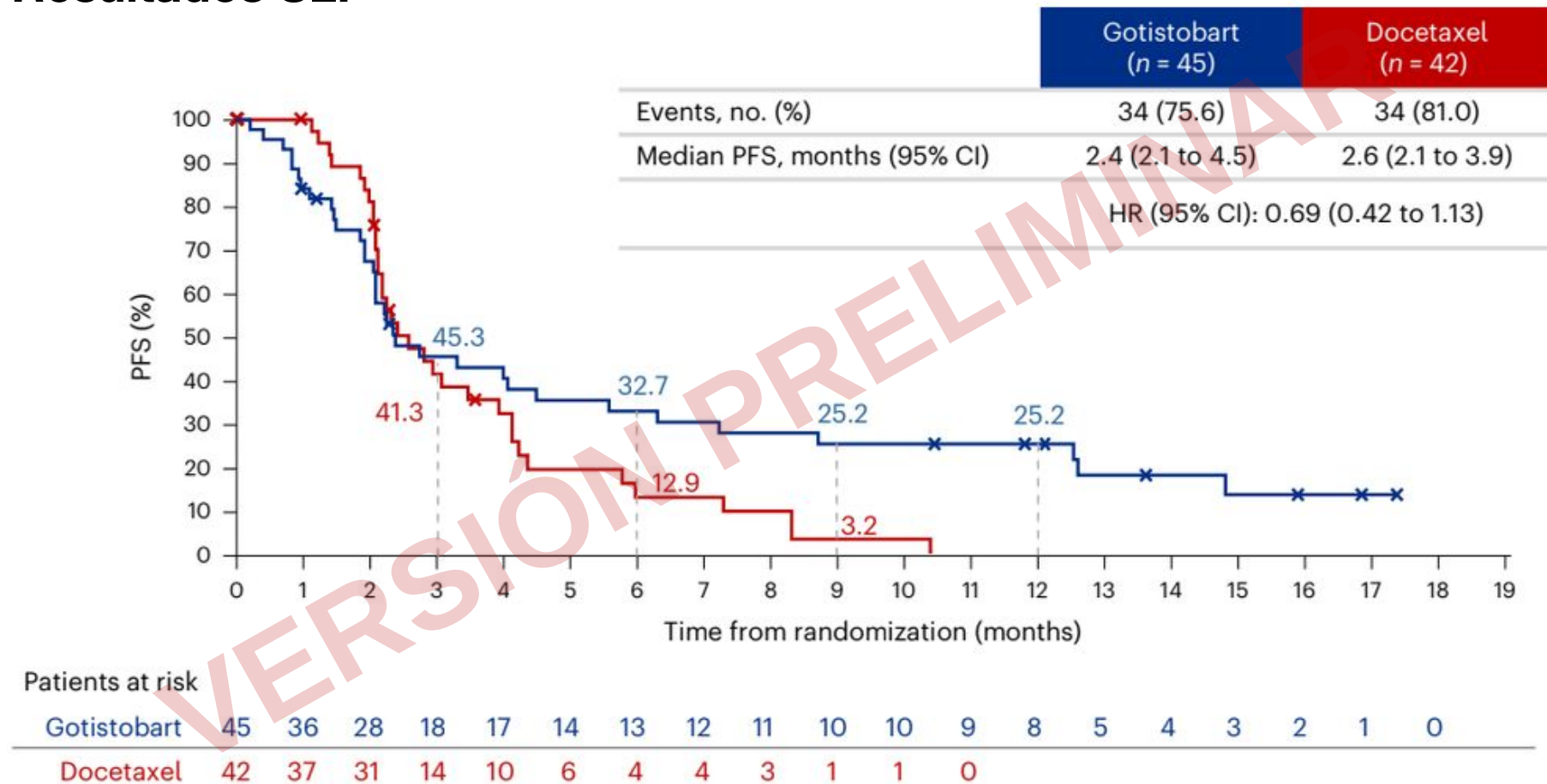
	Gotistobart (n = 45)	Docetaxel (n = 42)
Events, no. (%)	17 (37.8)	28 (66.7)
Alive, no. (%)	25 (55.6)	10 (23.8)
Median OS, months (95% CI)	NE (9.3 to NE)	10.0 (6.2 to 11.9)
Median (IQR) duration of follow-up, months ^a	14.5 (13.0 to 16.4)	15.2 (11.5 to 16.0)
HR (95% CI): 0.46 (0.25 to 0.84), nominal (two-sided; log-rank) P = 0.0102		



Patients at risk

Gotistobart	45	43	42	37	36	34	32	31	31	29	28	26	24	21	15	12	7	5	1	0
Docetaxel	42	41	39	36	33	30	28	23	22	20	18	14	9	8	5	5	3	0	0	0

Resultados SLP



Resultados

Endpoint	Gotistobart (n=45)	Docetaxel (n=42)
Median OS, months (95% CI)	NE (9.3 to NE)	10.0 (6.2 to 11.9)
HR (95% CI)	0.46 (0.25 to 0.84)	
Nominal P value (two-sided log rank)	0.0102	
12-month OS rate, % (95% CI)	63.1 (46.9 to 75.5)	30.3 (16.2 to 45.6)
Median PFS, months (95% CI)	2.4 (2.1 to 4.5)	2.6 (2.1 to 3.9)
HR (95% CI)	0.69 (0.42 to 1.13)	
12-month PFS rate, % (95% CI)	25.2 (13.2 to 39.2)	0 (NE to NE)
Confirmed ORR, no. (%; 95% CI)	9 (20.0; 9.6 to 34.6)	2 (4.8; 0.6 to 16.2)
Best overall response, no. (%)		
Complete response	0	0
Partial response	9 (20.0)	2 (4.8)
Stable disease	7 (15.6)	14 (33.3)
Progressive disease	22 (48.9)	19 (45.2)
NE	4 (8.9)	1 (2.4)
Missing	3 (6.7)	6 (14.3)
Median DoR, months (95% CI)	11.0 (3.5 to NE)	3.8 (3.5 to NE)

Tratamientos posteriores

Anticancer therapy — no. (%)		Gotistobart (n=45)	Docetaxel (n=42)
Any anticancer systemic therapy		18 (40.0)	26 (61.9)
PD-(L)1 inhibitors (pembrolizumab, sugemalimab, serplulimab, camrelizumab, sintilimab, tislelizumab)		3 (6.7)	10 (23.8)
Chemotherapy	Pyrimidine analogues	7 (15.6)	8 (19.0)
	Platinum compounds	6 (13.3)	9 (21.4)
	Taxanes	9 (20.0)	3 (7.1)
	Combinations	1 (2.2)	0
	Podophyllotoxin derivatives	0	1 (2.4)
	Vinca alkaloids	0	1 (2.4)
	Topoisomerase I inhibitor	0	1 (2.4)
Other protein kinase inhibitors and EGFR inhibitors (catequentinib, afatinib, surufatinib)		8 (20.0)	13 (31.0)
Monoclonal antibodies and antibody–drug conjugates		2 (4.4)	2 (4.8)
VEGF/VEGFR inhibitors		2 (4.4)	0
Other investigational or unspecified traditional medicines		0	4 (9.5)
Other antineoplastic agents		1 (2.2)	3 (7.1)
Interleukins		0	1 (2.4)
CD2 targeted monoclonal antibody		0	1 (2.4)

Efectos adversos

AEs, no. (%)	Gotistobart (n=45)		Docetaxel (n=41)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any	38 (84.4)	19 (42.2)	37 (90.2)	20 (48.8)
Any serious AE	19 (42.2)	–	12 (29.3)	–
AEs in at least 10% of the patients in either treatment group				
Increased ALT	13 (28.9)	3 (6.7)	4 (9.8)	0
Diarrhea	13 (28.9)	2 (4.4)	4 (9.8)	0
Increased AST	12 (26.7)	2 (4.4)	2 (4.9)	0
Chills	10 (22.2)	1 (2.2)	0	0
Decreased platelet count	8 (17.8)	1 (2.2)	4 (9.8)	0
Infusion-related reaction	8 (17.8)	0	0	0
Anemia	7 (15.6)	0	15 (36.6)	1 (2.4)
Decreased appetite	7 (15.6)	0	6 (14.6)	1 (2.4)
Decreased weight	7 (15.6)	0	2 (4.9)	0
Nausea	6 (13.3)	0	6 (14.6)	0
Vomiting	6 (13.3)	0	2 (4.9)	0
Pyrexia	6 (13.3)	0	0	0
Rash	6 (13.3)	1 (2.2)	1 (2.4)	0
Decreased neutrophil count	5 (11.1)	0	10 (24.4)	10 (24.4)
Decreased blood lactate dehydrogenase	5 (11.1)	0	1 (2.4)	0
Colitis	5 (11.1)	4 (8.9)	0	0
Pruritus	5 (11.1)	0	0	0
Decreased white blood cell count	4 (8.9)	0	9 (22.0)	6 (14.6)
Fatigue	3 (6.7)	1 (2.2)	6 (14.6)	0
Pneumonia	3 (6.7)	2 (4.4)	5 (12.2)	1 (2.4)
Alopecia	0	NA	7 (17.1)	NA

Efectos adversos inmunomediados

Immune-related adverse events — no. (%)	Gotistobart (n=45)		Docetaxel (n=41)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any	27 (60.0)	15 (33.3)	4 (9.8)	2 (4.9)
Diarrhea	10 (22.2)	2 (4.4)	0	0
Colitis	5 (11.1)	4 (8.9)	0	0
Increased ALT	5 (11.1)	2 (4.4)	0	0
Increased AST	4 (8.9)	2 (4.4)	0	0
Immune-mediated lung disease	3 (6.7)	2 (4.4)	0	0
Rash	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0
Decreased appetite	3 (6.7)	0	0	0
Nausea	3 (6.7)	0	0	0
Pruritis	3 (6.7)	0	0	0

Conclusiones de los autores

Gotistobart demuestra una mejoría clínicamente significativa en la supervivencia global en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM escamoso que presentan progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento anti-PD-(L)1, administrado en combinación con o después de quimioterapia basada en platino, con una reducción del 54% en el riesgo de muerte y toxicidad aceptable.

Los resultados de la etapa 1 de este estudio aleatorizado de fase 3 sugieren que gotistobart podría ofrecer una opción de tratamiento libre de quimioterapia para estos pacientes.

Propuesta de redacción

TRAS PROGRESIÓN A ITK, QUIMIOTERAPIA +/- INMUNOTERAPIA

Datopotamab-deruxtecán (...)

El gotistobart un nuevo anticuerpo anti-CTLA-4 sensible al pH que produce una depleción selectiva de los linfocitos T reguladores dentro del microambiente tumoral es otro fármaco en estudio tras progresión a una o más líneas de tratamiento que incluyan un inhibidor PD-1/PD-L1 y quimioterapia basada en platino.

El estudio PRESERVE-003, un ensayo fase 3 diseñado en dos etapas que evalúa gotistobart , incluye pacientes con CPCNP escamoso metastásico, sin alteraciones genómicas accionables en este contexto.

Actualmente se presentan los resultados de la etapa 1, cuyo objetivo fue confirmar la dosis y evaluar la eficacia preliminar, (objetivo primario: sobrevida global; objetivos secundarios: SLP, TRO, duración de la respuesta y la seguridad de gotistobart. Esta etapa no cuenta con la potencia para confirmar su eficacia.

Se evaluaron 300 pacientes, de los cuales 217 fueron incluidos en la etapa 1, 91 con CPCNP escamoso y 126 con CPCNP no escamoso. Los pacientes con tumores no escamosos no continuaron con el estudio por ineficacia así como los pacientes que recibieron gotistobart a dosis de 3 mg/kg . Los 87 pacientes restantes constituyeron la población para el análisis de eficacia y seguridad en CPCNP escamoso. Estos pacientes fueron randomizados 1:1, 45 pacientes recibieron gotistobart 6 mg/kg cada 3 semanas, con dos dosis de carga de 10 mg/kg, mientras que 42 pacientes recibieron docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas

Propuesta de redacción

Con una mediana de seguimiento de 14,5 meses, la mediana de SG no se había alcanzado con gotistobart frente a 10,0 meses con docetaxel (HR 0,46; IC 95% 0,25–0,84; p bilateral nominal=0,0102). A los 12 meses, la tasa de supervivencia global (SG) se duplicó con gotistobart: 63,1 vs 30,3% con docetaxel. También se observó un beneficio en tasa de respuestas objetivos de 20 vs 4,8% respectivamente. Sin embargo, no se demostró un beneficio en SLP con una mediana de 2,4 meses en el grupo de gotistobart vs 2,6 meses (HR 0,69; IC 95% 0,42-1,13).

En cuanto a la seguridad destacamos que un 60,0% de los pacientes del brazo de gotistobart presentó al menos un evento adverso inmunomediado de cualquier grado, frente al 9,8% en el brazo de docetaxel. El tratamiento con gotistobart presentó mayor incidencia de eventos adversos graves (EAG) considerados por los investigadores (42,2% en los pacientes tratados con gotistobart y 29,3% en aquellos que recibieron docetaxel)

Entre los EAG relacionados con el tratamiento (TRAES) que ocurrieron en más de un paciente, los más frecuentes en el brazo de gotistobart fueron colitis (11,1%), enfermedad pulmonar inmunomediada (6,7%) y neumonía (4,4%). En el brazo de docetaxel, los más frecuentes fueron neumonía (9,8%) y neutropenia febril (7,3%).(Nat Med. 2026;32:2245-2253)

En función de estos resultados creemos que gotistobart es un fármaco con resultados promisorios en el tratamiento post progresión a inmunoterapia y quimioterapia basada en platinos en CPNCP escamoso, pero aguardamos los resultados de la segunda etapa de este estudio para confirmar su eficacia en un mayor número de pacientes. Por tanto, su uso debe restringirse al contexto de ensayos clínicos por el momento.