BIOPRESS HEALTHCARE

PHARMA CATALYST MONITOR

ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA · 16 OCTUBRE – 1 NOVIEMBRE 2026 · EXTRAORDINARIO ESMO

Lo que ha decidido el regulador y lo que han leído los ensayos en las dos últimas semanas, con el dato clínico por delante y la pregunta que deja abierta al final. Este número cubre además el congreso de la ESMO celebrado en Madrid del 23 al 27 de octubre. Cuando un área no ha tenido nada relevante, lo decimos y no rellenamos.

FDA › CONVERSIÓN A APROBACIÓN PLENA › 16 OCTUBRE 2026

Carga mutacional alta: la indicación se consolida y el umbral sube a 13 mutaciones por megabase

QUÉ HA PASADO

La FDA convirtió en aprobación plena la indicación tumor-agnóstica de pembrolizumab en tumores sólidos irresecables o metastásicos con carga mutacional tumoral alta y progresión tras tratamiento previo sin alternativas satisfactorias, y al hacerlo elevó el umbral de TMB-alta de 10 a 13 mutaciones por megabase.

EL DATO

La conversión se apoya en KEYNOTE-158. En los 220 pacientes con TMB de 13 mut/Mb o más —145 de la cohorte M, prospectiva, y 75 de las cohortes A a J—, la tasa de respuesta objetiva por revisión central independiente con RECIST 1.1 modificado fue del 36% (IC95% 30–43), y el 58% de los respondedores mantuvo la respuesta al menos doce meses. La agencia declaró que la eficacia no quedó confirmada en el intervalo de 10 a menos de 13 mut/Mb. La determinación exige una prueba autorizada por la FDA.

LA LETRA PEQUEÑA

El soporte no es un ensayo aleatorizado, sino cohortes de un solo brazo, y las cohortes A a J son un análisis retrospectivo preplanificado, no un reclutamiento prospectivo. El cambio de umbral deja fuera de indicación a pacientes que hoy la tienen: los situados entre 10 y 13. Y el valor de TMB depende del panel, del territorio secuenciado y del algoritmo de llamada de variantes, de modo que el mismo tumor puede caer a un lado u otro del corte según el laboratorio.

> **LA PREGUNTA QUE QUEDA**
>
> ¿Qué ocurre con los pacientes que iniciaron tratamiento con un TMB entre 10 y 13? ¿Y qué laboratorios pueden informar la carga mutacional con un método trazable al del ensayo, cuando dos puntos de diferencia deciden el acceso?

FDA › APROBACIÓN ACELERADA › 19 OCTUBRE 2026

Cáncer de recto dMMR: la primera indicación que contempla no operar

QUÉ HA PASADO

La FDA concedió aprobación acelerada a dostarlimab en monoterapia para adultos con cáncer de recto localmente avanzado en estadio II o III, sin tratamiento previo, con deficiencia de reparación de errores de emparejamiento o inestabilidad de microsatélites alta determinada por prueba autorizada.

EL DATO

AZUR-1, fase II de un solo brazo con 154 pacientes tratados. La variable principal, respuesta clínica completa mantenida doce meses, fue del 47% (IC95% 37–56) por revisión central independiente sobre 116 pacientes evaluables, y del 68% (IC95% 60–76) por evaluación del investigador sobre 144. Pauta de 500 mg intravenosos cada tres semanas, nueve ciclos en seis meses. Entre los respondedores, con más de dos años de seguimiento, no se comunicaron recurrencias. Advertencias por reacciones inmunomediadas, reacciones a la infusión, complicaciones del trasplante alogénico y toxicidad embriofetal.

LA LETRA PEQUEÑA

Un solo brazo y sin comparador: el contrafáctico es la quimiorradioterapia seguida de cirugía, que cura a buena parte de estos pacientes. La distancia entre el 47% central y el 68% del investigador no es menor; mide cuánto depende el resultado de quién lee la respuesta. Y la variable es una respuesta clínica a doce meses, no supervivencia ni ausencia de recidiva a largo plazo: la propia FDA señala que hace falta más seguimiento para saber cuánto duran las respuestas y con qué frecuencia reaparece el tumor.

> LA PREGUNTA QUE QUEDA
>
> Si la evaluación de la respuesta depende tanto del observador, ¿qué protocolo de vigilancia —endoscopia, resonancia, periodicidad— hace falta antes de renunciar a la cirugía? ¿Y qué proporción de los pacientes con cáncer de recto de nuestro entorno llega con el estado dMMR determinado antes de decidir el tratamiento local?

FDA › APROBACIÓN › 26 OCTUBRE 2026

Próstata metastásica hormonosensible: la primera línea pasa a decidirse con el estado HRR

QUÉ HA PASADO

La FDA aprobó talazoparib con enzalutamida para adultos con cáncer de próstata metastásico no tratado o sensible a la modulación de la vía androgénica con mutaciones en genes de recombinación homóloga, detectadas por prueba autorizada.

EL DATO

TALAPRO-3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: 599 pacientes con mutación HRR aleatorizados 1:1 a enzalutamida con talazoparib o con placebo, todos con deprivación androgénica continua. Supervivencia libre de progresión radiográfica evaluada por el investigador: mediana no alcanzada frente a 45,8 meses (IC95% 37,7–no alcanzada); HR 0,48 (IC95% 0,36–0,65; p<0,0001). La supervivencia global seguía inmadura en ese análisis. La ficha incorpora advertencias por síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, mielosupresión y toxicidad embriofetal.

LA LETRA PEQUEÑA

El brazo control alcanza casi cuatro años de mediana, de modo que el beneficio se añade sobre un comparador que ya rinde muy bien, y sin supervivencia global no se sabe si anticipar el inhibidor de PARP es mejor que reservarlo para la progresión. «HRR» agrupa genes de comportamiento distinto: el efecto en BRCA1 y BRCA2 no tiene por qué ser el de ATM o CHEK2. Y la advertencia de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda pesa más cuando el tratamiento se inicia años antes.

> LA PREGUNTA QUE QUEDA
>
> ¿Compensa anticipar el inhibidor de PARP a primera línea frente a reservarlo, cuando no existe comparación directa entre ambas secuencias? ¿Y qué circuito de genética garantiza el resultado HRR en el plazo en que hay que decidir esa primera línea?

CHMP › RETIRADA DE SOLICITUDES › 16 OCTUBRE 2026

Dos indicaciones aprobadas en Estados Unidos en junio se retiran en Europa en octubre

QUÉ HA PASADO

En las conclusiones de su plenario del 12 al 15 de octubre, el CHMP registró la retirada de dos solicitudes de extensión de indicación: palbociclib como mantenimiento en cáncer de mama HR+/HER2+ localmente avanzado o metastásico, y capivasertib en cáncer de próstata metastásico hormonosensible con déficit de PTEN.

EL DATO

Las dos indicaciones están aprobadas en Estados Unidos desde junio de 2026. Palbociclib se apoya en PATINA: 518 pacientes, supervivencia libre de progresión por investigador con HR 0,76 (IC95% 0,59–0,97; p unilateral 0,0134), medianas no estimables por censura y supervivencia global inmadura. Capivasertib con abiraterona se apoya en CAPItello-281: 1.012 pacientes, supervivencia libre de progresión radiográfica de 33,2 frente a 25,7 meses, HR 0,81, con supervivencia global también inmadura. En el mismo plenario, el comité confirmó tras reexamen su opinión negativa sobre narsoplimab en microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

LA LETRA PEQUEÑA

Una retirada no es un rechazo, y los highlights no publican el motivo: cualquier lectura de intenciones es conjetura. Lo contrastable es que los dos expedientes comparten perfil —beneficio en una variable intermedia, magnitud moderada y supervivencia global inmadura en el momento del análisis— y que, al retirarse, no habrá EPAR: en Europa no existirá evaluación pública de esa misma evidencia.

> LA PREGUNTA QUE QUEDA
>
> Cuando la misma evidencia da indicación en una agencia y no en otra, ¿con qué se le explica la diferencia al clínico que ya la ha visto presentada en un congreso? ¿Y qué dato adicional —supervivencia global, calidad de vida, comparador actualizado— haría falta para que estos expedientes prosperasen en Europa?

ESMO 2026 › FASE III · SIMPOSIO PRESIDENCIAL › MADRID, 23–27 OCTUBRE 2026

Melanoma resecado: la vacuna individualizada llega con datos completos

QUÉ HA PASADO

Merck y Moderna presentaron en el simposio presidencial de ESMO los resultados completos del fase III INTerpath-001, con intismeran autogene añadido a pembrolizumab frente a pembrolizumab con placebo en melanoma cutáneo completamente resecado de alto riesgo, estadios IIB a IV. El topline se había comunicado en agosto sin magnitud del efecto.

EL DATO

1.137 pacientes sin tratamiento sistémico previo, aleatorizados 2:1, doble ciego. Supervivencia libre de recurrencia: HR 0,58 (IC95% 0,45–0,75; p<0,001), con medianas no alcanzadas y tasas a dos años del 82,2% (IC95% 79,3–84,8) frente al 70,0% (65,0–74,5). Supervivencia libre de metástasis a distancia: HR 0,62 (0,45–0,85; p=0,002). Seguimiento mediano de 24,6 meses. Acontecimientos adversos relacionados en el 95,8% frente al 90,0%; de grado 3 a 5, en el 14,2% frente al 13,4%. Los más frecuentes: fiebre (52,2%), dolor en el punto de inyección (51,0%) y fatiga (38,5%).

LA LETRA PEQUEÑA

La supervivencia global sigue inmadura y la variable principal es una supervivencia libre de recurrencia, no un desenlace duro. La aleatorización 2:1 deja un brazo control de unos 380 pacientes, con intervalos más amplios en sus tasas. Las medianas no se alcanzaron en ninguno de los dos brazos, así que todo el efecto se lee en tasas a dos años con 24,6 meses de seguimiento. Y la toxicidad añadida, mayoritariamente local y febril, se suma a nueve administraciones más en una población operada y libre de enfermedad.

LA PREGUNTA QUE QUEDA

¿Qué centros pueden garantizar tejido suficiente, secuenciación y cadena de custodia para un producto fabricado paciente a paciente, y en cuánto tiempo desde la cirugía? ¿Y el beneficio se concentra en la enfermedad ganglionar o se mantiene en el estadio II?

ESMO 2026 › FASE III · SIMPOSIO PRESIDENCIAL › MADRID, 23–27 OCTUBRE 2026

Microcítico extendido: el mantenimiento de primera línea deja de ser solo durvalumab

QUÉ HA PASADO

Se presentó en ESMO, con publicación simultánea en The New England Journal of Medicine, el fase III DeLLphi-305, que añade tarlatamab a durvalumab como mantenimiento de primera línea en carcinoma microcítico de pulmón en estadio extendido sin progresión tras cuatro ciclos de platino y etopósido.

EL DATO

563 pacientes aleatorizados 1:1 en 175 centros de 29 países. Supervivencia global mediana, contada desde la aleatorización de mantenimiento: 21,1 frente a 12,7 meses; HR 0,42 (IC95% 0,32–0,54; p<0,001). Supervivencia libre de progresión: 7,4 frente a 1,9 meses; HR 0,34 (IC95% 0,28–0,42; p<0,001). Seguimiento mediano de 15,9 y 16,1 meses, con 243 muertes en el corte de julio de 2026. Síndrome de liberación de citocinas en el 49,6% frente al 1,4%, casi todo de grado 1 (41,8%) o 2 (7,4%), un caso de grado 3 y ninguno mortal; ICANS en el 1,1%. Pauta escalonada de 1 mg y luego 10 mg.

LA LETRA PEQUEÑA

La supervivencia se mide desde la aleatorización de mantenimiento, no desde el diagnóstico ni desde el inicio de la inducción: estas medianas no son comparables con las de los ensayos de primera línea. Quedaron fuera los pacientes con enfermedad primariamente refractaria o con progresión rápida durante la inducción, es decir, los de peor pronóstico, y también los que tenían metástasis cerebrales sintomáticas. Y la mitad de los tratados presentó síndrome de liberación de citocinas, concentrado en las primeras dosis.

LA PREGUNTA QUE QUEDA

¿Qué estructura —monitorización tras las dosis de escalada, acceso a tocilizumab, circuito de urgencias informado— hace falta para administrar un biespecífico en mantenimiento ambulatorio? ¿Y qué se hace con los pacientes que progresan durante la inducción, que el ensayo no incluyó?

Espaciar la inmunoterapia: un ensayo de desescalada se detiene por exceso de muertes

QUÉ HA PASADO

Unicancer presentó el análisis intermedio del fase III MOIO, que comparaba mantener la pauta estándar de inhibidores de punto de control frente a administrar la misma dosis cada tres meses en pacientes con tumores sólidos avanzados en respuesta parcial o completa tras seis meses de tratamiento.

EL DATO

308 pacientes en la población por intención de tratar modificada, 340 aleatorizados y tratados, con margen de no inferioridad preespecificado en HR 1,30 para la supervivencia libre de progresión. Mediana de 25,0 meses con la pauta estándar frente a 21,9 con la espaciada; HR 1,35 (IC96,16% 0,90–2,04; p unilateral 0,0635): la no inferioridad no quedó demostrada. Las muertes fueron del 10,5% frente al 19,9%, con HR de supervivencia global de 2,04 (IC95% 1,08–3,85; p bilateral 0,0286). Seguimiento mediano de 18,6 meses. Los efectos adversos inmunomediados de grado 3 o 4 fueron similares: 10,5% frente a 9,5%. El promotor detuvo el ensayo.

LA LETRA PEQUEÑA

Es un análisis intermedio, el umbral de futilidad no se cruzó y el intervalo de la supervivencia libre de progresión incluye el 1. El efecto es heterogéneo por tumor: favoreció la pauta estándar en carcinoma urotelial (HR 2,9; IC95% 1,3–6,7) y numéricamente en pulmón, mientras que en renal y en cabeza y cuello la pauta espaciada resultó numéricamente favorable. Un diseño pan-tumoral mezcla farmacologías y pronósticos distintos, y la señal de supervivencia procede de un número pequeño de eventos.

> **LA PREGUNTA QUE QUEDA**
>
> ¿Qué desenlace y qué tamaño muestral harían falta para responder a la desescalada tumor por tumor, en lugar de en conjunto? ¿Y qué se le responde hoy al paciente en respuesta mantenida que pregunta por espaciar las infusiones?

EN UNA LÍNEA

23–27 octubre · NATALEE, a seis años: ribociclib con inhibidor de aromatasa no esteroideo en cáncer de mama precoz HR+/HER2− de alto riesgo (5.101 pacientes) comunica un HR de supervivencia global de 0,809 (IC95% 0,661–0,989) y de supervivencia libre de enfermedad invasiva de 0,741 (0,646–0,849), con diferencias absolutas de supervivencia del 1,2% a cinco años y del 2,1% a seis. El promotor no precisa si el resultado cruza el umbral estadístico preespecificado; se desarrolla en el próximo número.

23–27 octubre · CLARITY-Gastric01, en carcinoma gastroesofágico avanzado CLDN18.2 positivo previamente tratado, alcanzó el objetivo de supervivencia global en tercera línea o posterior con sonesitatug vedotina (mediana de 10,0 frente a 5,0 meses) pero no el de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar. Cifras pendientes de contraste contra la publicación; se desarrolla en el próximo número.

Neurología y neumología · Sin decisiones regulatorias ni lecturas relevantes en el periodo. El único movimiento en neumología fue el registro, el 30 de octubre, de un fase III con verducatib en EPOC: un inicio de programa, no un resultado.

LO QUE VIENE

CHMP. Próximo plenario del 9 al 12 de noviembre; las conclusiones se publican el viernes siguiente. El plenario de octubre dejó seis opiniones positivas para medicamentos nuevos, entre ellas daraxonrasib en cáncer de páncreas metastásico tratado previamente.

Deramiocel (distrofia muscular de Duchenne). Capricor comunicó que la fecha objetivo de decisión de la FDA se traslada al 22 de noviembre de 2026, tras una enmienda que acota la indicación a la función de la extremidad superior.

AZUR-1. La continuidad de la aprobación acelerada de dostarlimab depende de la verificación del beneficio clínico; el seguimiento del análisis intermedio sigue madurando.

Congresos. SABCS, del 8 al 11 de diciembre en San Antonio. ASH, del 12 al 15 de diciembre en Nueva Orleans.

Política editorial. Este boletín describe decisiones regulatorias y resultados de ensayos publicados por sus fuentes originales. No emite juicios sobre compañías ni recomendaciones de tratamiento, no acepta patrocinio de entradas individuales y aplica el mismo criterio a todas las moléculas, incluidas las de clientes de BioPress. Las fechas PDUFA no las publica la FDA: cuando aparecen, proceden de comunicaciones de las propias compañías y se identifican como tales.

Edición y criterio científico: **BioPress Ediciones Médicas**.