

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-358/V1/25042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino

Fecha de publicación: 25 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Tislelizumab (Tevimbra®)(17).....	3
Farmacología(19).....	4
Eficacia(17)	4
Ensayo BGB-A317-302 (RATIONALE-302) (20).....	4
Análisis de subgrupos.....	7
Seguridad(17).....	7
Discusión	9
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	21

Introducción

El cáncer de esófago (CE) es el undécimo cáncer más frecuente a nivel mundial respecto a incidencia, representando el 2,6% de todos los diagnósticos y la séptima causa más frecuente de muerte por cáncer en 2020(1) . Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación aproximada de entre 3 y 10 hombres por cada mujer, dependiendo del área geográfica. La tasa de estandarización por edad por 100 000 habitantes en 2022 entre hombres y mujeres fue de 7,6 y 2,6, respectivamente(1). El riesgo aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima y octava década de la vida, siendo la media de 67 años el momento del diagnóstico. Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas, siendo las regiones con prevalencia más elevada Asia, África y Europa, con unas tasas de incidencia de 6,2, 3,6 y 3,3 casos/100 000 habitantes, respectivamente(1,2).

En España, el CE es el sexto tumor más frecuente del aparato digestivo situándose por detrás del cáncer colorrectal, pancreático, gástrico, hepático y de vesícula biliar(3,4). Se estimó una incidencia para 2025 de 2300 casos (1883 casos en varones y 417 en mujeres). En 2023 se notificaron 1869 muertes (1531 en hombres y 338 en mujeres)(5).

Se trata de un tipo de tumor de comportamiento muy agresivo, que suele diagnosticarse en estadios avanzados, lo que en buena parte se explica por la ausencia de serosa de este órgano, que facilita su rápida propagación a estructuras vecinas del mediastino, y a una extensa red de drenaje linfático, que facilita la diseminación tumoral incluso en estadios precoces. A pesar de los recientes avances en su diagnóstico y tratamiento, el pronóstico sigue siendo pobre(6). Como en otras muchas neoplasias la supervivencia a los 5 años está directamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico. Así, según los datos de que dispone el National Cancer Institute de EE. UU., en la enfermedad localizada al diagnóstico la supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 49% y para los pacientes con enfermedad diseminada a los tejidos u órganos circundantes o a los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico la supervivencia a los 5 años es del 28%(7).

Se han descrito dos subtipos histológicos principales de CE: el carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE), que comprende el 90 % de los casos de cáncer de esófago en todo el mundo y el adenocarcinoma (AC), que se diferencian por su patogenia, localización del tumor y pronóstico (8). La mayoría de los CCEE, se localizan en el tercio proximal y medio, mientras que el AC es más frecuente en el tercio distal del esófago y en la unión esófago-gástrica(9).

El CCEE es el más frecuente, en especial en los países orientales, en Europa del Este y en Asia, y representa aproximadamente el 60% de todos los casos de CE diagnosticados en Europa. Alrededor del 40% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica (10). Sin embargo, las tasas de mortalidad asociadas con el AC están aumentando y han superado las del CCEE en varias regiones de la UE(10,11).

Se consideran factores pronósticos, más allá de la clasificación por estadios según el sistema TNM y las características histológicas de la enfermedad (que incluyen el grado de diferenciación), la localización del tumor primario, el estado nutricional, el estado funcional del paciente (PS, performance status, por sus siglas en inglés) y las comorbilidades asociadas(4).

Hasta la fecha no se dispone de marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa en pruebas endoscópicas y radiológicas. En personas que tienen enfermedades de riesgo, como esófago de Barret, se recomienda realizar seguimiento mediante endoscopia para detectar a tiempo un posible tumor (4).

Aunque la etiología no está claramente dilucidada, se consideran como principales factores de riesgo del CCEE el consumo habitual de tabaco y el consumo excesivo de alcohol (12).

El objetivo del tratamiento del CCEE en estadio avanzado y metastásico es el alivio de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y prolongar la supervivencia(4). Las opciones de tratamiento dependen de la situación clínica y las comorbilidades del paciente. En primera línea, los pacientes con buen estado funcional generalmente se tratan con intención paliativa con quimioterapia de combinación basada en platino y una fluoropirimidina, que continúa siendo el tratamiento estándar en primera línea. En los últimos años, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia (con agentes como pembrolizumab y nivolumab) o la combinación de dos inmunoterapias (nivolumab e ipilimumab) se ha desarrollado como una opción de tratamiento recomendada en primera línea(8).

En el contexto del tratamiento de segunda línea de la enfermedad y posteriores, hasta hace unos años, la quimioterapia paliativa con un único agente (taxano o irinotecán) se utilizaba habitualmente en la práctica médica para pacientes con estado funcional ECOG de 0 a 1. Sin embargo, los resultados en cuanto a eficacia son modestos y la toxicidad (especialmente hematológica) de estos tratamientos es notable (13–15).

En 2020, se ha autorizado en la UE nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE avanzado irresecable, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino(16), y en 2023, tislelizumab recibió autorización de comercialización en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino (17), indicación objeto de este informe.

La guía ESMO 2022(8) recomienda el uso de nivolumab en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platinos y fluoropirimidina. Asimismo, plantea como opciones de tratamiento pembrolizumab, donde disponga de autorización de comercialización (no dispone de ella en la UE), en pacientes que no hayan recibido como tratamiento de primera línea un inhibidor de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) y con una expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , y considerar la quimioterapia con un taxano o irinotecán en pacientes con buen estado funcional que hayan sido tratados previamente con platino-fluoropirimidina y/o nivolumab o pembrolizumab. La última actualización de la guía ESMO, publicada en 2025, recomienda tislelizumab o nivolumab para el CCEE avanzado previamente tratado con quimioterapia basada en platinos y fluoropirimidina. Por su parte, la guía NCCN(11) establece, en aquellos pacientes con estado funcional ECOG ≤ 2 , el uso de tratamiento activo y/o el mejor tratamiento de soporte o paliativo, utilizando como tratamiento activo preferiblemente nivolumab, tislelizumab, docetaxel, paclitaxel e irinotecán, así como pembrolizumab en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 . En la tabla A1 se muestran las opciones de tratamiento con sus características diferenciales comparadas.

Cualquiera que sea la opción de tratamiento considerada, ésta deberá de ir acompañada de soporte nutricional, control analgésico, mantenimiento de la función de deglución, prevención de la hemorragia, apoyo psicológico y psicosocial, así como todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente(8,18).

Tislelizumab (Tevimbra®)(17)

El presente informe analiza la indicación de tislelizumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.

Tevimbra ha sido asimismo autorizado, en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP, por sus siglas en inglés) ≥ 5 %.

Tislelizumab también dispone de indicación autorizada en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TAP ≥ 5 %; y en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

- Tislelizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.
- Tislelizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.
- Tislelizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.

Farmacología(19)

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T en ensayos celulares *in vitro*.

Eficacia(17)

La autorización de tislelizumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino, está basada en los resultados del ensayo BGB-A317-302 (RATIONALE-302).

Ensayo BGB-A317-302 (RATIONALE-302) (20)

El ensayo RATIONALE-302 es un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III, que comparó la eficacia y seguridad de tislelizumab frente a la quimioterapia a elección del investigador (ICC, por sus siglas en inglés) en pacientes con CCEE no resecable, recurrente, localmente avanzado o metastásico.

El ensayo incluyó pacientes adultos, con diagnóstico de CCEE confirmado por histología, con progresión tumoral durante o tras el tratamiento sistémico de primera línea basado en platinos para el CCEE no resecable, recurrente, avanzado o metastásico, con al menos una lesión medible o evaluable según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1 y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Se incluyeron pacientes independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tumor.

Se excluyeron del estudio los pacientes que hubieran recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico para el CCEE no resecable, recurrente, avanzado o metastásico, aquellos que hubieran recibido otras terapias cuya diana sea PD-1 o PD-L1, los pacientes con historia de perforación gastrointestinal y/o fístula ≤ 6 meses antes de la aleatorización, y aquellos con invasión tumoral en órganos adyacentes al sitio de la enfermedad esofágica, derrame pleural, pericárdico o ascitis incontrolables, metástasis cerebral o leptomeningea activa, o enfermedad autoinmune activa o historia de enfermedades autoinmunes con alto riesgo de recaída, así como aquellos con enfermedades que requieran tratamiento sistémico con corticosteroides (> 10 mg diarios de prednisona o equivalentes) u otros medicamentos inmunosupresores, con factores de riesgo cardiovascular como accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o hipertensión no controlada, y aquellos con antecedentes conocidos o cualquier evidencia de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa o fibrosis pulmonar, entre otros. Asimismo, se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que hubieran recibido quimio o inmunoterapia en los 28 días, o 5 semividas, previos a la primera administración del tratamiento de estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a tislelizumab o quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o irinotecán). La aleatorización se estratificó según región geográfica (Asia [Excluyendo Japón] vs. Japón vs. Unión Europea/EE. UU.), según el estado funcional ECOG (0 vs. 1), y según la quimioterapia (paclitaxel vs. docetaxel vs. irinotecán). La quimioterapia se seleccionó antes de la aleatorización, siguiendo las guías clínicas de cada país y a discreción del investigador.

Tislelizumab se administró por perfusión intravenosa cada 3 semanas a dosis de 200 mg. Paclitaxel y docetaxel se administraron a dosis de 135-175 mg/m² y 75 mg/m² (70 mg/m² en Japón) cada 3 semanas, respectivamente, mientras que irinotecán se administró a dosis de 125 mg/m² los días 1 y 8 de ciclos de 3 semanas. Paclitaxel también se pudo administrar a dosis de 80-100 mg/m² semanales, según las guías clínicas locales o nacionales, y en Japón a dosis de 100 mg/m² semanales.

No se permitió el cruzamiento entre los brazos de quimioterapia y tislelizumab. Tislelizumab o la quimioterapia se administraron hasta progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, o hasta que se alcanzara otro criterio de fin de

tratamiento. Se permitió el tratamiento con tislelizumab más allá de una evaluación de progreso de la enfermedad por parte del investigador según los criterios RECIST v1.1 si se sospechaba pseudoprogresión.

El objetivo principal fue comparar la supervivencia global (SG) en la población ITT tras el tratamiento con tislelizumab vs. quimioterapia a elección del investigador como segunda línea de tratamiento en pacientes con CCEE avanzado, irresecable o metastásico. La SG se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. En ausencia de muerte antes de la fecha de corte de datos, la supervivencia global se censuró en la fecha en que el paciente se tuviera constancia de que el paciente seguía con vida o en la fecha de corte de datos, lo que ocurriera primero.

El objetivo secundario clave fue comparar la SG en el conjunto de pacientes PD-L1 positivo (definido como la expresión del *visually-estimated Combined Positive Score* [vCPS] $\geq 10\%$ basado en la prueba Ventana PD-L1(SP263)) tras el tratamiento con tislelizumab vs. ICC como segunda línea de tratamiento en pacientes con CCEE avanzado, irresecable o metastásico. Dado que la terminología vCPS puede inducir a confusión con el término protegido por propiedad intelectual CPS, el titular de la autorización de comercialización (TAC) cambió la terminología de vCPS a TAP (*Tumour Area Positive*) Score, si bien durante la evaluación de los resultados para su autorización en la UE aún se utilizó el término. El TAC confirmó que sólo se va a cambiar la terminología, y por tanto este cambio no introduce modificaciones relativas al algoritmo de puntuación o al ensayo PD-L1.

Otros objetivos secundarios fueron la comparación entre tislelizumab e ICC de la tasa de respuesta objetiva (TRO), (definida como la proporción de pacientes que alcanzó respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), evaluada por los investigadores según los criterios RECIST v1.1), la supervivencia libre de progresión (SLP) (definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera fecha de progresión de la enfermedad documentada según los criterios RECIST v1.1 o muerte, lo que ocurra primero) y la duración de la respuesta (DDR) (definida como el tiempo desde la primera determinación de una respuesta objetiva hasta la primera documentación de progresión o muerte, lo que ocurra primero), comparar la calidad de vida relacionada con la salud entre ambos brazos de tratamiento según los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, y EQ-5D-5L (en la población ITT y en el conjunto de pacientes PD-L1 positivo), y comparar la seguridad y tolerabilidad de ambos brazos de tratamiento.

El estudio se planificó para reclutar a 500 pacientes con el fin de observar 400 muertes. Se esperaba que esto proporcionara una potencia del 82% para detectar un HR de supervivencia global de 0,75 al nivel de significación unilateral de $\alpha=0,025$, correspondiente a una mejora de la mediana de supervivencia global de 6 a 8 meses, en el conjunto de análisis ITT. Se planificó comparar el criterio de valoración primario de la SG entre los brazos de tislelizumab e ICC en el conjunto de análisis ITT, mediante una prueba de log-rank estratificada según el estado funcional ECOG (0 frente a 1) y opción de quimioterapia elegida (paclitaxel frente a docetaxel frente a irinotecán), utilizando un nivel de significación de 0,025 unilateral. Asimismo, se planificó que el conjunto ITT incluyera a todos los sujetos aleatorizados. Sólo se planificó con control de multiplicidad el análisis de la SG en los conjuntos de análisis ITT y PD-L1 positivos. El resto de los análisis realizados son descriptivos.

○ Resultados

Se incluyeron 512 pacientes, 256 en cada brazo de tratamiento. La población incluida en el ensayo era predominantemente masculina (84,4%) y tenía una edad media de 62,0 años. El 37,9% tenía ≥ 65 años (38,7% en el grupo de tislelizumab vs. 37,1% en el grupo de quimioterapia). El estado funcional ECOG basal fue 0 (24,6%) o 1 (75,4%). La mayoría de los pacientes fueron reclutados en centros de Asia y, por tanto, el 79,7% de los pacientes eran de raza asiática frente al 18,9% de raza blanca. Dado que para participar en este estudio no era estrictamente necesario disponer de tejido tumoral (ya fuera tejido de archivo o biopsia reciente), el estatus PD-L1 era desconocido en el 19,3% de los participantes. El 99,6% de los pacientes había recibido exactamente una línea previa de tratamiento, y el 97,3% había

sido tratado con una terapia basada en platinos. El 95% de los pacientes incluidos tenía un diagnóstico de CCEE metastásico, correspondiendo el resto a CCEE localmente avanzado.

A fecha del corte de datos de 1 de diciembre de 2020, la mediana del tiempo de seguimiento del estudio fue de 8,49 meses (intervalo: 0,2 a 31,7 meses) para el brazo de tislelizumab y de 5,80 meses (intervalo: 0,0 a 30,8 meses) para el brazo de quimioterapia.

- Supervivencia global en la población ITT:

En el momento del corte de datos, la mediana de seguimiento para la SG era de 20,8 meses en el grupo de tislelizumab y de 21,1 meses en el grupo de quimioterapia, con menor número de eventos de muertes en el grupo de tislelizumab (197 [77,0%] sujetos) en comparación con el grupo de control (213 [83,2%] sujetos).

La mediana de SG fue de 8,6 meses (IC 95%: 7,5-10,4) en el grupo de tislelizumab y de 6,3 meses (IC 95%: 5,3-7,0) en el grupo control, con un HR estratificado de 0,70 (IC 95%: 0,57-0,85; $p=0,0001$) para tislelizumab respecto al grupo control.

- Supervivencia global en el conjunto de análisis PD-L1-Positivo (nivel de expresión de PD-L1 de TAP $\geq 10\%$):

En cuanto a los resultados de SG en el conjunto de análisis PD-L1-Positivo (nivel de expresión de PD-L1 de TAP $\geq 10\%$) ($n=142$, 80 pacientes en el brazo de tislelizumab y 62 en el grupo de control), se produjo un menor número de eventos de muertes en el grupo de tislelizumab (54 [67,5%] sujetos) en comparación con el grupo de control (53 [85,5%] sujetos). La mediana de SG fue de 10,0 meses (IC 95%: 8,5-15,1) en el grupo de tislelizumab y de 5,1 meses (IC 95%: 3,8-8,2) en el grupo control, con un HR estratificado de 0,49 (IC 95%: 0,33-0,74; $p=0,0003$) para tislelizumab respecto al grupo control.

- Supervivencia libre de progresión:

Respecto a la supervivencia libre de progresión, en el momento del corte de datos, se habían producido más eventos de progresión o muerte en el grupo de tislelizumab (223 [87,1%]) en comparación con el grupo de control (180 [70,3%]). La mediana de SLP fue de 1,6 meses (IC 95%: 1,4-2,7) en el grupo de tislelizumab y de 2,1 meses (IC 95%: 1,5-2,7) en el grupo control, con un HR estratificado de 0,83 (IC 95%: 0,67-1,01; p descriptiva=0,0292; no significativa) para tislelizumab respecto al grupo control. Las curvas de Kaplan-Meier discurren de forma prácticamente paralela los primeros meses y se separaron tardíamente (a partir del tercer mes, aproximadamente) a favor de tislelizumab.

- Tasa de respuesta objetiva (TRO):

En la población ITT, la TRO no confirmada evaluada por el investigador fue mayor en el brazo de tislelizumab en comparación con el brazo de quimioterapia (20,3% frente a 9,8%). Se observó un porcentaje relativamente alto de pacientes en el brazo de quimioterapia (24,6%) cuya mejor respuesta objetiva «no pudo determinarse». El número de pacientes con respuesta indeterminada en el brazo de quimioterapia puede explicarse por el número de pacientes aleatorizados, pero no tratados o retirados del tratamiento del estudio ($N = 45$) y por el número de pacientes expuestos a la quimioterapia durante menos de 1 mes ($N = 57$). Se realizaron análisis de sensibilidad que abordan este desequilibrio, así como un análisis *post hoc* utilizando la respuesta confirmada para la evaluación de la TRO y la mejor respuesta objetiva. La TRO confirmada fue ligeramente inferior en comparación con la TRO no confirmada (15,2% en el brazo de tislelizumab frente a 6,6% en el brazo de quimioterapia, con una diferencia de TRO de 8,6%). Sin embargo, ambos análisis revelaron mayores tasas de respuesta en los pacientes tratados con tislelizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia.

- Calidad de vida(21):

Los resultados de calidad de vida mostraron, en general, únicamente cierta tendencia positiva, sin significación estadística, a favor de tislelizumab en la población ITT en las escalas utilizadas (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 y EQ-5D-5L).

No se observaron diferencias significativas en el estado de salud general según la escala EORTC QLQ-C30 entre el brazo de tislelizumab en comparación con el brazo de quimioterapia (HR estratificado: 0,96 [IC 95%: 0,65 -1,41], no significativo).

El HR de la «Función física» según la escala EORTC QLQ-C30 fue de 0,67 (IC95%: 0,45-1,00; no significativo).

Según la escala EORTC QLQ-OES18, el HR estratificado para los síntomas generales de reflujo fue de 0,50 (IC95%: 0,32 - 0,80), para la disfagia fue de 0,76 (IC95%: 0,53 - 1,07, no significativo), para el dolor fue de 0,89 (IC95%: 0,59 - 1,35, no significativo), y para la alimentación fue de 1,06 (IC95%: 0,64 - 1,75).

○ Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos para la variable principal y secundaria, que incluyeron los factores de estratificación de la aleatorización. También se realizó un análisis de subgrupos teniendo en cuenta otros factores, como el estatus PD-L1 o la terapia sistémica previa. En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que el análisis de subgrupos que se realizó fue tan solo exploratorio.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de estratificación de la aleatorización (región, puntuación ECOG o quimioterapia de elección del investigador).

En cuanto al análisis de subgrupos según el estatus PD-L1, si únicamente se tiene en cuenta el estatus PD-L1 positivo o negativo, en el conjunto de análisis PD-L1 positivo ($\geq 10\%$), el HR estratificado para la SG fue positivo (0,49 (IC 95%: 0,33-0,74; $p=0,0003$) para tislelizumab respecto al grupo control, mientras que en el subgrupo PD-L1 negativo (puntuación PD-L1 $<10\%$), el HR estratificado para la SG fue de 0,83 (IC 95%: 0,62 - 1,12). Por tanto, la magnitud del efecto fue numéricamente menor en el subgrupo PD-L1 negativo en comparación con el subgrupo PD-L1 positivo; sin embargo, como el intervalo de confianza para el HR estratificado en el subgrupo PD-L1 negativo incluye el valor 1, la diferencia numérica hallada no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible. Asimismo, si se tiene en cuenta el subgrupo de pacientes en los que el PD-L1 no estaba disponible, que es la clasificación que incluiría a todos los pacientes del ensayo, la p de interacción entre los tres subgrupos no es estadísticamente significativa, por lo que las diferencias halladas no serían estadísticamente significativas.

El TAC proporcionó una serie de análisis de subgrupos dividiendo a los pacientes según la terapia sistémica previa de primera línea (terapia neoadyuvante/adyuvante, quimiorradioterapia definitiva y otra=quimioterapia paliativa), que se consideró de interés debido a la mayor proporción de pacientes tratados con terapia neoadyuvante en Asia (19,8%) que en Europa/Norteamérica (2,8%). Sin embargo, el bajo número de pacientes incluidos en el subgrupo de quimiorradioterapia impide realizar un análisis adecuado de los datos.

Seguridad(17)

La seguridad de la monoterapia con tislelizumab en el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia previa se estudió mediante los datos de seguridad de las siguientes poblaciones de pacientes:

- Pacientes con CCEE incluidos en el estudio pivotal 302 (conjunto de análisis de seguridad (CAS) 302) (n tislelizumab= 255, n ICC=240)), que es la que se considerará fundamentalmente en este informe.
- Pacientes con CCEE incluidos en el estudio pivotal 302 o en estudios de fase inicial 102 y 001 (n tislelizumab= 307).
- Pacientes tratados con 200 mg de tislelizumab cada 3 semanas para todas las indicaciones (n tislelizumab= 1534).

En el CAS 302, la mediana de exposición (rango intercuartílico) fue de 2,76 (1,41 - 6,24) meses en el brazo de tislelizumab y 1,49 (1,15- 2,99) en el brazo de quimioterapia. Un número mayor de pacientes recibió tratamiento durante menos de un mes en el brazo de quimioterapia (24%) en comparación con el 11% en el brazo de tislelizumab.

El 95,7% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 98,3% de los pacientes tratados con quimioterapia tuvieron al menos un EA (el 73,3% de los tratados con tislelizumab y el 93,8% de los tratados con quimioterapia tuvieron algún EA relacionado con el tratamiento). El 46,3% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 67,9% de los tratados con ICC tuvieron algún EA de grado ≥ 3 , mientras que el 18,8% y el 55,8% de los pacientes, respectivamente, tuvieron al menos un EA de grado ≥ 3 que se consideró relacionado con el tratamiento.

Los EA más frecuentes en el brazo tislelizumab fueron la anemia (30,6%, frente a 44,6%), la disminución de peso (23,1% vs. 18,8%), la tos (16,9% vs. 11,7%), la pirexia (16,1% vs. 14,2%), la disminución de apetito (15,7% vs. 35,0%) y el estreñimiento (15,3% vs. 18,8%). En cuanto a los EA que se relacionaron con el tratamiento, los más comunes en el brazo tislelizumab fueron la anemia (11,0% vs. 34,6%), la fatiga (7,5% vs. 13,8%), la disminución de apetito (6,3% vs. 31,3%), la diarrea (5,5% vs. 27,5%) y la disminución de peso (3,1% vs. 10,4%).

Por su parte, los EA de grado 3 o superior más frecuentes en los pacientes tratados con tislelizumab fueron la disfgia (6,3% vs. 2,9%), la anemia (5,9% vs. 10,8%), la hiponatremia (5,5% vs. 4,2%), la neumonía (4,7% vs. 7,1%) y la disnea (2,4% vs. 1,3%).

Se notificaron acontecimientos adversos graves con una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento (42% y 44%). Los acontecimientos adversos graves más frecuentes con tislelizumab fueron la neumonía (7,1% en ambos brazos de tratamiento), la disfgia (4,7% vs. 1,7%), la obstrucción esofágica (2,0% vs. 0,4%) y la neumonitis (2,0% vs. 0,8%). Se observaron incidencias numéricamente superiores para tislelizumab en comparación con la quimioterapia en cuanto a trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos graves (11,4% frente a 7,9% de los pacientes), con diferencias impulsadas por la neumonitis y la neumonitis inmunomediada (conjuntamente 3,2% frente a 0,8%), y la disnea y neumonía por aspiración (1,2% frente a 0,4%), si bien la neumonía grave se produjo con la misma frecuencia en ambos grupos.; además, se observaron tasas más elevadas de disfgia (4,7% frente a 1,7%) y obstrucción/estenosis esofágica (3,2% frente a 0,4%) en el grupo de tislelizumab que en el de quimioterapia. En el grupo de quimioterapia, se notificaron incidencias más elevadas en comparación con el grupo de tislelizumab en los acontecimientos hematológicos graves (7,9% vs. 0,4%).

En el ensayo pivotal, las discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos fueron más frecuentes en el brazo de quimioterapia elegida por el investigador que en el brazo de tislelizumab (26,7% vs. 19,2%). El 13,7% de los pacientes tratados con tislelizumab tuvo un EA que llevó a la muerte, siendo este porcentaje del 11,7% en el grupo control. Siete pacientes (2,7%) tratados con tislelizumab y 8 pacientes (3,3%) tratados con quimioterapia tuvieron un EA relacionado con EA que llevó a la muerte. Los EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la muerte del paciente fueron, en los 7 casos de tislelizumab, hemoptisis, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de disfunción orgánica múltiple, neumonía, hemorragia gastrointestinal alta, obstrucción esofágica y disminución en el número de plaquetas, mientras que en el grupo de quimioterapia (8 muertes) fueron deterioro del estado físico general, síndrome de disfunción orgánica múltiple, "muerte", neumonía, shock séptico (3 pacientes) y neutropenia febril.

El 22,4% de los pacientes del brazo tislelizumab del ensayo pivotal tuvieron un EA inmunomediado (EAIM). Los EAIM más frecuentes fueron el hipotiroidismo (9,0% en el grupo tislelizumab vs. 0,0% en el brazo ICC), neumonitis (8,6% vs. 3,3% en el brazo ICC), EA en la piel (2,0 % vs. 1,3%). El 6,7% de los pacientes tubo un EAIM grave, pero ningún EAIM fue mortal.

Los EAIM de grado ≥ 3 más comunes en los pacientes tratados con tislelizumab en el ensayo pivotal fueron la neumonitis (1,6%), la hepatitis, la miositis/rabdomiólisis, la diabetes mellitus tipo 1 (0,8% de los pacientes cada uno de ellos) y el hipotiroidismo y la miocarditis (0,4% de los pacientes cada uno). Aunque la mayoría de los EAIM se observaron en los tres primeros meses de tratamiento, hay una proporción relevante de acontecimientos que ocurren más tarde (con aparición de acontecimientos únicos incluso más allá de un año después de la primera dosis de tratamiento). En el ensayo pivotal, el 36,8% de los EAIM se habían resuelto en el momento del corte de los datos.

El 3,1% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 4,6% tuvieron al menos un EA relacionado con la infusión. Ninguno de ellos fue de grado ≥ 3 . El 3,5% de los pacientes tratados con tislelizumab tuvo un EAIM que llevó a la discontinuación del tratamiento. Los EAIM que más frecuentemente llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron la neumonitis inmunomediada (2,0%), la miositis/rabdomiólisis inmunomediada (0,8%), y la diabetes mellitus tipo 1 y la miocarditis (0,4% cada uno).

En general, los resultados de los hallazgos de laboratorio del ensayo pivotal reflejaron los perfiles de seguridad conocidos de cada fármaco; se notificaron toxicidades hematológicas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con quimioterapia (p.ej. disminución de los leucocitos en el 65,6% de los pacientes del brazo ICC y en el 9,7% de los pacientes de tislelizumab, y disminución de los linfocitos en el 59,2% de los pacientes del brazo ICC y en el 39,8% de los pacientes de tislelizumab), mientras que los aumentos de las enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP), creatinquinasa y creatinina fueron más frecuentes en los pacientes tratados con tislelizumab (p.ej. el 26,3% de los pacientes tratados con tislelizumab tuvo AST alta, frente al 0,8% de los tratados con ICC).

De forma global, no pudieron observarse diferencias consistentes en cuanto a seguridad según la edad, sexo, peso corporal e insuficiencia renal o hepática leve/moderada; sin embargo, la interpretación de los datos de seguridad por sexo e insuficiencia hepática se ve dificultada por las pequeñas proporciones de pacientes mujeres (15,3%) y pacientes con insuficiencia hepática (9%). En general, puede afirmarse que el perfil de seguridad de la monoterapia con tislelizumab no parece ser significativamente diferente entre los pacientes de edad < 65 años y los pacientes de edad comprendida entre 65 y 74 años. Sin embargo, los datos de seguridad de la monoterapia con tislelizumab en pacientes ≥ 75 años son limitados (n=104).

El 78,5% de los pacientes tratados con tislelizumab en el ensayo pivotal eran de raza asiática. Se notificaron incidencias más elevadas de acontecimientos adversos relacionados con hallazgos de laboratorio en el subgrupo de raza asiática que en el subgrupo de pacientes de raza blanca (58,2% frente al 21,1% en el brazo de tislelizumab del ensayo pivotal). Se observó una tendencia similar en los pacientes tratados con quimioterapia y en el conjunto de datos agrupados en todas las indicaciones. Las aparentes discrepancias observadas se explican más probablemente por diferencias regionales en la interpretación de la relevancia clínica de las anomalías de laboratorio y los datos no sostienen un patrón diferente de tolerabilidad en las distintas razas. La frecuencia de los EA, aparte de las anomalías de laboratorio, fue en general similar en todas las regiones.

Discusión

El carcinoma de células escamosas de esófago es una enfermedad oncológica grave con un pronóstico en general desfavorable, especialmente en etapas avanzadas o metastásicas. Actualmente, las opciones de tratamiento para pacientes con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia basada en platino, son limitadas. Las terapias estándar incluyen quimioterapia de segunda línea, como paclitaxel, docetaxel o irinotecán, que a menudo se asocian con una eficacia modesta y una alta carga de eventos adversos, y más recientemente nivolumab, si bien los resultados de eficacia también son modestos.

En este sentido, tislelizumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino. En general, el diseño del ensayo pivotal en el que se basa dicha autorización, incluido su diseño abierto, se considera aceptable: los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron una población adecuada de pacientes con CCEE avanzado o metastásico elegibles para tratamiento de segunda línea, aunque la población puede considerarse algo más seleccionada que la de pacientes con CCEE en la práctica clínica debido a la exclusión de pacientes con ECOG ≥ 2 (situación por otra parte habitual en los ensayos oncológicos(22)), y sin invasión tumoral en órganos adyacentes al esófago. Por otra parte, la edad mediana de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal era de 62 años, por tanto, serían más jóvenes que la población general con CCEE localmente avanzado o metastásico (1,2).

Se incluyeron pacientes independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tumor. La expresión de PD-L1 no se utilizó como factor de estratificación, por lo que pudieron observarse desequilibrios en cuanto al estado de expresión de PD-L1 entre los grupos de tratamiento en la población ITT (TAP $\geq 10\%$ en el 31,3% de los pacientes del brazo de tislelizumab frente al 24,2% de los pacientes del brazo de quimioterapia). Asimismo, la expresión de PD-L1 era desconocida en 99 pacientes (19,3%) según el análisis inicial, incrementándose a 148 (28,9%) según el análisis tras una reclasificación según el estatus PD-L1. Habría sido beneficioso conocer la expresión de PD-L1 en todos los pacientes incluidos y estratificarlos según el estado de expresión de PD-L1.

La quimioterapia elegida por el investigador se utilizó para el brazo de comparación e incluyó paclitaxel, docetaxel o irinotecán en monoterapia. Estas opciones de tratamiento se consideran aceptables como comparador activo, ya que se utilizaron a dosis comparables con la práctica clínica habitual, eran el tratamiento estándar en el momento del inicio del estudio, y aún se encuentran entre las opciones de tratamiento para el CCE localmente avanzado o metastásico. El régimen de tratamiento concreto de los pacientes del brazo quimioterapia fue determinado por los médicos antes de la aleatorización.

Se utilizó la SG como variable principal en el ensayo pivotal. Esta elección es adecuada, ya que desde un punto de vista clínico y metodológico se considera una variable robusta y de gran relevancia, en particular para la población objetivo y especialmente teniendo en cuenta el pésimo pronóstico de los pacientes con CCEE que han fracasado a otros tratamientos. La selección de la SG en el conjunto de análisis PD-L1 positivo (TAP $\geq 10\%$) como variable secundaria clave se considera aceptable, pero se introdujo tarde durante la realización del estudio. Otras variables secundarias de valoración de la eficacia son habituales en los ensayos oncológicos y, en general, aceptables, aunque una revisión central independiente de la SLP y la TRO en lugar de la evaluación exclusiva por parte del investigador habría sido preferible. La TRO y la SLP se correlacionan de forma modesta con la supervivencia en términos de efecto terapéutico relativo, posiblemente por mecanismos adaptativos a largo plazo del sistema inmune. Así, estas variables captan mal el efecto dinámico y tardío de la inmunoterapia en cánceres del tracto digestivo superior (23).

Basándose en el número de eventos en los análisis de SLP y SG, se puede concluir que una parte relevante de los sujetos murió, pero fue censurada en los análisis de SLP. Los análisis de sensibilidad que investigaron la solidez de los resultados de los análisis de tiempo transcurrido hasta el evento frente a la censura temprana disminuyeron la incertidumbre asociada. La estimación puntual del efecto de la SLP siguió siendo positiva incluso en escenarios muy pesimistas. Sin embargo, sigue existiendo cierta incertidumbre asociada a la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer o de evaluaciones tumorales omitidas. Cuando no se censuró ninguno de estos casos, la estimación puntual de la SLP se redujo sustancialmente.

Sólo el 5% de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal fue diagnosticado de CCEE localmente avanzado; el resto de los pacientes presentaba enfermedad metastásica en el momento de entrar en el estudio. No obstante, la extrapolación a estos pacientes de los resultados de eficacia del contexto metastásico se consideró aceptable durante la evaluación europea. Del mismo modo, aunque no se dispone de datos para pacientes con CCEE avanzado o metastásico más allá del escenario de terapia de segunda línea (ya que el 99,6% de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal habían recibido exactamente una única terapia previa), la extrapolación de los resultados de eficacia a líneas de terapia posteriores se considera aceptable.

Se han identificado varios desequilibrios en las características basales de los pacientes entre los grupos de tratamiento. En el conjunto de análisis ITT, el porcentaje de pacientes con un estado de expresión de PD-L1 TAP $\geq 10\%$ fue mayor en el brazo de tislelizumab (31,3%) en comparación con el brazo de quimioterapia (24,2%). Por el contrario, la expresión de PD-L1 en la población ITT fue $< 10\%$ en el 39,1% y el 47,7% de los pacientes del brazo de tislelizumab y el brazo de quimioterapia, respectivamente. Dado que en el pasado se han descrito tasas de respuesta más elevadas de los ICI en pacientes con una expresión de PD-L1 alta, este desequilibrio podría haber sesgado las medidas de eficacia, favoreciendo a tislelizumab frente al brazo de comparación.

Los pacientes del subgrupo de Asia eran más jóvenes que los del subgrupo de Europa/Norteamérica (mediana de edad de 61,0 años frente a 65,0 años, respectivamente). Además, el subgrupo de pacientes asiáticos incluía un mayor porcentaje de varones (88,9% frente a 67,6%), un mayor porcentaje de pacientes con puntuaciones ECOG de 1 (79,0% frente a 62,0%), un menor porcentaje de pacientes con PD-L1 TAP $\leq$ 10% (47,5% frente a 59,3%), mientras que el porcentaje de pacientes en los que faltaba el estado PD-L1 fue igualmente superior (21,5% frente a 11,1%) y el porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento neo/adyuvante previo fue mayor (19,8% frente a 2,8%) en comparación con el subgrupo de Europa/Norteamérica. En general, estos desequilibrios pueden generar incertidumbres en cuanto a la validez externa del estudio.

Por último, se identificaron otros desequilibrios entre los brazos de tratamiento del subgrupo Europa/Norteamérica (PD-L1 TAP $\geq$ 10%: tislelizumab 40,0% frente a quimioterapia 18,9% y ECOG 1: tislelizumab 58,2% frente a quimioterapia 66,0%), que podrían haber confundido los resultados en la población de la UE.

A fin de abordar las incertidumbres derivadas de los desequilibrios antes mencionados en las características basales de los pacientes, el solicitante realizó diversos análisis de subgrupos y de sensibilidad, que disminuyeron la incertidumbre relativa a un impacto significativo de los desequilibrios en las características de los pacientes.

En este contexto, tislelizumab como monoterapia para pacientes adultos con EECI irresecable, localmente avanzado o metastásico tras quimioterapia basada en platino, ofrece un beneficio clínico relevante al mejorar la SG en comparación con la quimioterapia de elección del investigador. En el ensayo pivotal, tislelizumab mostró una mediana de SG de 8,6 meses frente a 6,3 meses con quimioterapia, con un HR de 0,7 (IC 95%: 0,57 – 0,85, $p = 0,0001$). Dado el mal pronóstico de los pacientes con CCEI avanzado o metastásico, un aumento de la mediana de la SG de 2,3 meses puede considerarse clínicamente significativo. Los datos de seguridad de tislelizumab para el CCEI reflejan en general el perfil de toxicidad conocido de los ICI en monoterapia, y no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

La escala ESMO-MCBS v1.1., desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables (24). La puntuación de beneficio clínico de tislelizumab en el tratamiento de pacientes adultos con CCEI irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino se enmarca en un escenario no curativo, utilizando el formulario 2a, es de 3 puntos, que aumenta a 4 si se ajusta con los datos de toxicidad (25). Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico(24).

Entre las opciones de tratamiento disponibles en el CCEI en estadio avanzado o metastásico tras un tratamiento de primera línea se encuentran nivolumab y tislelizumab, que disponen de indicación autorizada en este escenario, y docetaxel, paclitaxel e irinotecán, de uso habitual en la práctica clínica a pesar de no disponer de indicación autorizada.

La eficacia y seguridad de nivolumab en monoterapia para el tratamiento del CCEI irresecable avanzado, recurrente o metastásico, fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (ATTRACTION-3), de superioridad frente a comparador activo (docetaxel o paclitaxel). El ensayo incluyó pacientes adultos con progresión de la enfermedad, refractarios o intolerantes a un régimen de quimioterapia combinado basado en fluoropirimidina y platino. Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas ($n=210$) o quimioterapia basada en taxanos ($n=209$) a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa durante al menos 60 minutos cada 3 semanas ($n=65$) o paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa una vez a la semana durante 6 semanas seguido de un período de descanso de dos semanas ($n=144$). La elección del tratamiento del grupo control con docetaxel o paclitaxel la realizó el investigador de forma previa a la aleatorización.

La variable principal de eficacia fue la SG. Las variables secundarias fueron la TRO evaluada por el investigador utilizando criterios RECIST v1.1, y la SLP, ambas evaluadas por el investigador. La mediana de edad fue de 65 años. El 86,9% eran hombres, el 95,7% eran de raza asiática y el 4,3% eran de raza blanca. El 65,4% eran japoneses vs. 34,6% resto del mundo. El estado funcional basal ECOG fue 0 (49,6%) o 1 (50,4%). El 81,1% de los pacientes tenían enfermedad en estadio IV y en

el 45,8% enfermedad recurrente, y el 57% presentaban ≥ 2 metástasis. El 48,2% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.

Según el protocolo del ensayo, todos los pacientes debían ser refractarios o intolerantes a un tratamiento de quimioterapia previo a base de fluoropirimidina y platino. En el grupo de nivolumab vs. grupo control el 100,0% vs. 98,6%, habían recibido quimioterapia previa con fluoropirimidina y el 98,1% vs. 99,5% habían recibido quimioterapia previa con platino.

En el momento del corte de datos (12 de noviembre de 2018), la mediana de seguimiento para la SG era de 10,5 meses en el grupo de nivolumab y de 8,0 meses en el grupo de quimioterapia. Con un seguimiento mínimo (tiempo desde aleatorización del último participante hasta momento del corte de datos) de 17,6 meses, nivolumab demostró una SG superior a la del grupo control (docetaxel o paclitaxel): la mediana de SG fue de 10,9 meses (IC 95%: 9,23 - 13,34) en el grupo de nivolumab y de 8,4 meses (IC95%: 7,20-9,86) en el grupo control, con un HR de 0,77 (IC 95%: 0,62-0,96; $p=0,0189$) para nivolumab respecto al grupo control. En el punto de corte clínico (25 de mayo de 2020, tras un periodo mínimo de seguimiento de 36,0 meses), la mediana de SG en el grupo de nivolumab frente al grupo de quimioterapia fue de 10,9 (IC 95%: 9,2-13,3) meses frente a 8,5 (IC 95%: 7,3-9,9) meses, respectivamente (HR= 0,79; IC 95%, 0,64-0,97; $p= 0,0264$) (26).

La TRO en el grupo de nivolumab fue 19,3% vs. 21,5% en el brazo control; $p=0,6323$, no estadísticamente significativa, por lo que, de acuerdo con el orden jerárquico establecido en el ensayo, la significación de la SLP no se realizó formalmente, aunque no mostró beneficio (HR=1,08 [IC 95% 0,87-1,34]; con una mediana de SLP de 1,68 meses en el grupo nivolumab vs. 3,35 meses en el grupo control).

Las limitaciones del ensayo ATTRACTION-3 que podrían afectar a la validez interna y externa del estudio y a su utilidad en práctica clínica fueron la escasa representación de población europea y de raza blanca en el estudio (sólo el 4,3% de los pacientes), así como la distribución entre sexos (el 55,6% de los pacientes del grupo de nivolumab que eran de raza blanca fueron mujeres, lo que contrasta con la mayor proporción de hombres con CCEE en práctica clínica), si bien durante la evaluación europea se concluyó que no había razones para pensar que los resultados no serían extrapolables a la población europea desde un punto de vista cualitativo, aunque no se podían excluir diferencias cuantitativas. El cruce temprano de las curvas de Kaplan-Meier de SG, aproximadamente a los 5 meses, mostró mayor riesgo de muerte prematura con nivolumab, pero no se identificaron factores predictivos del riesgo, y podría influir el conocido retraso en el efecto con el tratamiento con inmunoterapia frente a la quimioterapia (27). Por otro lado, es llamativo que el beneficio en supervivencia se produzca después de la progresión.

Las poblaciones de los ensayos ATTRACTION-3 y RATIONALE-302 no son totalmente comparables: el ensayo pivotal de tislelizumab incluyó mayor proporción de pacientes en centros europeos y estadounidenses (21,1% vs. 4,3%), así como pacientes de raza blanca (18,9% vs. 4,3%). Por tanto, los resultados del ensayo RATIONALE-302 son más fácilmente extrapolables a nuestro medio. Asimismo, una mayor proporción de pacientes incluidos en el RATIONALE-302 tenían enfermedad metastásica (95,1% frente al 81,1% con enfermedad en estadio IV en el ensayo ATTRACTION-3). Estas diferencias en cuanto a población incluida hacen que los resultados no puedan ser directamente comparables.

Según la escala ESMO-MCBS v1.1., la puntuación de beneficio clínico de nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino, utilizando el formulario 2a, es de 3 puntos (28).

En cuanto a la eficacia de los taxanos e irinotecán en segunda línea, se dispone de evidencia procedente de estudios que incluyeron un número muy limitado de pacientes. En dos estudios de fase II no comparativos en pacientes asiáticos se obtuvieron medianas de SG de 8,1 a 10,4 meses con docetaxel y paclitaxel, aunque con toxicidades hematológicas, gastrointestinales y neurológicas importantes, con frecuentes interrupciones del tratamiento, retrasos y reducciones de dosis (13,14)). En el estudio de fase II de un solo brazo con docetaxel (13) como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de esófago avanzado, se incluyeron 49 pacientes japoneses (46 pacientes con CCEE y 14 pacientes

recibieron docetaxel en primera línea), la TRO fue del 20%, la mediana de SLP de 2,3 meses y la mediana de SG de 8,1 meses. En el estudio retrospectivo con paclitaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de esófago avanzado, se incluyeron 52 pacientes japoneses, la TRO fue del 44%, la mediana de SLP de 3,9 meses y la mediana de SG de 10,4 meses (14). En el ensayo de fase II que evaluó la eficacia y toxicidad de irinotecán (15) como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma esofágico metastásico refractario a quimioterapia basada en cisplatino, se incluyeron 14 pacientes tratados con irinotecán semanalmente, con dosis escaladas según tolerancia. De los 13 pacientes evaluables, dos (15%) alcanzaron una respuesta parcial, y tres (23%) estabilización de la enfermedad (durante 4 meses en dos casos y 8 en el restante). La supervivencia libre de progresión mediana fue de 5 meses (IC95%: 1,5-8-5) y la tasa de supervivencia al año, del 16%. El EA hematológico más frecuente fue la anemia; sin embargo, sólo un paciente desarrolló anemia de grado 3. Los EA no hematológicos de grado 3 fueron diarrea (n=3), fiebre (n=1) e hipercalcemia de grado 4 (n=1).

El laboratorio titular de pembrolizumab presentó una solicitud de autorización para este principio activo en cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico, basándose en los datos del estudio de fase III KEYNOTE-181 (29), multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, con control activo, de pembrolizumab frente a la elección de docetaxel, paclitaxel o irinotecán por parte del investigador en pacientes con CE, adenocarcinoma avanzado/metastásico y CCEE que habían progresado a la terapia estándar en primera línea. Sin embargo, más tarde retiró la solicitud de autorización para pembrolizumab en esta indicación, y en el momento de la retirada de la solicitud, la opinión provisional de la EMA era que no se podría haber autorizado por no demostrar una mejora en la supervivencia (30). Por tanto, en el momento actual no se puede considerar pembrolizumab como un comparador en esta indicación.

Otros anticuerpos anti-PD-1, como camrelizumab y sintilimab, han sido estudiados en sendos ensayos llevados a cabo en China en pacientes con CCEE avanzada o metastásica tras un tratamiento previo(31,32). Sin embargo, ninguno de ellos está disponible en la UE a fecha de redacción de este informe, por lo que actualmente tampoco se consideran comparadores en este escenario.

Se dispone de un metanálisis en red(33), realizado en China en el marco de una evaluación farmacoeconómica, en el que se incluyeron 5 ensayos clínicos que compararon tislelizumab, nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab o sintilimab frente a quimioterapia en el EECC avanzado o metastásico tras tratamiento de primera línea.

Los resultados del metanálisis en red no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG y SLP entre tislelizumab y nivolumab. Se realizaron asimismo dos clasificaciones según el área bajo la curva acumulada de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) según la SG y según la SLP. En el SUCRA para la SG, el primer puesto fue para tislelizumab, mientras que nivolumab obtuvo el cuarto puesto y la quimioterapia el sexto y último puesto, mientras que, en el SUCRA para la SLP, tislelizumab obtuvo el segundo puesto, la quimioterapia el quinto puesto y nivolumab el sexto y último puesto.

Entre las principales limitaciones de este metanálisis destacan que todos los ensayos incluidos son de fase III excepto el de sintilimab, que es de fase II, que la quimioterapia que se usó como comparador en los ensayos no fue totalmente homogénea (en algunos ensayos sólo se comparó frente a docetaxel y/o paclitaxel, mientras que en otros se incluyó también irinotecán), y que las clasificaciones SUCRA no tienen en cuenta las diferencias en la magnitud del efecto y no son capaces de tener en cuenta la posibilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar (34).

Conclusión

En el ensayo RATIONALE-302, tislelizumab demostró superioridad de forma estadísticamente significativa frente a la quimioterapia con docetaxel, paclitaxel o irinotecán, en el tratamiento del CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platinos, mejorando la SG en 2,3 meses (mediana de SG 8,6 vs. 6,3 meses, HR 0,7; IC 95%: 0,57-0,85; p = 0,0001). Este resultado se puede considerar clínicamente

relevante, especialmente si se tiene en cuenta el mal pronóstico general de los pacientes con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico.

Entre las principales limitaciones del ensayo RATIONALE-302 se encuentran el diseño abierto del mismo y la relativamente escasa representación de pacientes de raza blanca, si bien esta fue mayor que en el ensayo pivotal de nivolumab en esta indicación. Se ha de tener en cuenta que se excluyeron pacientes con ECOG ≥ 2 o con invasión tumoral en órganos adyacentes al esófago, situaciones clínicas que puede aparecer con frecuencia en este tipo de tumor. Los desequilibrios en cuanto al estado de expresión de PD-L1 entre los grupos de tratamiento han impedido establecer la influencia de este factor sobre la eficacia de tislelizumab.

En general, tislelizumab presenta un perfil de toxicidad más favorable que la quimioterapia con docetaxel, paclitaxel o irinotecán en esta indicación y es congruente con la experiencia previa con tislelizumab en monoterapia en otras indicaciones. Los eventos adversos graves más frecuentes con tislelizumab en el ensayo pivotal son la neumonía (que se notificó con la misma frecuencia en el brazo de quimioterapia), la disfagia, la obstrucción esofágica y la neumonitis. Tislelizumab se asocia más frecuentemente que la quimioterapia a eventos adversos inmunomediados, la mayoría de los cuales se resolvieron. Por otra parte, y como era esperable por la experiencia previa, la incidencia de acontecimientos hematológicos graves fue menor para tislelizumab frente a la quimioterapia a elección del investigador. No se han encontrado nuevos problemas de seguridad en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago.

Dados los resultados del ensayo pivotal, se puede concluir que tislelizumab supone una mejora terapéutica frente a docetaxel, paclitaxel o irinotecán en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino, en cuanto a SG y perfil general de eventos adversos, con las salvedades anteriormente mencionadas. No se dispone de comparaciones directas frente a nivolumab en esta indicación, y la comparación indirecta disponible, teniendo en cuenta sus limitaciones, no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. Se ha de tener en cuenta que nivolumab en esta indicación ha sido estudiado en una población poco representativa en cuanto a raza de la población candidata a recibir el tratamiento en la práctica clínica en nuestro medio.

Por tanto, tislelizumab es una opción preferente de tratamiento frente a paclitaxel, docetaxel e irinotecán en esta indicación. La ausencia de datos comparativos directos frente a nivolumab, y las numerosas limitaciones de la comparación indirecta disponible, impiden realizar un posicionamiento concluyente entre ambos agentes, si bien con la evidencia actualmente disponible, en especial en cuanto a la representatividad en nuestro entorno, tislelizumab puede ser una opción preferente a nivolumab en este escenario. Para la elección entre los distintos agentes disponibles en este escenario se podrán tener en cuenta factores como el estado funcional del paciente, la terapia recibida en primera línea para el carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico, la expresión de PD-L1, otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes y el perfil de eventos adversos, entre otros.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Distribución Kaplan-Meier de la SG (población ITT) en el ensayo RATIONALE-302.

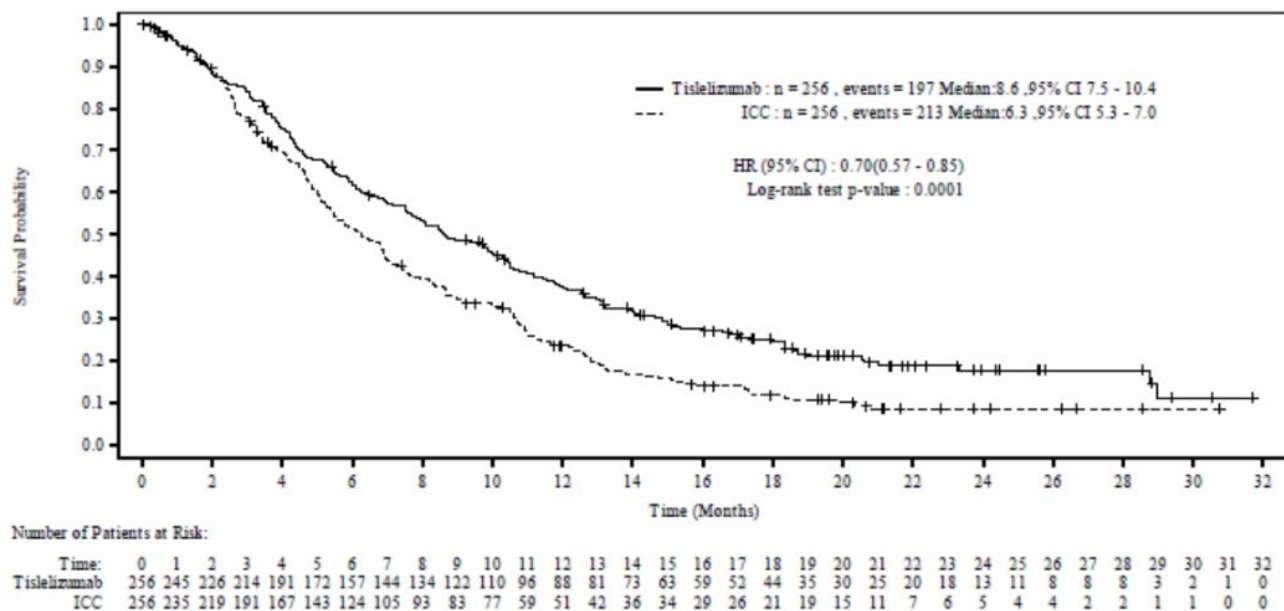


Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	Tislelizumab(19)	Nivolumab(35)	Docetaxel(36)	Paclitaxel(37)	Irinotecán(38)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 ml	Concentrado para solución para perfusión 40 mg/4 ml y 100mg/ 10 ml	Concentrado para solución para perfusión 160 mg/16ml, 20 mg/2ml, 80 mg/ 8 ml, 160 mg/8 ml, 20 mg/ 1 ml, 80mg/ 4 ml	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	200 mg cada 3 semanas	240 mg cada 2 semanas	75 mg/m ² cada 21 días	100 mg/m ² cada semana durante 6 semanas seguido de un periodo de descanso de 2 semanas	125 mg/m ² los días 1 y 8 de ciclos de 3 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Sí: en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.	Sí: en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino.	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago en FT	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago en FT	Sin indicación aprobada en cáncer de esófago en FT
Eventos adversos	Muy frecuentes: Anemia, hipotiroidismo, tos, erupción, prurito, fatiga, disminución del apetito, aumento de ALT, AST y bilirrubina. Frecuentes: Neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipertensión, disnea, neumonitis, náuseas, diarrea, estomatitis, hepatitis, artralgia, mialgia, aumento de	Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia Frecuentes: Neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas),	Muy frecuentes: infección neutropénica, infección, anemia, neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, hipersensibilidad, anorexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos, alopecia, letargo, fiebre, retención de líquidos. Frecuentes:	Muy frecuentes: infección (principalmente en el tracto urinario e infecciones en el tracto respiratorio superior), mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias, reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción), neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica), hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, artralgia, mialgia, mucositis.	Muy frecuentes: neutropenia, anemia, síndrome colinérgico, diarrea, vómitos náuseas, dolor abdominal, alopecia reversible, inflamación de las mucosas, pirexia, astenia. Frecuentes: infección, trombocitopenia, neutropenia febril, estreñimiento, aumento de creatinina, AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina en sangre

	fosfatasa alcalina y creatinina en sangre	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia.	mareos, neuropatía motora periférica, aumento del lagrimeo, audición alterada, arritmia, estreñimiento, dolor gastrointestinal, esofagitis, disfagia, odinofagia, rash, picor, alteraciones de las uñas, descamación cutánea.	Frecuentes: bradicardia, alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel, reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea), elevación importante de AST (SGOT)), elevación grave de fosfatasa alcalina	
Conveniencia*	Administración por perfusión IV en hospital de día (primera administración 60min, siguientes en 30 min si buena tolerancia)	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 min)	Administración por perfusión IV en hospital de día (60 min)	Administración por perfusión IV en hospital de día (60 min)	Administración por perfusión IV en hospital de día (30-90 min)
Otras características diferenciales	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión grado 1). No existen, por el momento, recomendaciones del INSHT para su preparación y administración (debido a su reciente autorización)(39)	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas). Recomendaciones de preparación y administración(39): Preparar en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	Requiere premedicación. Mismas recomendaciones de preparación y administración que nivolumab.	Requiere premedicación. Mismas recomendaciones de preparación y administración que nivolumab.	Requiere premedicación. Mismas recomendaciones de preparación y administración que nivolumab.

Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en CCEE avanzado o metastásico.

Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo RATIONALE-302(I7).

	Tislelizumab (N=256)	Quimioterapia a elección del investigador (N=256)
SG (población ITT)		
Nº de acontecimientos (%)	197 (77,0%)	213 (83,2%)
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%)	20,8 (19,5 – 22,4)	21,1 (19,3 – 22,8)
Mediana (meses) (IC 95%)	8,6 (7,5 - 10,4)	6,3 (5,3 – 7,0)
HR (IC 95%)	0,70 (0,57 - 0,85)	
Valor de p*	0,0001	
SG (conjunto de análisis PD-L1-Positivo [nivel de expresión de PD-L1 de TAP≥ 10%])		
N	80	62
Nº de acontecimientos (%)	54 (67,5%)	53 (85,5%)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	10,0 (8,5 - 15,1)	5,1 (3,8 - 8,2)
HR (IC 95%)	0,49 (0,33 - 0,74)	
Valor de p*	0,0003	
SLP		
Nº de acontecimientos (%)	223 (87,1%)	180 (70,3%)
• Progresión de la enfermedad	191 (74,6%)	145 (56,6%)
• Muerte	32 (12,5%)	35 (13,7%)
Mediana (meses) (IC 95%)	1,6 (1,4 – 2,7)	2,1 (1,5 – 2,7)
HR (IC 95%)	0,83 (0,67 – 1,01)	
Valor de p (descriptivo)¥	0,0292	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) no confirmada		
TRO no confirmada, n (% [IC 95%])	52 (20,3% [15,6% – 25,8%])	25 (9,8% [6,4% - 14,1%])
OR (IC 95%)	2,39 (1,42 – 4,01)	
Valor de p (descriptivo ¶)	0,0008	
Diferencia de TRO no confirmada (IC 95%)	10,6% (4,5% - 16,7%)	

Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada (análisis <i>post hoc</i>)		
TRO confirmada, n (% [IC 95%])	15,2% (11,1% - 20,2%)	6,6% (3,9% - 13,9%)
Diferencia de TRO confirmada (IC 95%)	8,6% (3,3% - 13,9%)	

SLP=supervivencia libre de progresión; SG=supervivencia global; IC=intervalo de confianza

*p unilateral tras test log-rank estratificado^

¥ p unilateral tras test log-rank estratificado según ECOG y opción de ICC, sólo con propósito descriptivo

¶ CMH test estratificado por ECOG y opción de ICC, sólo con propósito descriptivo

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Li H, Yang X, Zhang A, Liang G, Sun Y, Zhang J. Age-period-cohort analysis of incidence, mortality and disability-adjusted life years of esophageal cancer in global, regional and national regions from 1990 to 2019. BMC Public Health. 2024 Dec;24(1):1-12.
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024. 2024.
4. Gallego Plazas J. Cáncer de esófago - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2022. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago>
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
6. Abraham P, Gricar J, Zhang Y, Shankaran V. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther. 2020 Jul;37(7):3392-403.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html>
8. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):992-1004.
9. Gibson MK. Epidemiology and risk factors for esophageal cancer - UpToDate [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-esophageal-cancer>
10. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol. 2016 Apr 1;41:88-95.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1.2025 [Internet]. 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
12. Yang H, Wang F, Hallemeier CL, Lerut T, Fu J. Oesophageal cancer. The Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1991-2005.
13. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2004 Jun 1;15(6):955-9.
14. Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Jun;67(6):1265-72.
15. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. Anticancer Res. 2007 Aug;27(4C):2845-8.
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Opdivo (nivolumab) (Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080) (EMA/CHMP/584553/2020).
17. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Tevimbra (tislezumab) (Procedure No. EMEA/H/C/005919/0000) (EMA/CHMP/359838/2023).
18. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-20.
19. Ficha técnica Tevimbra (tislezumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

20. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 10;40(26):3065–76.
21. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open*. 2022 Aug;7(4):100517.
22. Abi Jaoude J, Kouzy R, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, et al. Performance Status Restriction in Phase III Cancer Clinical Trials. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Oct;18(10):1322–6.
23. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, et al. Defining the Most Appropriate Primary End Point in Phase 2 Trials of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Solid Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):522–8.
24. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct;28(10):2340–66.
25. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards Tislelizumab for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-394-1>
26. Okada M, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Lin CY, Chin K, et al. Three-Year Follow-Up and Response-Survival Relationship of Nivolumab in Previously Treated Patients with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ATTRACTION-3). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022 Aug 2;28(15):3277–86.
27. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Mar;30(3):385–96.
28. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards Nivolumab for the Treatment of recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine and platinum-based ChT [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>
29. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4138–48.
30. European Medicines Agency. Keytruda - withdrawal of application for variation to marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/keytruda-0>
31. Xu J, Li Y, Fan Q, Shu Y, Yang L, Cui T, et al. Clinical and biomarker analyses of sintilimab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, open-label phase 2 study (ORIENT-2). *Nat Commun*. 2022 Feb 14;13(1):857.
32. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):832–42.
33. Yang X, Zheng X, Hu S, Huang J, Zhang M, Huang P, et al. Immune checkpoint inhibitors as the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024 May 29;24(1):654.
34. Mbuagbaw L, Rochwerg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017 Dec;6(1):79, s13643-017-0473-z.

35. Ficha técnica Opdivo (nivolumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf
36. Ficha técnica de docetaxel concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT_71799.html
37. Ficha técnica de paclitaxel concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66311/FT_66311.html
38. Ficha técnica de irinotecán concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html
39. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. Available from: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>