INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-362/V1/06052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK; y en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2025

Índice

Introducción 1
Tislelizumab (Tevimbra®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Ensayo clínico RATIONALE-307 (15) 4
Ensayo clínico RATIONALE-304 (16) 7
Seguridad 10
Discusión 11
Conclusión 16
Grupo de expertos 17
Anexo 18
Referencias 25

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, con una incidencia global estimada de 2,4 millones de personas en 2022 y 1,8 millones de muertes (1). En Europa, la incidencia por cada 100.000 personas varía entre 33,3-49 en hombres y 11,6-26,8 en mujeres (1). La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el número de cánceres diagnosticados en 2025 alcanzará los 296.103 casos, de ellos, habrá más de 34.506 nuevos casos de cáncer de pulmón. La mortalidad más reciente publicada en nuestro país, correspondiente a 2023, fue de 22.825 personas (16.582 de las muertes en hombres y 6.245 en mujeres) (2). Aunque la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo en España, este cáncer sigue siendo el más mortal entre los hombres causando el 25% del

total de defunciones por cáncer entre los varones. En las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón entre 2002 y 2020 se ha duplicado, y también se ha duplicado la mortalidad (3).

La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (3). El tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo de CP en la mayoría de los pacientes (71%). Aproximadamente el 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres (4).

El CP se puede clasificar en dos grandes grupos en función del tamaño y apariencia de las células malignas: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM) (el 85% de los casos) y CP de células pequeñas o microcítico (4). Se trata de tumores totalmente distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa (35% aprox.) y los subtipos no escamosos (55% aprox.).

En el momento del diagnóstico, el 15%, 15-20%, y 60-70% de cánceres de pulmón se diagnostica en estadios I-II, III, y IV, respectivamente. El estadio es uno de los factores pronósticos más importantes. Según el estadio, la supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en localmente avanzado y del 7% en la enfermedad a distancia.

En los últimos años se han producido avances en el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, sin embargo, la supervivencia global de los pacientes con histología escamosa ha experimentado menor beneficio, y las opciones de tratamiento son más limitadas. Históricamente a los pacientes con CP se les trataba con cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero en los últimos años se han incorporado a las guías de práctica clínica tratamientos con inmunoterapia y tratamientos dirigidos contra determinadas mutaciones. Hasta la fecha, los biomarcadores relevantes para CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos de ALK y ROS1, mutaciones de BRAF V600, KRAS, fusión de NTRK1, mutaciones de HER2 y MET y genes de fusión en RET (5). Asimismo, otro de los biomarcadores de mayor relevancia en el CPNM es el PD-L1 o ligando 1 de muerte programada; una proteína de superficie que actúa como un punto de control inmunitario. Los linfocitos T tienen en su superficie PD-1, una molécula que cuando se une al PD-L1 de las células tumorales se inhibe la respuesta inmunitaria, siendo este un mecanismo de resistencia del tumor.

Existen tratamientos que inhiben la unión de PD-L1 con PD-1 como los anti-PD-L1, durvalumab, atezolizumab y avelumab, y los anti-PD-1, nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab, dostarlimab y tislelizumab revirtiendo la inmunotolerancia y promoviendo un microambiente tumoral efector contra las células tumorales. En pacientes sin alteraciones moleculares tratables (EGFR, ALK, ROS-1...), la elección del tratamiento está basada principalmente en el nivel de expresión de PD-L1 y la histología del tumor, aunque también se deberá tener en cuenta el estado funcional de cada paciente (6).

El CPNM en estadio III consiste en una población heterogénea con tres subconjuntos: estadio IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo a la 8ª edición del AJCC. La mayoría de los pacientes con estadio III tienen una enfermedad no resecable, pero son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación con intención curativa. El único tratamiento autorizado para pacientes con estadio III no resecable que han completado quimiorradiación con intención curativa es durvalumab, autorizado para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 ≥ 1%. El pronóstico del CPNM en estadio III no resecable continúa siendo deficiente y las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas. Los inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la Comisión Europea (CE) para pacientes con CPNM localmente avanzado que no son candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación, sin alteraciones moleculares en primera línea son: cemiplimab en monoterapia con tumores con PD-L1≥50% (8) y cemiplimab en combinación con quimioterapia con tumores con PD-L1≥1% (8).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la CE para CPNM estadio IV en primera línea son: durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia (7), nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia (9), atezolizumab en combinación con bevacizumab y quimioterapia (CPNM no escamoso) (10), atezolizumab en combinación con quimioterapia (CPNM no escamoso) (10), atezolizumab en monoterapia (PD-L1≥50%)

(10), pembrolizumab en monoterapia (PD-L1≥50%) (11), pembrolizumab en combinación con quimioterapia (11), cemiplimab en monoterapia (PD-L1≥50%) (8), cemiplimab en combinación con quimioterapia (PD-L1≥1%) (8).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) recomienda como tratamiento de primera línea del CPNM metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1, un régimen de quimioterapia basada en platino combinada con un inhibidor de PD-1/PD-L1 como atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab o durvalumab (5). No obstante, la guía ESMO, en su última actualización, hace una diferenciación entre pacientes con CPNM metastásico con estado funcional ECOG 0-2 y PD-L1≥50%, para los que recomienda pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab, todos ellos en monoterapia; y pacientes con estado funcional ECOG 0-1 y cualquier nivel de expresión de PD-L1, para los que se recomiendan combinaciones de dobletes de quimioterapia a base de platino con pembrolizumab, atezolizumab con o sin bevacizumab, nivolumab en combinación con ipilimumab, cemiplimab y durvalumab en combinación con tremelimumab. Las opciones de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en la tabla 1 del anexo.

Tislelizumab (Tevimbra®)

El objeto de este informe es evaluar dos indicaciones de tislelizumab que obtuvieron opinión positiva por parte de la EMA en mayo de 2024 (13):

- Tevimbra 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.
- Tevimbra 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 también tiene indicación en monoterapia 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 (13).

La dosis recomendada de tislelizumab es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas, en combinación con quimioterapia. La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos. Cuando tislelizumab y la quimioterapia se administran el mismo día, tislelizumab debe administrarse antes de la quimioterapia. Los pacientes deben recibir tratamiento con tislelizumab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en monoterapia o en combinación. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ni tampoco en insuficiencia hepática leve o moderada (13).

Farmacología

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 (13). Tislelizumab no se une a la región Fc ni al complejo C1q, por lo que no induce citotoxicidad dependiente de anticuerpos ni citotoxicidad dependiente del complemento.

Eficacia

Tislelizumab como tratamiento de primera línea para el CPNM localmente avanzado o metastásico se ha estudiado en dos ensayos clínicos (EC). En el EC RATIONALE-307 se evaluó la eficacia de tislelizumab en CPNM escamoso; y el EC RATIONALE-304 se realizó en CPNM no escamoso (14). También se presentó a la EMA un estudio de soporte, el estudio 206 tanto para CPNM escamoso como no escamoso.

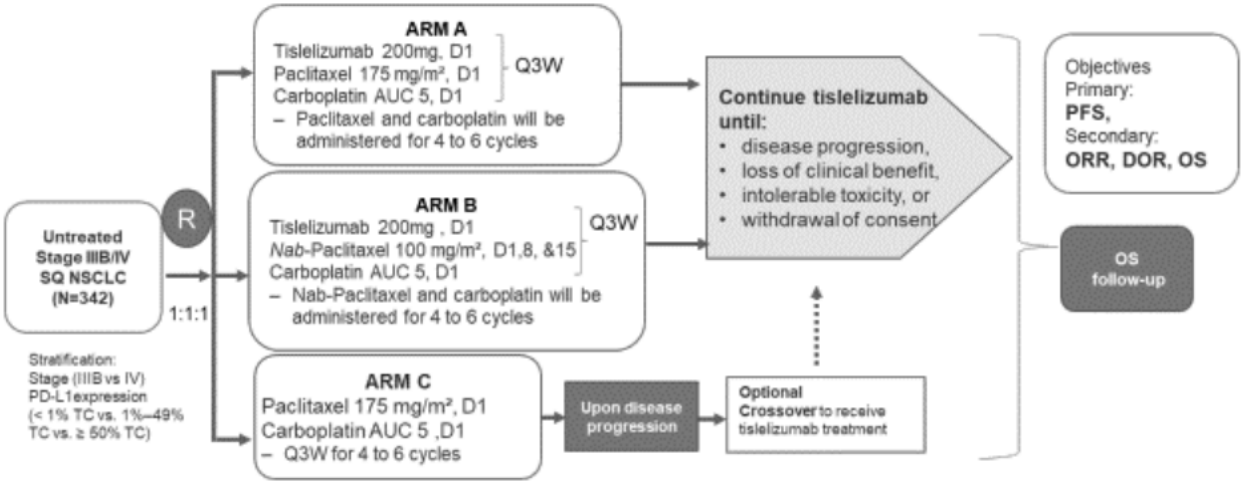
Ensayo clínico RATIONALE-307 (15)

El EC RATIONALE-307 (NCT05024266) de fase 3, se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto comparó la eficacia y seguridad de tislelizumab combinado con paclitaxel + carboplatino y de tislelizumab combinado con nab-paclitaxel + carboplatino frente a paclitaxel + carboplatino como tratamiento de primera línea de CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico.

El EC se realizó únicamente en China e incluyó 360 pacientes con CPNM escamoso estadio IIIB o IV (7ª edición AJCC). Los pacientes con estadio IIIB incluidos debían no ser candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino.

La aleatorización se realizó 1:1:1. En el brazo A el tratamiento fue tislelizumab 200 mg + paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatino 5 AUC cada 3 semanas durante 4–6 ciclos, seguido de mantenimiento con tislelizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas. En el brazo B se administró cada 3 semanas tislelizumab 200 mg + nab-paclitaxel 100 mg/m^2 (semanal) + carboplatino 5 AUC durante 4–6 ciclos, seguido de mantenimiento con tislelizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas. El brazo C consistía únicamente en tratamiento con paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatino 5 AUC cada 3 semanas. En el brazo C se permitía recibir tislelizumab en monoterapia a la progresión (ver figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio RATIONALE-307.



Se incluyeron pacientes de 18 a 75 años con CPNM escamoso estadio IIIB no candidatos a cirugía o radioterapia o estadio IV con ECOG de 0-1. Se podían incluir pacientes con etiología mixta si su componente histológico mayoritario era escamoso. Los pacientes no debían haber recibido previamente un tratamiento para el CPNM, aunque se podían incluir pacientes que habían recibido previamente terapia neoadyuvante, adyuvante, radioterapia o quimioradioterapia para enfermedad no metastásica y que habían presentado una SLP > 6 meses desde la última dosis de quimioterapia/radioterapia. Se excluyeron aquellos pacientes con mutación en EGFR o translocación en ALK y los que

hubieran recibido tratamiento estimulador del sistema inmunitario (incluidos interferón, IL-2 y factor de necrosis tumoral) en las 4 semanas anteriores o 5 semividas del fármaco antes de la aleatorización. Se excluyeron pacientes con carcinomatosis leptomeníngea o metástasis cerebrales no tratadas. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas de novo en el momento del cribado debían haber recibido radioterapia y/o cirugía. Los pacientes con metástasis cerebrales tras tratamiento podían ser incluidos en el estudio. Se excluyeron los pacientes que habían sido sometidos a una cirugía con anestesia general en los 28 días anteriores a la aleatorización y los pacientes que hubieran tenido un cáncer activo en los 2 años anteriores a la aleatorización. Los pacientes con enfermedades autoinmunes activas y los que requirieran tratamiento sistémico con corticoides (>10 mg al día de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores 14 días antes de la aleatorización no fueron candidatos a entrar en el estudio.

Tras una enmienda de protocolo, se modificaron criterios de inclusión que permitieron introducir dentro del grupo de pacientes PD-L1 negativos a aquellos pacientes con PD-L1 no evaluado.

La aleatorización se estratificó por estadio de la enfermedad según la 7ª edición de la AJCC (IIIB, IV) y expresión de PD-L1 (TC≥50%, TC=1-49%, TC<1%). La expresión de PD-L1 se determinó de forma centralizada mediante la prueba Ventana SP263.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluado por un comité independiente en la población por intención de tratar. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad según los criterios RECIST v1.1 o muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global (SG), definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; SLP evaluada por el investigador; tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité independiente y por el investigador, definido como la proporción de pacientes que tienen una respuesta completa o respuesta parcial; duración de la respuesta evaluada por el comité independiente y por el investigador, definido como el tiempo desde la primera respuesta objetiva hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa; calidad de vida relacionada con la salud, medida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13; determinación de la relación entre la expresión de PD-L1 y la actividad antitumoral de tislelizumab; y seguridad y tolerabilidad del régimen.

En el cálculo del tamaño muestral, se asumió un valor de α=0,025 (de una cola) y una potencia estadística del 80% para detectar un hazard ratio (HR) de 0,65, correspondiente a una mejora en la mediana de SLP de 6 meses a 9,2 meses, tanto en la comparación del brazo A vs C como en la del brazo B vs C. También se planeó un análisis intermedio cuando aproximadamente el 75% de los eventos de SLP hubieran ocurrido.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes en el brazo A, 119 en el brazo B y 121 en el brazo C. La mediana de edad fue de 62,0 años, con un 35,3% de los pacientes ≥65 años. El 100% eran asiáticos y el 91,7% de los pacientes eran hombres. El 23,6% de los pacientes tenían un ECOG 0 y el 76,4% ECOG 1. El 16,4% nunca habían sido fumadores, el 20,0% eran fumadores activos y el 63,6% exfumadores. El 33,9% tenía CPNM estadio IIIB y el 66,1% estadio IV. En cuanto a la expresión de PD-L1, en el 40,0% era <1%, en el 25,3% era 1-49% y en el 34,7% era ≥50%. El 16,9% de los pacientes tenía una metástasis ósea, el 12,2% metástasis hepática y el 1,7% metástasis cerebral.

Los datos de eficacia presentados se basan en un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 8,4 meses y un análisis final con una mediana de seguimiento de 16,7 meses.

En el análisis final, la mediana de SLP evaluada por un comité independiente fue de 7,7 meses (IC 95% 6,74-10,41) en el brazo A, de 9,6 meses (IC 95% 7,39-10,78) en el brazo B y de 5,5 meses (IC 95% 4,21-5,59) en el brazo C (ver figura 1 del anexo). El HR del brazo A vs C fue de 0,450 (IC 95% 0,326-0,619), p<0,0001; y el HR del brazo B vs C fue de 0,428 (IC 95% 0,308-0,595), p<0,0001.

En el análisis final, la mediana de SG fue de 22,8 meses (IC 95% 19,09-NA) en el brazo A, no se alcanzó en el brazo B (IC 95% 18,56-NA) y 20,2 meses (IC 95% 15,97-NA) en el brazo C. al no considerarse madura la SG, se realizó otro análisis con una mediana de seguimiento de 20,5 meses. El HR del brazo A vs C fue de 0,69 (IC 95% 0,503-0,946), p=0,0374 y el HR del brazo B vs C fue de 0,84 (IC 95% 0,614-1,141), p=0,2132. El grado de madurez de este análisis para el brazo A y B fue del 62,5% y 70,6%, respectivamente y el porcentaje de cross-over del 44% aproximadamente.

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia de la población por intención de tratar (análisis final del ensayo clínico RATIONALE-307).

	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatino	Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatino	Paclitaxel + carboplatino
Supervivencia libre de progresión			
Nº de acontecimientos (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana (meses)	7,7 (6,74-10,41)	9,6 (7,39-10,78)	5,5 (4,21-5,59)
	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatino vs paclitaxel + carboplatino	**Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatino vs paclitaxel + carboplatino**	
HR (IC 95%)	0,450 (0,326-0,619)	0,428 (0,308-0,595)	
Valor de p	<0,0001	<0,0001	
Supervivencia global			
Nº de acontecimientos (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediana (meses)	22,8 (19,09-NA)	NA (18,56-NA)	20,2 (15,97-NA)
	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatino vs paclitaxel + carboplatino	**Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatino vs paclitaxel + carboplatino**	
HR (IC 95%)	0,678 (0,455-1,010)	0,752 (0,504-1,120)	

IC=intervalo de confianza, NA=no alcanzada

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva confirmada analizada en un estudio post-hoc, fue del 61,7% (IC 95% 52,4-70,4) en el brazo A, del 62,2% (IC 95% 52,8-70,9) en el brazo B y del 37,2% (IC 95% 28,6-46,4) en el brazo C.

La mediana de duración de la respuesta evaluada por un comité independiente en el análisis final fue de 8,4 meses (IC 95% 5,03-15,80) en el brazo A, de 8,6 meses (7,13-12,48) en el brazo B y de 4,3 meses (IC 95% 2,86-5,42) en el brazo C.

Los resultados de calidad de vida fueron similares en todos los brazos de tratamiento.

En general, los resultados del análisis de subgrupos son consistentes con los resultados del ensayo, incluyendo el estadio de la enfermedad, si bien, algunos grupos son muy pequeños y presentan intervalos de confianza amplios (ver figura 3 del anexo).

En el análisis final del estudio se analizaron los resultados de SLP evaluada por un comité independiente en la población por intención de tratar según la expresión de PD-L1 con una madurez de los datos del 70,0% y 72,3% de los brazos A vs C y B vs C, respectivamente, si bien el número de pacientes y eventos en todos los brazos es muy pequeño. En el subgrupo de pacientes con PD-L1<1%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,57 (IC 95% 0,344-0,930) y el brazo B vs C obtuvo un HR 0,73 (IC 95% 0,456-1,172). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 1-49%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,41 (IC 95%

0,222-0,757) y el brazo B vs C obtuvo un HR 0,38 (IC 95% 0,208-0,691). En el subgrupo de pacientes con PD-L1≥50%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,43 (IC 95% 0,253-0,731) y el brazo B vs C obtuvo un HR 0,32 (IC 95% 0,178-0,577). El análisis del brazo A vs C según la expresión de PD-L1 no presenta interacción, sin embargo, sí que lo presenta el análisis de B vs C. Este resultado tiene plausibilidad biológica y es consiste con lo observado en otros estudios; en general la inmunoterapia en CPNM resulta menos eficaz en los pacientes con menor expresión de PD-L1.

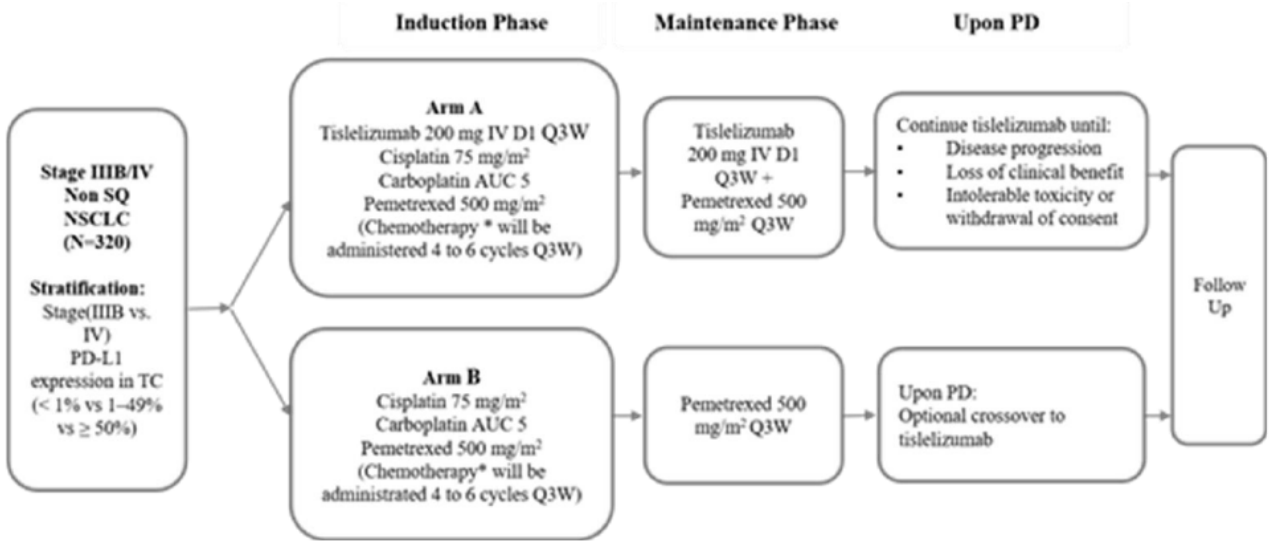
Los datos de SG tenían una madurez del 62,5% y del 70,6% en los brazos A vs C y B vs C, respectivamente, con una fracción de cross-over del 58,7%. En el subgrupo de pacientes con PD-L1<1%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,77 (IC 95% 0,466-1,255) y el brazo B vs C obtuvo un HR 0,92 (IC 95% 0,567-1,481). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 1-49%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,67 (IC 95% 0,346-1,293) y el brazo B vs C obtuvo un HR 1,01 (IC 95% 0,555-1,846). En el subgrupo de pacientes con PD-L1≥50%, el brazo A vs C obtuvo un HR 0,72 (IC 95% 0,426-1,220) y el brazo B vs C obtuvo un HR 0,67 (IC 95% 0,393-1,149). El análisis de las dos comparaciones según la expresión de PD-L1 no presenta interacción.

Ensayo clínico RATIONALE-304 (16)

El EC RATIONALE-304 (NCT05024266) de fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con platino y pemetrexed frente a platino y pemetrexed como tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico.

El EC se realizó únicamente en China. La aleatorización se realizó 2:1. El brazo de tratamiento consistía en la administración de una fase de inducción con tislelizumab 200 mg por vía intravenosa + cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m^2 cada 3 semanas durante 4-6 ciclos, seguido de mantenimiento con tislelizumab 200 mg intravenoso + pemetrexed 500 mg/m^2 cada 3 semanas. El brazo control consistía en la administración de cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino 5 AUC + pemetrexed 500 mg/m^2 cada 3 semanas durante 4-6 ciclos, seguido de pemetrexed 500 mg/m^2 cada 3 semanas (ver figura 2).

Figura 2. Diseño del estudio RATIONALE-304.



Se incluyeron pacientes de entre 18 y 75 años con un ECOG 0-1 y con CPNM no escamoso estadio IIIB que no fueran candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino o estadio IV (7 edición AJCC). Se podían incluir pacientes con etiología mixta si su componente histológico mayoritario era escamoso. Los pacientes no debían haber recibido previamente un tratamiento para el CPNM. Se excluyeron aquellos pacientes con mutación en EGFR o translocación en ALK y los que hubieran recibido tratamiento estimulador del sistema inmunitario (incluidos interferon, IL-2 y factor de necrosis tumoral) en las 4 semanas anteriores o 5 semividas del fármaco antes de la aleatorización. Se excluyeron pacientes con carcinomatosis leptomeníngea o metástasis cerebrales no tratadas. Los pacientes con

metástasis cerebrales asintomáticas de novo en el momento del cribado debían haber recibido radioterapia y/o cirugía. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas tras tratamiento podían ser incluidos en el estudio. Se excluyeron los pacientes que habían sido sometidos a una cirugía con anestesia general en los 28 días anteriores a la aleatorización y los que tuvieran una historia de enfermedad pulmonar instersticial, neumonitis no infecciosa o enfermedades sistémicas no controladas. Los pacientes con enfermedades autoinmunes activas y los que requirieran tratamiento sistémico con corticoides (>10 mg al día de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores 14 días antes de la aleatorización no fueron candidatos a entrar en el estudio. También se excluyeron los pacientes que hubieran recibido medicinas tradicionales chinas para controlar el cáncer en los 14 días anteriores a la aleatorización.

Tras una enmienda de protocolo, se modificaron criterios de inclusión que permitieron introducir a pacientes con PD-L1 no evaluado dentro del grupo de pacientes PD-L1 negativos.

Los pacientes se estratificaron según estadio de la enfermedad (IIIB, IV) y expresión de PD-L1 (TC≥50%, TC=1-49%, TC<1%).

El objetivo primario del estudio fue la SLP evaluada por un comité independiente. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad según los criterios RECIST v1.1 o muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios incluyeron la SG, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; SLP evaluada por el investigador; tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité independiente y por el investigador, definido como la proporción de pacientes que han tenido una respuesta completa o respuesta parcial; duración de la respuesta evaluada por el comité independiente y por el investigador, definido como el tiempo desde la primera respuesta objetiva hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa; calidad de vida relacionada con la salud, medida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13; determinación de la relación entre la expresión de PD-L1 y la actividad antitumoral de tislelizumab; y seguridad y tolerabilidad del régimen.

En el cálculo del tamaño muestral, se asumió un valor de α=0,025 (de una cola) y una potencia estadística del 85% para detectar un HR de 0,65, correspondiente a una mejora en la mediana de SLP con una diferencia de 7 a 10,8 meses en la población por intención de tratar. También se planeó un análisis intermedio cuando aproximadamente el 71% de los eventos de SLP hubieran ocurrido.

Resultados

Se incluyeron 223 pacientes en el brazo de tislelizumab y 111 en el brazo control. La mediana de edad fue de 61,0 años, con un 29,0% de los pacientes ≥65 años. El 100% de los pacientes eran asiáticos y el 74,0% eran hombres. El 23,4% de los pacientes tenían un ECOG 0 y el 76,6% ECOG 1. El 36,2% nunca habían sido fumadores, el 13,5% eran fumadores activos y el 50,3% exfumadores. El 18,3% tenía CPNM estadio IIIB y el 81,7% estadio IV. En cuanto a la expresión de PD-L1, en el 43,1% era <1%, en el 24,0% era 1-49% y en el 32,9% era ≥50%. El 34,7% de los pacientes tenían metástasis óseas, el 11,1% metástasis hepáticas y el 5,4% metástasis cerebrales.

Los datos de eficacia presentados se basan en un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 9,8 meses y un análisis final con una mediana de seguimiento de 16,1 meses.

En el análisis final, la mediana de SLP evaluada por un comité independiente fue de 9,8 meses (IC 95% 8,94-11,70) en el brazo de tislelizumab y de 7,6 meses (IC 95% 5,55-8,02) en el brazo control (ver figura 2 del anexo). Se obtuvo un HR 0,632 (IC 95% 0,467-0,855), p=0,0013. Estos resultados obtenidos son inferiores a los estimados en el diseño del estudio.

En el análisis final, la mediana de SG fue de 21,4 meses (IC 95% 17,68-NA) en el brazo de tislelizumab y de 21,3 meses (IC 95% 15,64-NA) en el brazo control. Posteriormente se realizó otro análisis con una mediana de seguimiento de 20,5 meses. El HR fue 0,85 (IC 95% 0,634-1,143), p=0,1056.

En el análisis final, la mediana de SLP evaluada por un comité independiente para los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥50% fue de 14,6 meses (IC 95% 11,5–NA) en el brazo de tislelizumab y de 4,6 meses (IC 95% 3,5–9,7) en el brazo

control. Se obtuvo un HR 0,313 (IC 95% 0,178–547). En el análisis final, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de tislelizumab y fue de 13,1 meses (IC 95% 5,6–NA) en el brazo control.

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia de la población con expresión tumoral de PD-L1≥50% (análisis final del ensayo clínico RATIONALE-304).

	Tislelizumab	Placebo
Supervivencia libre de progresión		
Nº de acontecimientos (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana (meses)	14,6 (11,5-NA)	4,6 (3,5-9,7)
HR (IC 95%)	0,31 (0,18-0,55)	
Valor de p	0,0013	
Supervivencia global		
Nº de acontecimientos (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana (meses)	NA (NA-NA)	13,1 (5,6-NA)
HR (IC 95%)	0,39 (0,22-0,71)	

IC=intervalo de confianza

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva del análisis final para los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥50%, fue del 70,3% (IC 95% 58,5–80,3) en el brazo de tislelizumab y del 30,6% (IC 95% 16,3–48,1) en el brazo control.

La mediana de duración de la respuesta evaluada por un comité independiente en el análisis final para los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥50% no se alcanzó en el brazo de tislelizumab (13,2-NA) y fue de 8,5 meses (3,3–NA) en el brazo control.

Los resultados de calidad de vida reflejaron una tendencia a mejorar con la adición de tislelizumab. La diferencia de mínimos cuadrados en la puntuación en el ciclo 5 del cuestionario QLQ-C30 GHS/QoL fue de 3,9 (IC 95% -0,9, 8,7) y en el ciclo 7 la diferencia fue de 5,7 (IC 95% 1,0-10,5), con mejor puntuación en el brazo de tislelizumab.

Para evaluar el impacto del cross-over en la SG, se realizó otro análisis de soporte que obtuvo un HR 0,844 (IC 95% 0,479-1,488).

En general, los resultados del análisis de la mayoría de los subgrupos son consistentes con los resultados del ensayo, incluyendo el estadio de la enfermedad, si bien, algunos grupos son muy pequeños y presentan intervalos de confianza amplios (ver figura 5 del anexo).

Se observa mayor beneficio de tislelizumab en pacientes fumadores activos o exfumadores. Existe interacción estadística en el análisis de SLP entre los pacientes no-fumadores y los fumadores activos o exfumadores, lo cual tiene plausibilidad biológica y es consistente con lo observado en otros estudios.

Se analizaron los resultados de SLP evaluada por un comité independiente en la población por intención de tratar según la expresión de PD-L1. En el subgrupo de pacientes con PD-L1<1% (n=144), se obtuvo un HR 0,787 (IC 95% 0,511-1,212). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 1-49% (n=80), se obtuvo un HR 0,897 (IC 95% 0,494-1,631). En el subgrupo de pacientes con PD-L1≥50% (n=110), se obtuvo un HR 0,286 (IC 95% 0,164-0,500) (ver figura 4 del anexo).

Los datos de SG en la población por intención de tratar siguen la misma tendencia de los de SLP. En el subgrupo de pacientes con PD-L1<1% (n=144), se obtuvo un HR 1,441 (IC 95% 0,832-2,499). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 1-49% (n=80), se obtuvo un HR 1,170 (IC 95% 0,535-2,554). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 ≥50% (n=110), se obtuvo un HR 0,388 (IC 95% 0,214-0,703).

Existe interacción estadística en el análisis de subgrupos según la expresión de PD-L1, tanto de SLP como de SG, con beneficio en el subgrupo con mayor expresión. Este resultado tiene plausibilidad biológica y es consistente con lo observado en otros estudios.

Seguridad

Los datos de seguridad de tislelizumab en combinación con quimioterapia en primera línea para CPNM provienen de los EC RATIONALE-307, RATIONALE-304 y el estudio 206 de fase 2 (de soporte), con un total de 497 pacientes tratados con tislelizumab + quimioterapia. La mediana de exposición a tislelizumab fue de 10,47 meses.

Los eventos adversos (EA) más reportados (≥40%) fueron anemia (87,1% vs 78,9%), disminución de neutrófilos (65,0% vs 54,2%), disminución de glóbulos rojos (64,4% vs 54,6%), disminución de plaquetas (46,9% vs 33,0%), incrementos de ALT (46,1% vs 33,9%) y AST (42,3% vs 28,6%), náuseas (41,4% vs 35,7%) y disminución del apetito (40,6% vs 32,2%). Estas toxicidades pueden estar relacionadas con la quimioterapia, sin embargo, estos eventos tuvieron mayores incidencias en los pacientes con tratamiento combinado que en los pacientes tratados solo con quimioterapia.

Los EA relacionados con tislelizumab se dieron en el EC RATIONALE-307 en el 87,5% y el 89,0% de los brazos A y B, respectivamente; y en el EC RATIONALE-304 en el 85,6% de los pacientes tratados con tislelizumab.

Los EA más comunes relacionados con el tratamiento (>10%) fueron anemia (30,8%), aumento de la ALT (25,4%), aumento de AST (22,5%), disminución de linfocitos blancos (19,1%), disminución de neutrófilos (18,5%), disminución de plaquetas (18,5%), erupción (15,5%), apetito disminuido (14,7%), leucopenia (13,9%), neutropenia (13,3%), trombocitopenia (12,9%), hipotiroidismo (12,7%), incremento de bilirrubina (11,7%) e incremento de LDH (11,3%).

Los EA de grado ≥3 fueron más comunes en el tratamiento combinado con tislelizumab (79% vs 71%), tanto en CPNM escamoso como no escamoso. Hubo una mayor incidencia de EA de grado ≥3 en pacientes con histología escamosa, causado probablemente por la diferencia de régimen de quimioterapia.

La incidencia de EA severos fue superior en el grupo tratado con tislelizumab (40,0%) que en el grupo tratado con quimioterapia (23,8%). La mayor diferencia se dio en enfermedades respiratorias, con mayores incidencias de neumonitis, hemoptisis y disnea en los brazos de tislelizumab.

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento de grado ≥3 fue del 75% vs 64% y los EA severos 25% vs 14% en los brazos de tislelizumab y de quimioterapia, respectivamente.

Los EA que conllevaron la suspensión del tratamiento fueron más comunes también en los brazos de tislelizumab (28,4% vs 12,8%). La mayoría de estos EA estaban relacionados con alteraciones hematológicas, neumonitis y miocarditis.

El 25,6% de los pacientes tuvieron EA inmunomediados, con incidencias parecidas en CPNM escamoso y no escamoso. Los más comunes fueron neumonitis (9,1%), hipotiroidismo (9,1%) y reacciones dermatológicas (3,8%). Los eventos inmunomediados de grado ≥3 se reportaron en el 10,5% de los pacientes y los más frecuentes fueron neumonitis (4,0%), reacciones dermatológicas (2,2%), hepatitis (1,4%), miositis/rabdomiolisis (1,0%), diabetes tipo 1 (1,0%) y miocarditis (0,8%).

Los EA relacionados con tislelizumab que causaron la muerte se reportaron en 7 pacientes (1,4%). En el EC RATIONALE-304, 4 pacientes fallecieron, 3 por neumonitis y 1 por miocarditis. En el EC RATIONALE-307, falleció 1 paciente del brazo A por hidrocefalia; y 2 pacientes del brazo B, 1 por fallo hepático y 1 por causa desconocida. En el estudio 206 falleció un paciente por disnea y miocarditis del grupo de tislelizumab + quimioterapia.

Los EA que causaron la muerte relacionados con la quimioterapia se reportaron en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de tislelizumab + quimioterapia (1 por fallo hepático, 1 por hidrocefalia, 1 por neumonitis y 1 por causa desconocida) y en 4 pacientes (1,8%) en el brazo de quimioterapia (2 pacientes por shock séptico, 1 por neumonitis y 1 por causa desconocida).

Discusión

En el EC RATIONALE-307 se incluyeron pacientes de 43 centros de China. Hubo algunas diferencias en las características basales de los pacientes del brazo B comparado con el control, además de diferencias con la población europea con CPNM. La mediana de edad (62 años) de los pacientes incluidos en el ensayo es inferior a la esperada en pacientes europeos (69 años) y hubo más pacientes no fumadores (16,4%) que en la población europea con CPNM (10%). Solo el 8% de los pacientes eran mujeres. Además, la baja proporción de pacientes con metástasis cerebrales (1,7%) o hepáticas (8,3%) indica que se trata de una población muy seleccionada. Esto genera incertidumbre sobre la validez externa del estudio.

El tratamiento con carboplatino + paclitaxel o nab-paclitaxel son esquemas de quimioterapia estándares para el tratamiento del CPNM escamoso. Cisplatino también tiene indicación en CPNM escamoso, pero no se incluyó en el estudio RATIONALE-307, al contrario que en el EC RATIONALE-304, en el que tanto cisplatino como carboplatino (con pemetrexed) se evaluaron. Es reseñable que se utilizaron dosis inferiores de paclitaxel y carboplatino a las recomendadas por las guías europeas. Además, al inicio del reclutamiento de pacientes ya existían otros inhibidores de punto de control inmunitario en la misma indicación, por lo que el brazo comparador no tiene suficiente validez.

En el EC RATIONALE-307 se obtuvo una diferencia clínica y estadísticamente significativa en SLP en ambos brazos de tratamiento vs control en el análisis intermedio. En el análisis final, el HR de SLP fue 0,45 (IC 95% 0,32-0,62) en el brazo A vs C y de 0,43 (IC 95% 0,31-0,62) en el brazo B vs C, con una mediana de tiempo de seguimiento de 16,7 meses.

En el análisis final, el HR de SG fue 0,69 (IC 95% 0,503-0,946), p=0,0374, en el brazo A vs C y de 0,84 (IC 95% 0,614-1,141), p=0,2132, en el brazo B vs C, con una mediana de seguimiento de 20,5 meses. La SG se considera el resultado clínico más relevante y es, generalmente, el ideal para evaluar estudios oncológicos.

El crossover al brazo de tislelizumab (55% de los pacientes del brazo C) puede haber obstaculizado la obtención de resultados relevantes de SG, por lo que se realizaron tres análisis suplementarios no pre-especificados de SG. Sugieren un resultado de SG más favorable en los brazos de tratamiento con tislelizumab, pero los intervalos de confianza del 95% para los HR de los análisis de sensibilidad aún incluyen el 1. Además, las diferencias de los resultados de los dos análisis de sensibilidad generan incertidumbres sobre la robustez de los análisis.

En general, se mantiene el beneficio observado en todos los subgrupos en SLP con ambos esquemas. Solo un 1,7% de los pacientes tiene metástasis cerebrales, por lo que no se puede determinar el efecto del tratamiento en este grupo.

En cuanto a la expresión de PD-L1, no se observa interacción en los diferentes subgrupos respecto a SLP: brazo A vs C obtiene un HR 0,57 (IC 95% 0,34-0,93) y brazo B vs C obtiene un HR 0,73 (IC 95% 0,46-1,17), por lo que tislelizumab ha obtenido indicación independientemente de la expresión de PD-L1. Respecto a la SG, existe mayor incertidumbre de la eficacia de tislelizumab según la expresión de PD-L1, ya que todos los intervalos de confianza cruzan el 1.

En el EC RATIONALE-304 se evaluó el tratamiento con cisplatino o carboplatino + pemetrexed con o sin tislelizumab para pacientes con CPNM no escamoso en primera línea. El tratamiento con cisplatino + pemetrexed es uno de los esquemas estándares para el tratamiento del CPNM no escamoso en Europa en pacientes sin contraindicaciones. Al inicio del reclutamiento de pacientes ya existían otros inhibidores de punto de control inmunitario en la misma indicación, por lo que el brazo comparador no tiene suficiente validez.

En este estudio, de nuevo, la mediana de edad (61 años) es baja comparada con la esperada de los pacientes europeos (69 años) y hubo muchos más pacientes no fumadores (36,2%) que en la población europea con CPNM (10%). Además,

la baja proporción de pacientes con metástasis cerebrales (5%) o hepáticas (11%) indica que se trata de una población muy seleccionada. Esto genera incertidumbre sobre la validez externa del estudio.

El 52,3% de los pacientes del brazo control recibieron una inmunoterapia como terapia subsiguiente; de los cuales el 72,4% realizaron un crossover a tislelizumab, que puede ser la razón del resultado tan alto de SG en el brazo control, lo que puede llevar a confusión en la interpretación del resultado. Hubo un alto porcentaje de pacientes que al progresar al tratamiento control pasaron a recibir tislelizumab (casi el 40%), sin embargo, se observan tasas similares de cross-over en los EC KEYNOTE-189 (41,3%) e IMpower130 (59,2%).

El beneficio obtenido en la población con PD-L1≥50% no se observó en los pacientes con expresiones menores, en los que la mediana de SLP fue similar en ambos brazos de tratamiento. Los pacientes con expresión de PD-L1 desconocida se incluyeron en el grupo de pacientes con expresión negativa.

Por lo tanto, la indicación aprobada de tislelizumab en CPNM no escamoso se restringe a pacientes con expresión de PD-L1≥50%, sin mutaciones en EGFR ni translocaciones de ALK. Es necesario destacar que el número de pacientes incluidos en el estudio con expresión de PD-L1≥50% fueron solo 110.

No se excluyeron pacientes con translocación de ROS1, los cuales se pueden beneficiar de tratamiento con crizotinib y entrectinib, siendo entrectinib de elección en pacientes con metástasis cerebrales.

En general, el diseño de los dos ensayos se asemeja al de otros ensayos pivotales en los que se basa la aprobación de otros inhibidores de puntos de control en combinación con quimioterapia. Estos estudios también seleccionaron quimioterapia como brazo control. En la actualidad esta opción se encuentra desplazada como tratamiento de primera línea y queda reservada para pacientes con estado funcional ECOG≥2 o con contraindicación para tratamiento con inmunoterapia, limitando la validez externa de los estudios.

No hay datos respecto a la eficacia y seguridad de tislelizumab en pacientes mayores de 75 años, lo que impide la comparabilidad con los pacientes en vida real.

Existe una influencia de características étnicas en ambos ensayos. Las diferencias entre los estudios y la población europea de factores intrínsecos como edad y sexo y de factores extrínsecos como el hábito tabáquico es relevante y de gran importancia. En la población europea, los pacientes con CPNM metastásico tienen una mediana de edad de diagnóstico de 70 años, la distribución de mujeres/hombres es 35-50%/50-65% y los no-fumadores representan el 5-10% aproximadamente. Además, la proporción de no-fumadores es inferior cuando los pacientes con mutaciones drivers se excluyen, que es la situación de los EC RATIONALE-304 y 307. También puede haber una influencia de las diferencias respecto a la práctica clínica entre China y Europa. Esto conlleva incertidumbres acerca de la validez externa del estudio.

Es razonable pensar que el perfil de eficacia y seguridad de una población de pacientes relativamente más jóvenes, principalmente hombres y, más frecuentemente, no-fumadores, no afectados por las comorbilidades que acarrea el tabaquismo, podría diferir significativamente de la de una población de pacientes mayores, con diferente distribución por género, y mayor proporción de fumadores o exfumadores. Por lo tanto, no es justificable suponer que no existen o que sólo existen diferencias insignificantes en el resultado de eficacia y toxicidad entre estas dos poblaciones de pacientes.

La escala de valoración clínica de la ESMO aplicando el formulario 2b otorga a tislelizumab en CPNM no escamoso avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia una puntuación de 4, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (17). Para la indicación de CPNM escamoso avanzado o metastásico en combinación con paclitaxel, existen dos evaluaciones según el brazo de tratamiento. La puntuación que obtiene tislelizumab frente a carboplatino + nab-paclitaxel es de 3, que se corresponde con un beneficio clínico moderado, y la de tislelizumab frente a carboplatino + paclitaxel es de 4, correspondiente a un beneficio clínico relevante (18).

Las guías NCCN de CPNM versión 03.2025 no han incluido recomendaciones respecto al tratamiento con tislelizumab, ya que las indicaciones para CPNM no están aprobadas por la agencia regulatoria americana (19).

Los medicamentos autorizados por la EMA para el tratamiento de primera línea del CPNM localmente avanzado no resecable sin alteraciones moleculares EGFR, ALK o ROS1, además de tislelizumab, son: cemiplimab en monoterapia con tumores con PD-L1≥50% y cemiplimab en combinación con quimioterapia con tumores con PD-L1≥1%.

Cemiplimab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado que no son candidatos para recibir quimiorradiación definitiva y que expresan PD-L1 (en ≥1% de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1. Esta combinación ha demostrado una mejora estadísticamente significativa en SG para los pacientes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia en comparación con placebo y quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 28,4 meses, las medianas de SG son de 21,1 y 12,9 meses, en los grupos de cemiplimab y quimioterapia, respectivamente (HR 0,65; IC 95% 0,51-0,82; p=0,0003). La mediana de SLP en el brazo de cemiplimab fue de 8,2 meses (IC 95% 6,4-9,0) y de 5,5 meses (IC 95% 4,3-6,2) en el brazo control, con un HR 0,55 (IC 95% 0,44-0,68), p<0,0001. La TRO fue del 43,6% (IC 95% 38,0-49,3) en el brazo cemiplimab frente al 22,1% (IC 95% 15,8-29,5) en el brazo placebo (22).

Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en ≥50% de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o CPNM metastásico. Con un seguimiento de 35 meses, cemiplimab en monoterapia ha demostrado un aumento de SLP respecto a quimioterapia en pacientes con PD-L1≥50%, con medianas de 8,1 meses (IC 95% 6,2-8,8) y 5,3 meses (IC 95% 4,3-6,1) en los grupos de tratamiento y control, respectivamente, con un HR 0,51 (IC 95% 0,42-0,62), p<0,0001. La mediana de SG en el grupo de cemiplimab fue de 26,1 meses (IC 95% 22,1-31,8) y de 13,3 meses (10,5-16,2) en el grupo de quimioterapia, con HR 0,57 (IC 95% 0,46-0,71), p<0,0001 (23). Cemiplimab, en monoterapia obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (24).

Los medicamentos autorizados por la EMA para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico sin alteraciones moleculares EGFR, ALK o ROS1, además de tislelizumab, son: pembrolizumab, nivolumab junto con ipilimumab, durvalumab junto con tremelimumab, atezolizumab con o sin bevacizumab y cemiplimab, todos ellos administrados en combinación con quimioterapia basada en platino (tabla 1 del anexo). Además, pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab tienen indicación autorizada en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM sin alteraciones moleculares EGFR, ALK o ROS1 cuyos tumores expresen PD-L1 TPS≥50%.

Pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento del CPNM metastásico sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, en primera línea, ya sea en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (para histología no escamosa), o en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel (para histología escamosa). En histología no escamosa, con un seguimiento de 5 años, el tratamiento con pembrolizumab + quimioterapia demostró mejorar la SG frente a placebo + quimioterapia con HR 0,60 (IC 95% 0,50-0,72), la SLP con HR 0,50 (IC 95% 0,42-0,60) y TRO del 48,3% y 19,9%, respectivamente (25). En histología escamosa, el tratamiento de pembrolizumab + quimioterapia demostró mejorar la SG frente a placebo + quimioterapia, con medianas de SG de 17,2 (IC 95% 14,4-19,7) y 11,6 meses (IC 95% 10,1-13,7), respectivamente (HR 0,71; IC 95% 0,59-0,85); y SLP con una mediana de 8,0 meses (IC 95% 6,3-15,6) y 5,1 meses (IC 95% 4,3-6,0), respectivamente (HR 0,62, IC 95% 0,52-0,74) (26). En ambas indicaciones, obtiene una puntuación de 4A en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO debido a que se permite pasar el formulario de la escala curativa cuando el beneficio en SG continúa a los 5 años (27).

Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1≥50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. Con un seguimiento de 5 años, pembrolizumab en monoterapia demostró una mejora en SLP respecto a quimioterapia, con una mediana de 7,7 meses (IC 95% 6,1-10,2) en el grupo de pembrolizumab y de 5,5 meses (IC 95% 4,2-6,2) en el grupo de quimioterapia, con un HR

0,50 (IC 95% 0,39-0,65). También demostró beneficio en SG, con una mediana de 26,3 meses (IC 95% 18,3-40,4) en el grupo de pembrolizumab y de 13,4 meses (IC 95% 9,4-18,3) en el grupo control, con un HR 0,62 (IC 95% 0,48-0,81) (28). Pembrolizumab en esta indicación obtiene una puntuación de 5 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (29, 30).

Nivolumab está autorizado en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones en EGFR o ALK. Con un seguimiento de 4 años, la combinación ha demostrado mejorar la SG en comparación con 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, con medianas de SG de 15,8 y 11,0 meses, respectivamente, y un HR 0,74 (IC 95% 0,63-0,87). La mediana de SLP para el brazo de tratamiento fue de 6,7 meses (IC 95% 5,6-8,0) y de 5,3 meses (IC 95% 4,4-5,6) en el brazo control, con HR 0,70 (IC 95% 0,59-0,83) (31). Esta combinación obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (32).

Durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM metastásico sin mutaciones en EGFR o ALK. Ha demostrado una mejora en SG con respecto a quimioterapia basada en platino sola, con medianas de SG de 14,0 y 11,7 meses, respectivamente (HR 0,77; IC 95% 0,650-0,916; p=0,00304) y TRO del 38,8% vs. 24,4%, respectivamente (33). Esta combinación obtiene una puntuación de 4 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO (34).

Atezolizumab está indicado en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, o en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o ALK. No tiene indicación de primera línea para el CPNM de histología escamosa. La combinación de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino demostró una mejora en la SG con respecto a bevacizumab + paclitaxel + carboplatino, con medianas de SG de 19,5 y 14,7 meses, respectivamente (HR 0,80; IC 95% 0,67-0,95); y en SLP con medianas de 8,4 meses y 6,8 meses respectivamente (HR 0,57, IC 95% 0,48-0,67) (35). Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino ha demostrado una mejora en SG con respecto a la combinación de nab-paclitaxel y carboplatino, con medianas de SG de 18,6 meses (IC 95% 16,0-21,2) y 13,9 meses (IC 95% 12,0-18,7), respectivamente (HR 0,79; IC 95% 0,64-0,98; p=0,033) y mediana de SLP de 7,0 meses (IC 95% 6,2-7,3) y 5,5 meses (IC 95% 4,4-5,9), respectivamente (HR 0,64, IC 95% 0,54-0,77, p<0,0001) (36). En ambas indicaciones obtiene una puntuación de 3 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que se corresponde con un beneficio clínico moderado (37, 38).

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1≥50% en CT o ≥10% de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK, así como en pacientes no candidatos a terapia basada en platino. Atezolizumab demostró una mejora en SG respecto a quimioterapia en pacientes con PD-L1≥50% en CT o ≥10% de CI, con una mediana de 20,2 meses (IC 95% 17,2-27,9) en el grupo de atezolizumab y de 13,1 meses (IC 95% 7,4-17,7) en el grupo de quimioterapia, con un HR 0,59 (IC 95% 0,40 - 0,89). En un análisis exploratorio de SG con un seguimiento más prolongado (mediana: 31,3 meses), la mediana de SG para el grupo de atezolizumab no cambió en relación con el análisis intermedio primario de la SG (20,2 meses) y fue de 14,7 meses para el grupo de quimioterapia (HR de 0,76, IC del 95%: 0,54; 1,09). La mediana de SLP en el grupo de atezolizumab fue de 8,2 meses (IC 95% 6,8-11,4) y de 5,0 meses (IC 95% 4,2-5,7) en el grupo control, con un HR 0,59 (IC 95% 0,43-0,81) (39). Atezolizumab en esta indicación obtiene una puntuación de 5 en la escala de valoración del beneficio clínico de la ESMO, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (40).

No existen comparaciones directas entre tislelizumab y cualquiera de las otras alternativas consideradas en este informe.

Una revisión sistemática con metanálisis en red ha evaluado la eficacia comparada de diversos inhibidores de puntos de control inmunológico, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, incluyendo las alternativas

consideradas en este informe (41). Se incluyeron 32 EC de fase 3 que evaluaron los siguientes fármacos para el tratamiento de primera línea del CPNM avanzado sin mutaciones drivers: atezolizumab, camrelizumab, cemiplimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, penpulimab, sintilimab, sugemalimab, tislelizumab, toripalimab y tremelimumab. Camrelizumab, penpulimab, sintilimab, sugemalimab y toripalimab no están aprobados por la EMA. En CPNM escamoso, sugemalimab fue el que obtuvo mejor resultado en SLP (HR 0,33, IC 95% 0,22-0,50), seguido de camrelizumab, penpulimab y tislelizumab (HR 0,52, IC 95% 0,37-0,74). En histología no escamosa, atezolizumab + bevacizumab obtuvo el mejor resultado en SLP (HR 0,44, IC 95% 0,37-0,53), seguido de sintilimab y pembrolizumab.

En CPNM escamoso, cemiplimab y sintilimab fueron los esquemas con mayor probabilidad de ser las mejores terapias en cuanto a SG (74,6% y 72,0%, respectivamente). En CPNM no escamoso, pembrolizumab con quimioterapia y atezolizumab con bevacizumab y quimioterapia fueron los esquemas con mayor probabilidad de ser las mejores terapias en SG (94,6% y 67,0%, respectivamente).

Es necesario tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de este metanálisis que en varios EC se incluyeron pacientes en estadio IIIB y IIIC, además de estadio IV. Además, en varios EC se incluyeron solo pacientes asiáticos y los resultados pueden ser diferentes en otras poblaciones.

Otra revisión sistemática con metanálisis incluyó 7.792 pacientes con CPNM avanzado de 17 EC, algunos de ellos de fármacos no autorizados en la Unión Europea (camrelizumab, sintilimab, toripalimab) (42). Tislelizumab con quimioterapia demostró la mayor eficacia en SG comparado con otros tratamientos, con un HR 0,61 (IC 95% 0,50-0,73). El esquema con mayor eficacia en SLP fue camrelizumab con quimioterapia (HR 0,46, IC 95% 0,35-0,59).

En un network metanálisis se estudió la eficacia de inhibidores de puntos de control inmunitario como tratamiento de primera línea en CPNM no escamoso avanzado con tumores con expresión de PD-1≥50% (43). Se incluyeron EC que evaluaron los siguientes fármacos: camrelizumab (CameL), atezolizumab (IMpower130, IMpower132, IMpower150), pembrolizumab (KEYNOTE-024, KEYNOTE-189), ipilimumab + pembrolizumab (KEYNOTE-598), sintilimab (ORIENT-11), tislelizumab (RATIONALE-304), cemiplimab (EMPOWER-Lung1), nivolumab (TASUKI-52). Hay que destacar que camrelizumab y sintilimab no están aprobados por la EMA.

El esquema con mayor probabilidad de ser el más efectivo en cuanto a SG fue pembrolizumab + quimioterapia (54,87%), seguido de cemiplimab (40,27%) y atezolizumab + bevacizumab + quimioterapia (41,4%). Para SLP, tislelizumab + quimioterapia fue el esquema con más probabilidad de ser el más efectivo (31,22%), seguido de sintilimab + quimioterapia (26,67%) y atezolizumab + quimioterapia (15,78%).

En una comparación indirecta de tislelizumab + quimioterapia frente a pembrolizumab + quimioterapia en CPNM avanzado en primera línea, se demostró una equivalencia entre ambas opciones en cuanto a SLP, con un HR 0,952 (IC 95% 0,775-1,168), si bien existen limitaciones, ya que las poblaciones incluidas en los EC son dispares (44).

Un estudio retrospectivo realizado únicamente en hospitales chinos evaluó la eficacia de tislelizumab, pembrolizumab y camrelizumab en pacientes con CPNM estadio III y IV (45). Se incluyeron 149 pacientes. La mediana de SLP en el grupo de pembrolizumab fue 11,3 meses (IC 95% 5,1-17,5) con respuesta objetiva del 63,2%. La mediana de SLP en el grupo de tislelizumab fue 10,1 meses (IC 95% 6,4-13,7) con respuesta objetiva del 50%. La mediana de SLP en el grupo de camrelizumab fue 8,9 meses (IC 95% 5,7-12,1) con respuesta objetiva del 57,5%. En todos los grupos los resultados de eficacia fueron superiores a los observados en los EC. No se demostró una diferencia estadísticamente significativa de SLP entre los grupos (p=0,752).

Otro estudio retrospectivo análogo al anterior que incluyó 913 pacientes chinos con CPNM encontró resultados similares en SLP y SG de pacientes tratados con tislelizumab, nivolumab, pembrolizumab, sintilimab, toripalimab y camrelizumab (46).

Un análisis de seguridad realizado a partir de los datos de EC y el sistema de farmacovigilancia de la FDA incluyó 51 EC (26.958 pacientes) de CPNM y 9.420 casos de vida real (47). Los fármacos con menor probabilidad de EA relacionados con el tratamiento fueron cemiplimab, tislelizumab y durvalumab. Los fármacos con menor probabilidad de producir EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento fueron tislelizumab, avelumab y nivolumab.

Conclusión

Tislelizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino ha demostrado una eficacia en SLP superior a la quimioterapia como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1≥50% de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, tanto en CPNM localmente avanzado que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, como en CPNM metastásico en el EC RATIONALE-304. También ha demostrado superioridad en SLP frente a quimioterapia en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso localmente avanzado que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, y en CPNM metastásico en el EC RATIONALE-307. El perfil de seguridad de tislelizumab fue similar al encontrado en otros regímenes de inhibidores de puntos de control inmunitario administrados junto con quimioterapia, destacando los EA inmunomediados.

Las terapias aprobadas por la EMA para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso metastásico cuyo tumor exprese PD-L1≥50% y sin mutaciones drivers son tislelizumab en combinación con quimioterapia, durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia, atezolizumab en combinación con bevacizumab y quimioterapia, atezolizumab en combinación con quimioterapia, atezolizumab en monoterapia, pembrolizumab en monoterapia, pembrolizumab en combinación con quimioterapia, cemiplimab en monoterapia y cemiplimab en combinación con quimioterapia.

Las terapias aprobadas por la EMA para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso metastásico y sin mutaciones drivers son tislelizumab en combinación con quimioterapia, durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia, atezolizumab en monoterapia (PD-L1≥50%), pembrolizumab en monoterapia (PD-L1≥50%), pembrolizumab en combinación con quimioterapia, cemiplimab en monoterapia (PD-L1≥50%) y cemiplimab en combinación con quimioterapia (PD-L1≥1%).

En ausencia de comparaciones directas que analicen tislelizumab frente a las terapias disponibles para las indicaciones objeto de este informe, y dadas las limitaciones de las comparaciones indirectas, no es posible establecer el posicionamiento de tislelizumab con respecto a las opciones terapéuticas disponibles, si bien hay que tener en cuenta las incertidumbres respecto a la validez externa de los estudios.

De acuerdo con los resultados expuestos, tislelizumab en combinación con quimioterapia se considera una opción más de tratamiento en primera línea en combinación con quimioterapia, tanto para CPNM metastásico escamoso, como para no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50 % de las células tumorales. No es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de opciones de tratamiento de primera línea disponibles para estos pacientes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ana Álvarez Yuste, Servicio de Farmacia hospitalaria, Hospital Universitario de La Princesa.

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), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 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 de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), 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

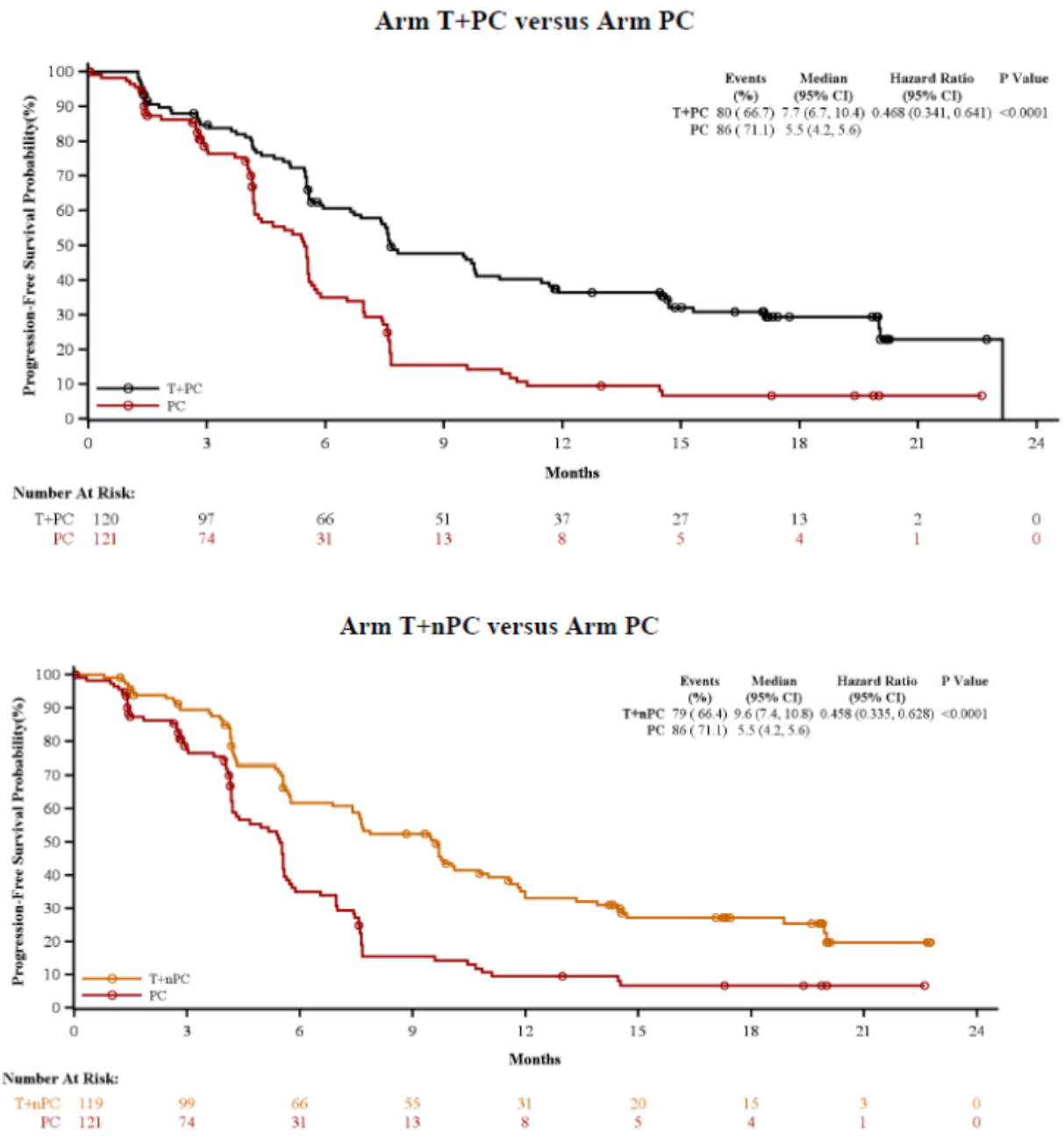
Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Tislelizumab + QT	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab + tremelimumab + QT	Nivolumab + ipilimumab + QT	Cemiplimab
Presentación	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 25 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 60 mg/ml para solución para perfusión.	Durvalumab: Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión Tremelimumab: Concentrado 20 mg/ml para solución para perfusión	Nivolumab: Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión. Ipilimumab: Concentrado 5 mg/ml para solución para perfusión.	Concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión
Posología	200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, por perfusión intravenosa.	840 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas, o 1200 mg cada 3 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas. 1875 mg administrados por vía subcutánea cada 3 semanas	CPNM metastásico: 1500 mg de durvalumab iv y 75 mg de tremelimumab iv cada 3 semanas, durante 4 ciclos (12 semanas). Posteriormente, 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas en monoterapia. Se debe administrar una quinta dosis de tremelimumab 75 mg en la semana 16 junto con durvalumab.	360 mg de nivolumab por perfusión intravenosa cada 3 semanas. 1 mg/kg de ipilimumab por perfusión intravenosa cada 6 semanas.	350 mg cada 3 semanas por perfusión intravenosa.
Indicación aprobada en FT	En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen	En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes	En combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM	En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no	En monoterapia para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (≥50%) sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, metastásico o

	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. En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico.	PD-L1 con una proporción de marcador tumoral ≥ 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos.	adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. En combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK. En monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino. En monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50% en CT o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK.	metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.	microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.	localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva. En combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con CPNM que expresan PD-L1 (≥1%) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, metastásico o localmente avanzado no candidato a quimiorradiación definitiva.
Efectos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes fueron	Los EA más frecuentes cuando se administra en	Los EA más frecuentes cuando se administra en	Los EA más frecuentes cuando se administra en	Los EA más frecuentes cuando se administra en	Los EA más frecuentes cuando se administra en

	anemia (88,3 %), neutropenia (86,5 %), trombocitopenia (67,0 %), alanina aminotransferasa elevada (46,1%), fatiga (43,1 %), aspartato aminotransferasa elevada (42,3 %), náuseas (41,4 %), disminución del apetito (40,6 %) y erupción (26,4 %).	combinación con quimioterapia son anemia (55%), náuseas (54%), fatiga (38%), neutropenia (36%), estreñimiento (35%), alopecia (35%), diarrea (34%), vómitos (28%) y apetito disminuido (27%).	combinación con otros medicamentos son anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fatiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupción cutánea (27,8%), diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), estreñimiento (25,8%), disminución del apetito (24,7%) y neuropatía periférica (24,4%).	combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino son: anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fatiga (36,1%), erupción cutánea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) y diarrea (21,5%).	combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) fueron fatiga (50%), erupción (38%), diarrea (37%), náuseas (31%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (28%), pirexia (25%), tos (24%), disminución del apetito (23%), vómitos (20%), disnea (19%), estreñimiento (19%), artralgia (19%), dolor abdominal (18%), hipotiroidismo (16%), cefalea (16%), infección del tracto respiratorio superior (15%), edema (13%) y mareos (11%).	combinación con quimioterapia son anemia (43,6%), alopecia (36,9%), náuseas (25,0%), hiperglicemia (17,6%), reducción del apetito (17,0%), incremento de los niveles de alanina aminotransferasa (16,3%), neutropenia (15,4%) y artralgia (15,4%).
Utilización de recursos	La primera perfusión intravenosa se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos.	Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Perfusión intravenosa. La dosis inicial se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos. La formulación subcutánea requiere una menor utilización de recursos y menores tiempos de administración.	Durvalumab se debe administrar en perfusión intravenosa durante 1 hora. Tremelimumab se administra como perfusión intravenosa durante 1 hora.	Perfusión intravenosa durante 30 minutos.	Perfusión intravenosa durante 30 minutos.
Conveniencia	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el análisis final del EC RATIONALE-307 (población por intención de tratar)



Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 30SEP2020. Data extraction: 20FEB2021.
Abbreviations: PC, Paclitaxel+Carboplatin; T+PC, Tislelizumab+Paclitaxel+Carboplatin; T+*n*PC, Tislelizumab+*nab*-Paclitaxel+Carboplatin.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con expresión de PD-L1≥50% en el análisis final del EC RATIONALE-304.

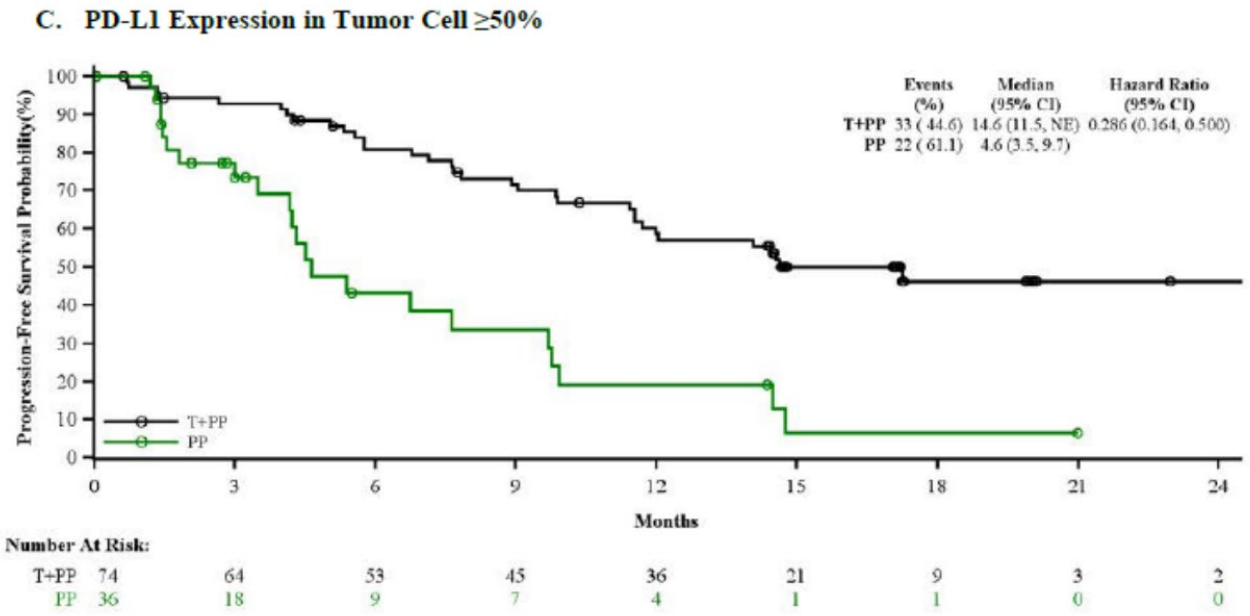
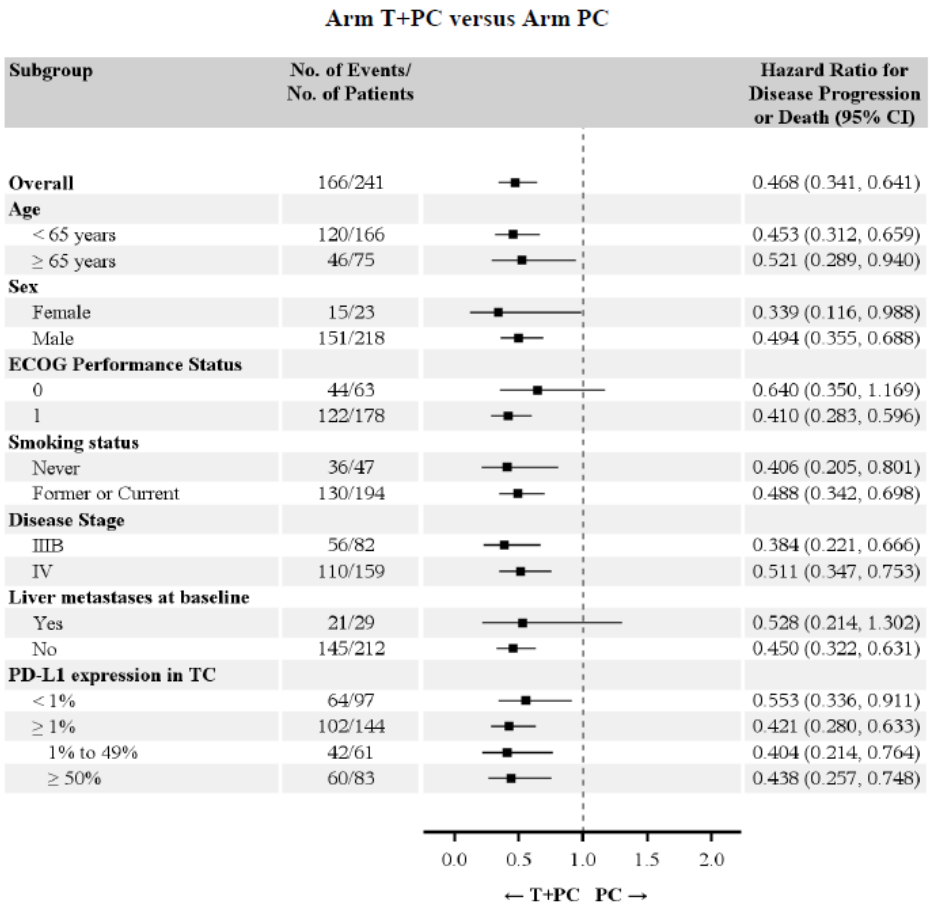


Figura 3. Análisis de subgrupos de SLP en el análisis final del EC RATIONALE-307 (población por intención de tratar).



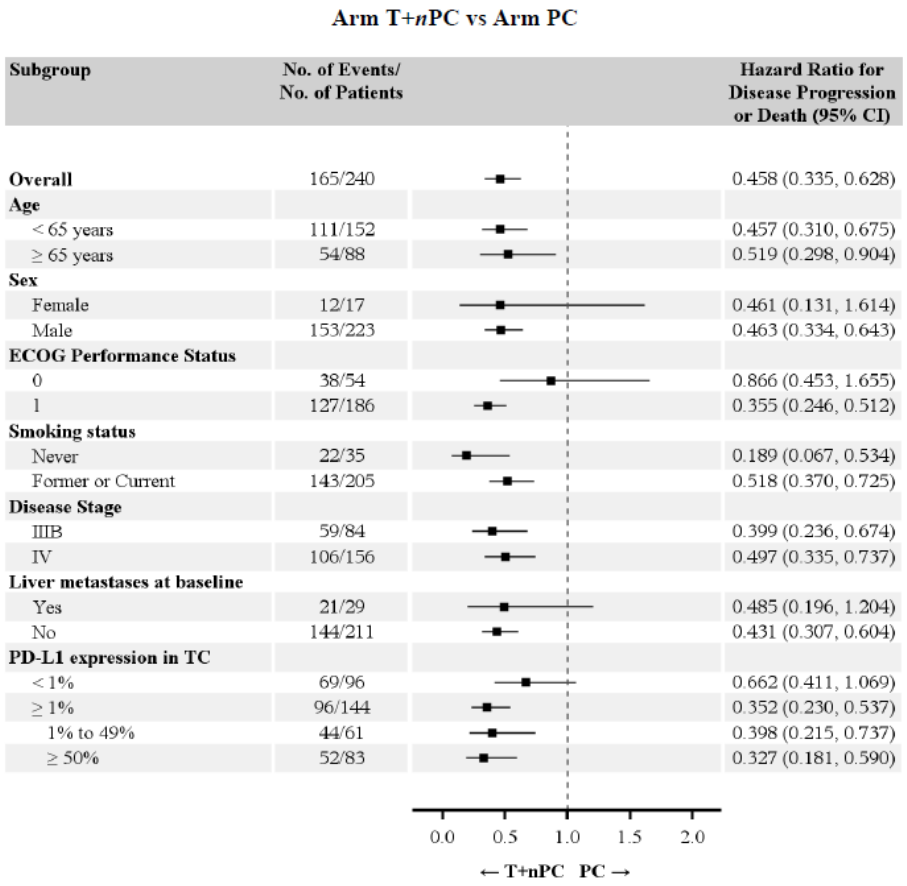
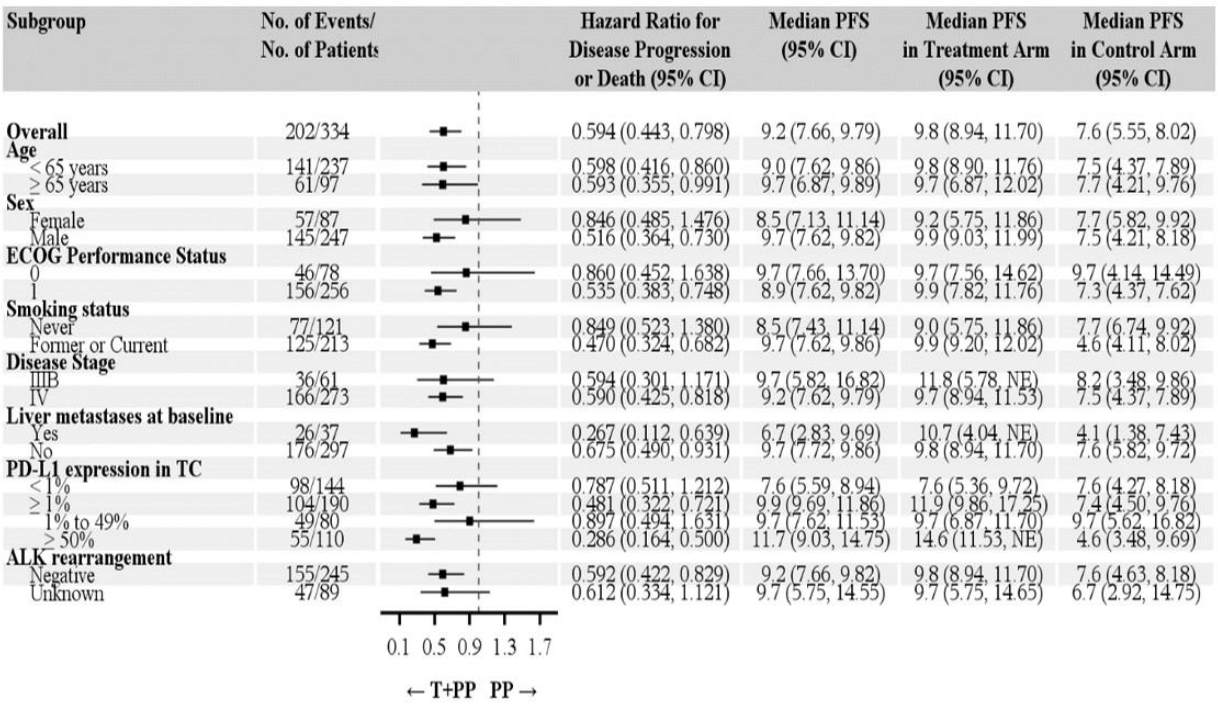


Figura 4. Análisis de subgrupos `de SLP` en el análisis final del EC RATIONALE-304 (población por intención de tratar).



Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020. 2p. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2025 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: http://www.who.int/cancer/about/facts/es
4. Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Disponible en: https://www.gecp.org
5. D. Planchard , S. Popat , K. Kerr , S. Novello , E. F. Smit et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (esmo.org) (Acceso septiembre 2024).
6. NCCN Guidelines Non-small cell lung cáncer v 8.2023. Disponible en: www.nccn.org
7. Ficha técnica de Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html (Acceso septiembre 2024).
8. Ficha técnica de Libtayo® (cemiplimab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html (Acceso septiembre 2024).
9. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso septiembre 2024).
10. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html (Acceso septiembre 2024).
11. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso septiembre 2024).
12. Ficha técnica de Imjudo® (tremelimumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221713002/FT_1221713002.html (Acceso septiembre 2024).
13. Ficha técnica Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231758001/FT_1231758001.pdf (Acceso septiembre 2024).
14. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, Leaw SJ, Zhang J, Lin X, Liang L, Yang N. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 May 1;7(5):709-717. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0366. PMID: 33792623; PMCID: PMC8017481.
15. European Public Assessment Report (EPAR). Tevimbra® (tislelizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005919/II/0008.
16. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, Wang Z, Sun Y, Qiu X, Gao J, Bao Y, Liang L, Wang M. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 2021 Sep;16(9):1512-1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005. Epub 2021 May 23. PMID: 34033975.
17. ESMO-MCBS Scorecards. Tislelizumab. RATIONALE-304. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-427-1
18. ESMO-MCBS Scorecards. Tislelizumab. RATIONALE-307. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-449-1
19. NCCN Guidelines Version 3.2025 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Acceso marzo 2025).
20. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Jun 10;40(17):1965. doi: 10.1200/JCO.22.01023. PMID: 35108059; PMCID: PMC9015199.
21. ESMO-MCBS Scorecards. Durvalumab. PACIFIC. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-170-1.

22. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Li S, Li Y, Kaul M, Quek RGW, Pouliot JF, Seebach F, Lowy I, Gullo G, Rietschel P. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol. 2023 Jun;18(6):755-768. doi: 10.1016/j.jtho.2023.03.008. Epub 2023 Mar 29. Erratum in: J Thorac Oncol. 2023 Oct 12:S1556-0864(23)00676-7. doi: 10.1016/j.jtho.2023.07.011. PMID: 37001859.

23. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Ho GF, Kulyaba Y, Zyuhal K, Scheusan RI, Garassino MC, He X, Kaul M, Okoye E, Li Y, Li S, Pouliot JF, Seebach F, Lowy I, Gullo G, Rietschel P. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a mutlicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Sep;24(9):989-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00329-7. Epub 2023 Aug 14. Erratum in: Lancet Oncol. 2023 Oct;24(10):e405. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00463-1. PMID: 37591293.

24. ESMO-MCBS Scorecards. Cemiplimab. EMPOWER-Lung 1. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-254-1.

25. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Kurata T, Gray JE, Schwarzenberger P, Jensen E, Pietanza MC, Rodríguez-Abreu D. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998. doi: 10.1200/JCO.22.01989. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36809080; PMCID: PMC10082311.

26. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, Golf A, Sugawara S, Robinson AG, Halmos B, Jensen E, Schwarzenberger P, Pietanza MC, Paz-Ares L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. J Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36735893; PMCID: PMC10082300.

27. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-189. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-132-1., ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-407. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-154-1.

28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33872070; PMCID: PMC8280089.

29. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-024. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-132-1.

30. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-407. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-68-1.

31. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo M, Bordenave S, Juan-Vidal O, Menezes J, Reinmuth N, Richardet E, Cheng Y, Mizutani H, Felip E, Zurawski B, Alexandru A, Paz-Ares L, Lu S, John T, Zhang X, Mahmood J, Hu N, De T, Santi I, Penrod JR, Yuan Y, Lee A, Reck M. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. J Immunother Cancer. 2024 Feb 12;12(2):e008189. doi: 10.1136/jitc-2023-008189. PMID: 38346853; PMCID: PMC10862253.

32. ESMO-MCBS Scorecards. Nivo/Ipi (nivolumab and ipilimumab). CheckMate-9LA. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-257-1.

33. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36327426; PMCID: PMC9937097.

34. ESMO-MCBS Scorecards. Tremelimumab. POSEIDON. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-362-1.

35. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kong S, Lee A, Coleman S, Zou W, McCleland M, Shankar G, Reck M. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Nov;16(11):1909-1924. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.009. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311108.

36. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, Ochi Lohmann T, Archer V, Wang L, Kowanetz M, Cappuzzo F. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):924-937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6. Epub 2019 May 20. PMID: 31122901.

37. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IMpower130. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-157-1.,

38. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IMpower150. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-155-1.

39. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocci S, Enquist I, Komatsubara K, McCleland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Nov;16(11):1872-1882. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265434.

40. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IMpower110. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-235-1.

41. Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regiments for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2023;18(4):e0283719

42. Zhang X, Wu M, Chen J, Zheng K, Du H, Li B, Gu Y, Jiang J. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon. 2024 May 7;10(10):e30809. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30809. PMID: 38774326; PMCID: PMC11107224.

43. Chen W, Chen J, Zhang L, Cheng S, Yu J. Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression ≥ 50. BMC Cancer. 2023 Aug 23;23(1):791. doi: 10.1186/s12885-023-11285-4. PMID: 37612622; PMCID: PMC10464425.

44. Messori A, Rivano M, Chiumente M, Mengato D. Tislelizumab plus chemotherapy vs. pembrolizumab plus chemotherapy for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison of randomized trials. Chin Clin Oncol. 2023 Oct;12(5):50. doi: 10.21037/cco-23-26. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37817505

45. Hu J, Li M, Xie Z, Chen J. Comparison of the efficacy and safety of domestically produced tislelizumab, camrelizumab, and imported pembrolizumab in the treatment of advanced NSCLC: a real-world retrospective study. Clin Transl Oncol. 2024 Jun 27. doi: 10.1007/s12094-024-03565-7. Epub ahead of print. PMID: 38935240.

46. Chen S, Li T, Yang W, Wang T, Qin Y, Du Z, Li Y, Cui P, Hu Y, Liu Z. Comparative efficacy of six programmed cell death Protein-1 inhibitors as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective cohort study. Front Pharmacol. 2024 May 21;15:1390872. doi: 10.3389/fphar.2024.1390872. PMID: 38835662; PMCID: PMC11148465.

47. Liang X, Xiao H, Li H, Chen X, Li Y. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance system. Front Immunol. 2024 Apr 30;15:1396752. doi: 10.3389/fimmu.2024.1396752. PMID: 38745663; PMCID: PMC11091284.