

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-363/V1/06052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2025

Índice

Introducción	1
Tislelizumab (Tevimbra®)	3
Farmacología	3
Eficacia	3
Resultados	5
Análisis de subgrupos	6
Seguridad	7
Discusión	7
Conclusión	10
Grupo de expertos	11
Anexo	12
Referencias	17

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, con una incidencia global estimada de 2,5 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 varones causando el 25% del total de defunciones por cáncer. 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 la principal causa 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 distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa y los subtipos no escamosos o adenocarcinomas.

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 el regional y del 7% en la enfermedad a distancia.

Históricamente los pacientes con CP se trataban 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 más relevantes en CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF V600, KRAS, HER2 y MET reordenamientos de ALK y ROS1 y fusión de NTRK1 y de RET (5).

Uno 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 impide que el linfocito T ataque la célula, evitando la muerte celular. Existen tratamientos que inhiben la unión de PD-L1 con PD-1 como durvalumab y atezolizumab (anti-PD-L1) y pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab y tislelizumab (anti-PD-1) permitiendo que las células T destruyan las células tumorales. En pacientes con EGFR, ALK, ROS-1 negativo, 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. La mayoría de los pacientes con estadio III tiene una enfermedad inoperable (no resecable), pero son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación con intención curativa. El pronóstico del CPNM en estadio III no operable continúa siendo deficiente y las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas.

Actualmente el estándar de tratamiento del CPNM avanzado y metastásico sin alteraciones accionables son los inhibidores de PD-(L)1 (6).

Anteriormente a la aparición de la inmunoterapia, para el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico en segunda línea se utilizaban dos esquemas: docetaxel para pacientes con histología tanto escamosa como no escamosa y pemetrexed para pacientes con CPNM no escamoso que no lo hubieran recibido anteriormente (6).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la Comisión Europea (CE) para CPNM en segunda línea son:

- Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK deben haber sido tratados también con terapias dirigidas antes (7).
- Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos (8).
- Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de

quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes (9).

Las opciones de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en la tabla 1 del anexo.

Tislelizumab (Tevimbra®)

El objeto de este informe es una indicación de tislelizumab que obtuvo autorización por parte de la EMA en julio de 2024 (10): 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.

Tislelizumab también tiene indicación para el tratamiento del CPNM escamoso y no escamoso localmente avanzado no resecable y metastásico en primera línea (10). Además, tislelizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino; para el tratamiento del cáncer de esófago en tratamiento combinado con quimioterapia en primera línea en pacientes con expresión PD-L1 $\geq$ 5%; 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 $\geq$ 5 %; y para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado no resecable o metastásico con expresión de PD-L1 $\geq$ 5% en combinación con un esquema basado en platino y fluoropirimidina (10).

La dosis recomendada de tislelizumab es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos. 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. En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave existen datos limitados (10).

Farmacología

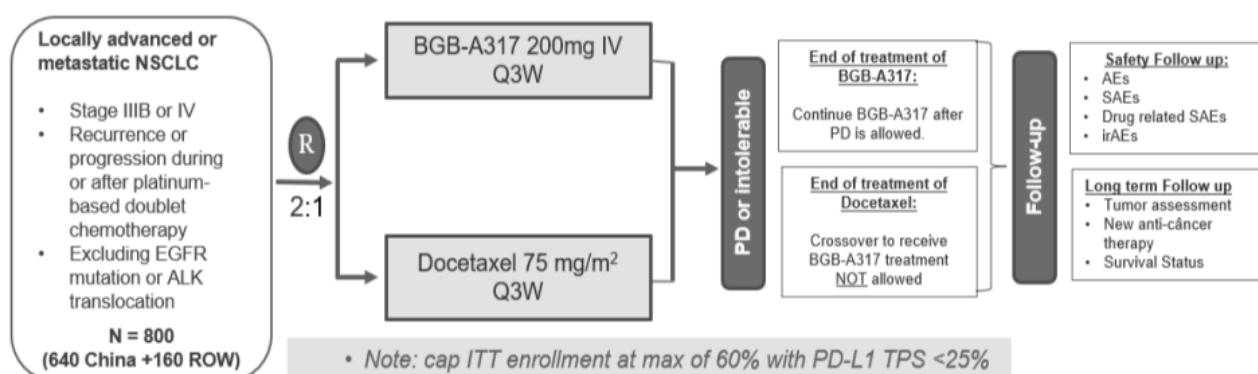
Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T, en ensayos celulares in vitro (10). 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 (11).

Eficacia

Tislelizumab como tratamiento de segunda o tercera línea para el CPNM después de tratamiento previo basado en platino se ha estudiado en el ensayo clínico (EC) de fase 3 RATIONALE-303 (12, 13). Es un EC abierto, multicéntrico y aleatorizado para estudiar la eficacia y seguridad de tislelizumab comparado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han progresado a un esquema previo basado en platino. También se presentó a la EMA dos estudios de soporte, los estudios 001 y 002.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 a recibir tratamiento con tislelizumab o docetaxel. La aleatorización se estratificó por histología (escamoso, no escamoso), línea de tratamiento (segunda, tercera) y expresión de PD-L1 (<25%, ≥25%).

Figura 1. Diseño del estudio RATIONALE-303.



Se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en progresión durante o tras tratamiento con al menos un esquema basado en platino. Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previamente y que progresaron en los 6 meses tras la última dosis fueron elegibles si la lesión diana no había recibido previamente radioterapia o si la lesión diana había progresado tras la terapia local según los criterios RECIST v1.1. Los pacientes no podían haber recibido más de 2 líneas previas de quimioterapia sistémica y debían tener un ECOG ≤1. Los pacientes con historia de metástasis en el sistema nervioso central que hubieran sido tratadas y fueran asintomáticas en el momento del cribado fueron elegibles. Los pacientes con cánceres activos en los 2 años anteriores a la aleatorización sin riesgo de metástasis o muerte fueron elegibles.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido previamente docetaxel para la enfermedad metastásica o fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario dirigidos frente a PD-1, PD-L1 o CTLA-4. La presencia de mutaciones en EGFR o traslocaciones ALK también fue un criterio de exclusión. Se excluyeron pacientes con historia de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa, derrame pericárdico clínicamente significativo o enfermedades sistémicas no controladas, incluyendo diabetes, hipertensión, fibrosis pulmonar, etc., al igual que pacientes con función pulmonar deteriorada o que requirieran oxígeno. Los pacientes con cánceres activos en los 2 años anteriores a la aleatorización no fueron elegibles. Los pacientes con requerimiento sistémico de corticoides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros inmunosupresores en los 14 días previos a la aleatorización se excluyeron, al igual que los pacientes con enfermedades autoinmunes activas (excepto las mencionadas en los criterios de inclusión). Se excluyeron pacientes con trasplante alogénico de células madre y trasplante de órgano sólido y los que sufrieran de dolor torácico cardíaco, embolismo pulmonar sintomático, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca NYHA III o IV.

En el brazo de tratamiento se administraron 200 mg de tislelizumab intravenoso el día 1 en ciclos de 21 días. En el brazo control se administró docetaxel a dosis de 75 mg/m² intravenoso el día 1 en ciclos de 21 días. En ambos brazos el tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El objetivo principal fue la supervivencia global (SG) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa en la población por intención de tratar y en la población con expresión positiva de PD-L1 (PD-L1 ≥25%).

Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva definida como la proporción de pacientes que han tenido respuesta completa o respuesta parcial evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 en la población por intención de tratar y en la población con expresión positiva de PD-L1; la supervivencia libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según los

criterios RECIST v1.1 o muerte por cualquier causa en la población por intención de tratar y con expresión positiva de PD-L1; duración de la respuesta, definida para los pacientes con respuesta objetiva como el tiempo desde la respuesta objetiva hasta la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 o muerte por cualquier causa en la población por intención de tratar y con expresión positiva de PD-L1; y calidad de vida relacionada con la salud medida mediante los cuestionarios QLQ-C30 y su versión para cáncer de pulmón QLQ-LC13, además del EQ-5D-5L para medir el estado general de salud.

Entre los objetivos exploratorios se encontraban la tasa de control de la enfermedad evaluada por el investigador, la tasa de beneficio clínico evaluada por el investigador, el tiempo hasta la respuesta evaluada por el investigador, el tiempo hasta la siguiente terapia oncológica, la siguiente terapia oncológica y la expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta.

El tamaño de la muestra inicial fue de 640 pacientes procedentes de China y la región asiática y posteriormente se amplió para incluir 160 pacientes del resto del mundo, con un total aproximado de 800 pacientes. El tamaño muestral se calculó con un 87% de poder para detectar un HR de SG de 0,75 con un error de tipo I de 0,02 en la población por intención de tratar. En el análisis de SG con expresión positiva de PD-L1 se calculó el tamaño muestral con un poder del 86% para detectar un hazard ratio (HR) de SG de 0,60 con un error de tipo I de 0,007.

La expresión de PD-L1 se midió mediante inmunohistoquímica en un laboratorio central usando la prueba Ventana PD-L1 (SP263).

Resultados

Se aleatorizaron 805 pacientes, 535 en el brazo de tislelizumab y 270 en el brazo control. Los pacientes provenían de China, Brasil, Bulgaria, Lituania, México, Nueva Zelanda, Polonia, Rusia, Eslovaquia y Turquía, siendo China el país con más pacientes incluidos, con 651.

En general no hay desequilibrios entre las características demográficas en ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes incluidos en el EC fueron hombres (77%) con una mediana de edad de 61 años. El 80% de los pacientes eran asiáticos y el 17% de raza blanca. El 21,7 % de los pacientes en el brazo de tislelizumab tenía un ECOG 0 y el 78,3% ECOG 1, mientras que en el brazo control el 18,5% tenía ECOG 0 y el 81,5% ECOG 1. El 30% de los pacientes tratados con tislelizumab nunca habían sido fumadores, el 9% eran fumadores y el 61% eran exfumadores. En el brazo de tislelizumab, el 58% tenía una expresión de PD-L1<25% y el 42% PD-L1≥25%. El 46% de los pacientes tenía una histología escamosa y el 54% no escamosa. En cuanto a la expresión de EGFR, el 64% era negativo y el 36% desconocido en el brazo de tislelizumab, mientras que el 45% tenía una traslocación de ALK negativa y en el 55% era desconocida. El 85% de los pacientes recibió tislelizumab como tratamiento de segunda línea para el CPNM y el 15% como tratamiento de tercera línea. En el brazo de tislelizumab, el 16% de los pacientes tenían un CPNM localmente avanzado y en el 84% era metastásico.

El análisis final del EC en julio de 2021 tenía una mediana de seguimiento de 14,2 meses (16,0 y 10,7 meses para los brazos de tislelizumab y docetaxel, respectivamente). La mediana de SG fue de 16,9 meses (IC 95% 15,24-19,09) para el brazo de tislelizumab y de 11,9 meses (IC 95% 9,63-13,54) para el brazo control, con un HR 0,66 (IC 95% 0,56-0,79, p<0,0001). En la población con PD-L1≥25%, la mediana de SG en el brazo de tislelizumab fue de 19,3 meses vs 11,5 meses en el brazo control, con un HR 0,53 (IC 95% 0,41-0,70, p<0,0001).

En cuanto a la SLP evaluada por el investigador, en el brazo de tislelizumab se obtuvo una mediana de 4,2 meses y de 2,6 meses en el grupo control, con un HR 0,63 (IC 95% 0,53-0,75, p<0,0001). En los pacientes con PD-L1 positivo se obtuvo una mediana de SLP de 6,5 meses y de 2,5 meses para los brazos de tislelizumab y control, respectivamente, con un HR 0,38 (IC 95% 0,29-0,49).

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia de la población por intención de tratar (análisis final del ensayo clínico RATIONALE-303).

	Tislelizumab	Docetaxel
Supervivencia global		
Mediana (meses)	16,9	11,9
HR (IC 95%)	0,66 (0,56-0,79)	
p	<0,0001	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4,2	2,6
HR	0,63 (0,53-0,75)	
p	<0,0001	

IC=intervalo de confianza

El 20,9% en el brazo de tislelizumab y el 3,7% en el brazo control obtuvo una respuesta objetiva confirmada evaluada por el investigador ($p<0,0001$). En el grupo de pacientes con PD-L1 positivo la tasa de respuesta no confirmada de tislelizumab fue del 37,4% (IC 95% 31,13-44,09), mientras que la de docetaxel fue del 7,0% (IC 95% 3,05-13,25), $p<0,0001$.

La duración de la respuesta confirmada en el brazo de tislelizumab obtuvo una mediana de 14,7 meses y de 6,2 meses en el brazo control, con un HR 0,31 (IC 95% 0,16-0,61). En el grupo de pacientes con PD-L1 positivo la duración de la respuesta no confirmada de tislelizumab fue de 11,9 meses (IC 95% 8,31- 19,85), mientras que la de docetaxel fue de 4,2 meses (IC 95% 0,56-6,05).

En el brazo de tislelizumab hubo una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante el QLQ-C30 y en el QLQ-LC13. El tiempo hasta el deterioro no se alcanzó en ningún brazo de tratamiento.

Análisis de subgrupos

En el análisis de subgrupos de los resultados de SG (ver figura 3 del anexo), se encuentra interacción significativa en el sexo, con mayor eficacia en los hombres, si bien el número de mujeres incluidas es bastante menor que el de hombres, hecho que se refleja en los amplios intervalos de confianza. No existe plausibilidad biológica ni consistencia con otros estudios que apoyen dicha diferencia. El análisis de subgrupos según la edad no tiene significación estadística. Los datos de pacientes ≥ 75 años son muy limitados para extraer conclusiones.

Hay una interacción significativa entre fumadores/exfumadores y no fumadores, resultado que tiene plausibilidad biológica y consistencia con lo observado en otros estudios. No se observan diferencias según la histología del tumor.

Asimismo, hay interacción entre los pacientes con PD-L1 positivo y negativo, con mayor beneficio de SG en los que tienen PD-L1 $>25\%$ (HR 0,54, IC 95% 0,41-0,71 vs HR 0,79, IC 95% 0,64-0,99). Se han observado resultados similares en otros estudios y tiene plausibilidad biológica, atendiendo al mecanismo de acción del fármaco.

Seguridad

Los datos de seguridad de tislelizumab como tratamiento de segunda o tercera línea del CPNM provienen del EC pivotal RATIONALE-303 (n=534), de 2 EC de fase 1/2 (n=102) y de los datos de pacientes con otras indicaciones tratados con 200 mg de tislelizumab cada 3 semanas (n=1.534).

En el EC RATIONALE-303, el 95,3% de los pacientes tratados con tislelizumab tuvo al menos un evento adverso (EA), frente al 98,4% en el brazo control. Los EA más comunes en el brazo de tislelizumab fueron anemia (28,5%), incremento de GPT (19,9%), tos (19,5%), incremento de GOT (18,9%), pérdida de apetito (15,4%), pérdida de peso (15,2%), hipoalbuminemia (13,1%), astenia (12,5%), estreñimiento (12,2%), disnea (11,4%), neumonía (11,4%), náuseas (11,0%), hemoptisis (10,7%), hipotiroidismo (10,7%), hiperglucemia (10,5%) y pirexia (10,5%).

El 73,0% y el 93,8% fueron EA relacionados con el tratamiento en los brazos de tislelizumab y docetaxel, respectivamente. Los más frecuentes del brazo de tislelizumab fueron incremento de GPT (16,1%), incremento de GOT (14,4%), anemia (11,0%) e hipotiroidismo (10,7%).

El 38,6% y el 74,8% de los pacientes tratados con tislelizumab y docetaxel, respectivamente, sufrieron un EA de grado 3 o superior. Los más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron neumonía (7,1%), anemia (3,4%), hipertensión (2,4%), disnea (1,7%), neumonitis (1,7%), hiperglucemia (1,5%), hiponatremia (1,5%), disminución de linfocitos (1,5%), hipocalcemia (1,3%), derrame pericárdico (1,1%), incremento de GGT (1,1%), astenia (1,1%), hemoptisis (1,1%) y enfermedad pulmonar intersticial (1,1%).

El 32,6% de los pacientes tratados con tislelizumab y el 32,2% de los pacientes tratados con docetaxel sufrieron un EA serio. Los más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron neumonía (6,6%), neumonitis (2,8%), hemoptisis (1,9%), disnea (1,5%), derrame pleural (1,5%), neumonitis inmunomediada (1,3%) y enfermedad pulmonar intersticial (1,3%).

El 10,5% y el 12,4% de los pacientes tratados con tislelizumab y docetaxel, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a un EA. Las causas más frecuentes en el brazo de tislelizumab fueron neumonitis (1,7%), neumonía (1,3%) y enfermedad pulmonar intersticial (1,1%). Se realizaron modificaciones de dosis en el 22% de los pacientes en el brazo de tislelizumab y en el 35% de los pacientes en el brazo control.

Los pacientes que sufrieron un EA que condujo a la muerte relacionado con el tratamiento fueron 8 en el brazo de tislelizumab (1,5%) y 4 en el brazo control (1,6%). Las causas de muerte de los pacientes con al menos 1 EA relacionado con el tratamiento en el brazo de tislelizumab fueron fallo respiratorio (2), muerte (2), neumonía (2), síndrome de disfunción orgánica múltiple (1), disfunción hepática (1) y neumonitis (1).

El 19,5% de los pacientes tuvo un EA inmunomediado, los más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,9%) y neumonitis (6,2%). En el 6,6% de los pacientes el EA inmunomediado fue de grado ≥ 3 , de nuevo los más frecuentes fue neumonitis (3,7%). 2 pacientes fallecieron por un EA inmunomediado.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en los subgrupos según histología, estadio de la enfermedad, peso corporal, ECOG o insuficiencia renal leve/moderada. El perfil de seguridad fue peor en mayores de 65 años.

El 18,3% de los pacientes tenían anticuerpos antifármaco y el 0,9% anticuerpos neutralizantes, aunque parece no tener un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la eficacia.

Discusión

En general, el diseño del estudio, los criterios de estratificación y los criterios de inclusión y exclusión son adecuados.

La evaluación de la respuesta al tratamiento únicamente por el investigador también genera dudas. Especialmente en un EC con un diseño abierto se debería haber incluido una evaluación por un comité independiente, aunque al seleccionar la SG como objetivo primario, la falta de un comité evaluador independiente no influye en esta medida. Sin

embargo, este hecho no se cumple con las variables secundarias, que, siendo variables intermedias, hubiera sido interesante ser revisadas de manera independiente.

Un mayor número de pacientes asignados al brazo control fueron aleatorizados, pero no tratados (4,4% vs 0,2%), lo que puede haber tenido un impacto en el desempeño del brazo control.

En general no hay desequilibrios entre las características demográficas en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, hay diferencias en las características de los pacientes que encontramos en la Unión Europea (55% hombres y 45% mujeres, 10% no fumadores, 70% histología escamosa), mientras que en el EC RATIONALE-303 el 30 % de los pacientes eran no fumadores, 54% histología no escamosa y 22% mujeres, lo cual cuestiona la validez externa del estudio. La mayoría de los pacientes provenían de China (80%), donde la etnia, el estándar de tratamiento y la histología de los tumores difiere de lo encontrado en la población europea.

Una mediana de SG de 17 meses para tislelizumab en segunda o tercera línea es un resultado muy favorable en comparación con otros inhibidores de PD-(L)1 con indicaciones similares; la mediana de SG de nivolumab (EC CA209017) fue de 9,23 meses y la de atezolizumab (EC OAK) de 13,8 meses. En el brazo control también se obtiene una mediana de SG superior a otros estudios. Estas diferencias se podrían explicar por la inclusión de una población de pacientes seleccionada con un pronóstico más favorable. Además, en la actualidad, hay un mayor conocimiento sobre la posible pseudoprogresión y el manejo de reacciones adversas de la inmunoterapia. Si bien, es importante destacar que, en general, en las variables secundarias como la tasa de respuesta objetiva, estas diferencias entre medicamentos no se observan.

Por otro lado, en el EC RATIONALE-303 se excluyeron los pacientes que hubieran recibido inhibidores de PD(L)-1 en primera línea. Actualmente la inmunoterapia es el estándar de tratamiento en primera línea para CPNM en estadios III y IV. Por lo tanto, los pacientes incluidos en el EC RATIONALE-303 no son representativos de la población que encontramos en nuestro medio con CPNM en estadio III o IV que han progresado a una primera línea de tratamiento, cuestionando la validez externa del estudio. Existe información limitada respecto a la eficacia de retratar con inmunoterapia en CPNM.

La escala de valoración clínica de la ESMO aplicando el formulario 2a otorga a tislelizumab en CPNM en segunda línea una puntuación de 5, que corresponde a un beneficio clínico sustancial (14). Las guías NCCN versión 03.2025 no incluyen recomendaciones respecto al tratamiento con tislelizumab en CPNM en segunda línea ya que el medicamento no ha sido evaluado por la FDA.

Entre las alternativas para el tratamiento del CPNM en segunda línea o sucesivas se encuentran atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab.

Atezolizumab como tratamiento de segunda línea para CPNM se estudió en el ensayo clínico de fase 3 OAK (GO28915) (15). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB/IV) previamente tratados con un esquema con platino que hubieran experimentado progresión tras tratamiento con una o dos líneas, y un ECOG ≤ 1 . Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación ALK debían haber recibido tratamiento previo dirigido. La aleatorización se estratificó en función de la expresión de PD-L1, histología y número de tratamientos previos. Se incluyeron 850 pacientes que fueron aleatorizados a recibir atezolizumab (n=425) o docetaxel (n=425). Posteriormente, se incrementó el tamaño hasta 1.225 pacientes como consecuencia de los resultados intermedios del EC de fase 2 POPLAR, con el fin de obtener potencia estadística suficiente para comparar pacientes con alta expresión de PD-L1 en un análisis secundario. En el 74% de los pacientes el tumor era de histología no escamosa y el 94% de los pacientes presentaba enfermedad metastásica.

Los resultados de SG fueron favorables para atezolizumab, con un HR de 0,73 (IC 95% 0,62-0,87), $p=0,0003$, siendo la mediana de SG de 13,8 meses con atezolizumab y de 9,6 meses con docetaxel. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control en la SLP con un HR de 0,95 (IC 95% 0,82-1,10). La tasa de respuesta objetiva fue similar en los dos brazos de tratamiento, 13,6% con atezolizumab y 13,4% con docetaxel ($p=0,9202$). La duración de respuesta fue mayor en los pacientes tratados con atezolizumab con una mediana de 16,3 meses y de 6,2 meses para docetaxel (HR 0,34 [IC 95% 0,21-0,55]). Los resultados de SG en los distintos subgrupos según la expresión de PD-L1 demostraron mayor beneficio con atezolizumab en todos ellos, incluido el subgrupo con expresión de PD-L1<1%.

En el análisis final con un seguimiento de 47,7 meses (16), los resultados de SG fueron favorables para atezolizumab, con un HR de 0,78 (IC 95% 0,68-0,89), $p<0,0001$, siendo la mediana de SG de 13,3 meses con atezolizumab y de 9,8 meses con docetaxel.

Atezolizumab en esta indicación recibe una puntuación en la escala ESMO de 5, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (17).

Nivolumab como tratamiento de segunda línea para CPNM no escamoso se estudió en el ensayo clínico Checkmate 057 (18). Se trata de un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y con un ECOG $\leq$ 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su expresión de PD-L1 y se estratificaron según si habían recibido o no tratamiento de mantenimiento previamente y según si se trataba de segunda o tercera línea de tratamiento. Se aleatorizaron un total de 582 pacientes a recibir nivolumab ($n=292$) o docetaxel ($n=290$). El 92,4% presentaban estadio IV de la enfermedad. La mayoría de pacientes (60%) no había recibido tratamiento de mantenimiento previo y el 88,5% había recibido el tratamiento del estudio en segunda línea.

Se obtuvo una mediana de SLP de 2,3 meses para nivolumab y de 4,2 meses para docetaxel, con un HR de 0,92 (IC 95% 0,77-1,11), $p=0,3932$. La mediana de SG fue de 12,2 meses para nivolumab y de 9,4 meses para docetaxel, con un HR 0,73 (IC 95% 0,59-0,89), $p=0,0015$.

Nivolumab en esta indicación recibe una puntuación en la escala ESMO de 5 (19).

Nivolumab como tratamiento de segunda línea para CPNM escamoso se estudió en el ensayo clínico Checkmate 017 (20). Se trata de un EC de fase 3, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes adultos que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un ECOG $\leq$ 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su estatus PD-L1. Se aleatorizaron de 272 pacientes a recibir nivolumab ($n=135$) o docetaxel ($n=137$). El 80% presentaban estadio IV de la enfermedad.

Se obtuvo una mediana de SLP de 3,5 meses en el grupo de nivolumab y de 2,8 meses en el grupo de docetaxel, con un HR de 0,62 (IC 95% 0,47-0,81), $p<0,0004$. Se obtuvo una mediana de SG de 9,2 meses en el grupo de nivolumab y de 6,0 meses en el grupo de docetaxel, con un HR de 0,59 (IC 95% 0,43-0,81), $p=0,0002$. El beneficio en SG también se demostró en la mayoría de los distintos subgrupos de pacientes. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que el estatus PD-L1 fuese positivo o negativo.

Nivolumab en esta indicación recibe una puntuación en la escala ESMO de 5 (21).

En una actualización con un seguimiento de 24 meses (22), el análisis agrupado de los EC Checkmate 017 y Checkmate 057 reveló una mediana de SG de 11,1 meses con nivolumab y de 8,1 meses con docetaxel, con un HR 0,72 (IC 95% 0,62-0,84).

Pembrolizumab como tratamiento de segunda línea para CPNM se estudió en el ensayo clínico KEYNOTE-010 (23). Se trata de un EC aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados que hubieran experimentado progresión tras al menos dos ciclos de quimioterapia basada en doblete de platino. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK debían demostrar progresión al tratamiento con fármacos dirigidos. Los pacientes debían tener una expresión positiva de PD-L1 ($\geq$ 1%) y un

ECOG ≤ 1 . Un total de 1.033 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 mg/kg (n=344), 10 mg/kg (n=346) o docetaxel (n=343). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio IV (90%) y habían recibido una única línea de tratamiento (68%).

En el total de la población (pacientes con TPS $\geq 1\%$), se encontraron resultados de SG favorables a pembrolizumab a la dosis autorizada con HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88), $p=0,00076$, siendo la mediana de SG de 10,4 meses, frente a 8,5 meses con docetaxel. En cuanto a la SLP, en la población global no se observó beneficio con pembrolizumab [HR 0,88 (IC 95% 0,73-1,04), $p=0,06758$].

Los resultados fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados. En relación al tipo histológico, en los pacientes con histología escamosa no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre pembrolizumab y docetaxel, sin que exista interacción. Estos resultados se repiten en el análisis de la SLP.

En una actualización a 5 años del EC KEYNOTE-010 (24), se observó que los pacientes con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ obtuvieron una mediana de SG de 11,8 meses con pembrolizumab y de 8,4 meses en el control, con un HR de 0,70 (IC 95% 0,61-0,80).

Pembrolizumab en esta indicación recibe una puntuación en la escala ESMO de 5 (25).

No existen comparaciones directas ni indirectas de eficacia entre tislelizumab y otros inhibidores de PD(L)-1.

Conclusión

Tislelizumab en monoterapia ha demostrado una eficacia superior a docetaxel como tratamiento de segunda o tercera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo basado en platino en el EC RATIONALE-303. El perfil de seguridad de tislelizumab fue similar al encontrado en otros regímenes de inhibidores de puntos de control inmunitario, destacando los EA inmunomediados.

Como principales limitaciones del EC RATIONALE-303, cuestionando la validez externa del estudio, podríamos destacar la exclusión de pacientes que habían recibido inmunoterapia en primera línea para CPNM en estadios III y IV que se considera actualmente el tratamiento estándar. Así como, que los pacientes del estudio tenían distintas características demográficas de los pacientes de nuestro entorno. Otras limitaciones incluyen el diseño abierto del EC así como, la exclusión de los pacientes con ECOG ≥ 2 (teniendo en cuenta que alrededor del 20% de los pacientes con CPNM tienen un ECOG 2-4).

Los tratamientos de inmunoterapia disponibles para la segunda o tercera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado o metastásico son: tislelizumab, atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), aunque el estándar de tratamiento actual es recibir la inmunoterapia en primera línea.

En ausencia de comparaciones directas o indirectas que analicen la eficacia de tislelizumab con las terapias disponibles para estas indicaciones resulta muy difícil establecer el posicionamiento de tislelizumab, si bien hay que tener en cuenta las incertidumbres respecto a la validez interna y externa del estudio.

De acuerdo con los resultados expuestos, tislelizumab en monoterapia después de tratamiento previo basado en platino, puede considerarse una opción más de tratamiento en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico. No es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con el resto de opciones de tratamiento 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.

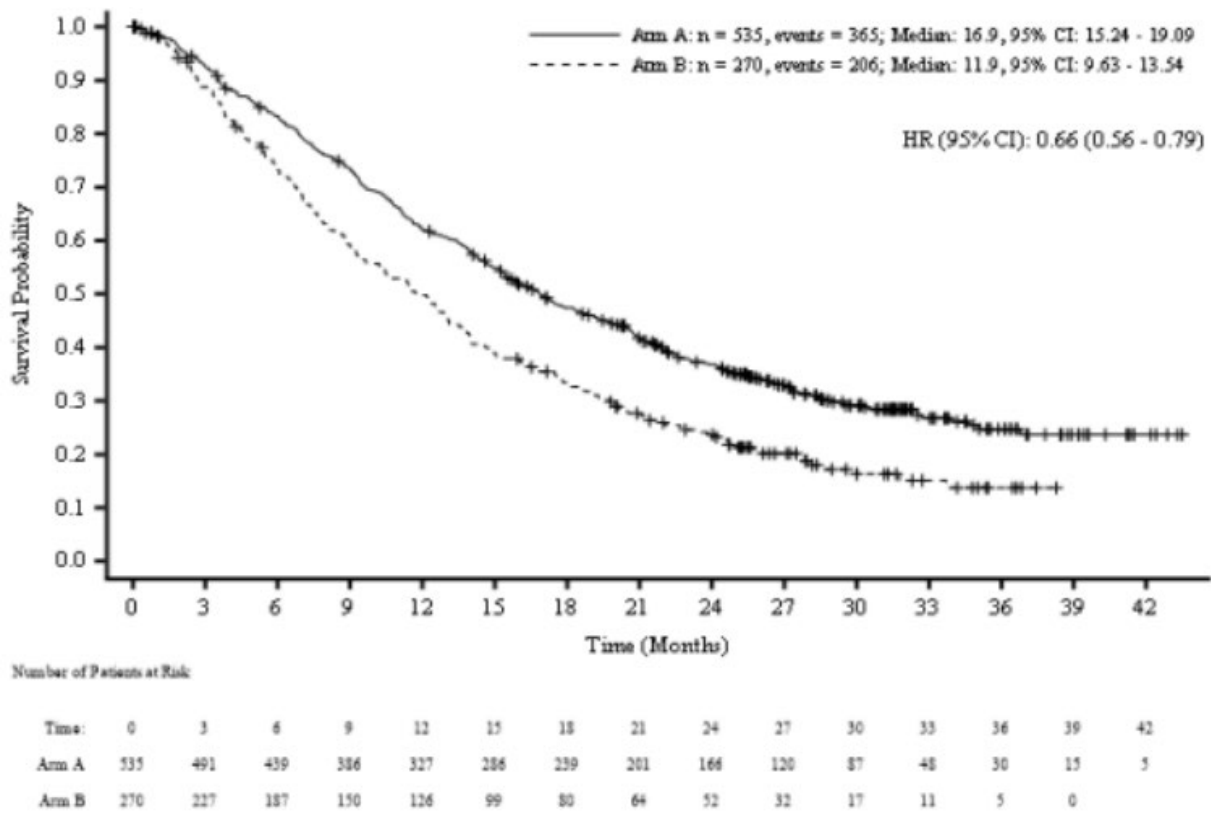
Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Tislelizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Nivolumab
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.	Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión.
Posología	200 mg administrados por perfusión intravenosa 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, cada 3 semanas vía intravenosa, o 1680 mg cada 4 semanas vía intravenosa o 1875 mg cada 3 semanas vía subcutánea.	240 mg cada 2 semanas por perfusión intravenosa.
Indicación aprobada en FT o no	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.	En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes.	En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK deben haber sido tratados también con terapias dirigidas antes.	En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.
Efectos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes son anemia (29,8 %), fatiga (23,9%) y aspartato aminotransferasa elevada (21,3 %).	Las reacciones adversas más frecuentes cuando se administra en monoterapia son fatiga (31%), diarrea (22%) y náuseas (20%).	Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (29,3%), disminución del apetito (20,1%), erupción cutánea (19,7%), náuseas (18,8%), tos (18,2 %), diarrea (18,1%), pirexia (17,9%), disnea (16,6%), artralgia (16,2%), prurito (13,3%), astenia (13%), dolor de espalda (12,2%), vómitos	Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (44%), dolor musculoesquelético (28%), diarrea (26%), erupción (24%), tos (22%), náuseas (22%), prurito (19%), disminución del apetito (17%), artralgia (17%), estreñimiento (16%), disnea (16%), dolor abdominal

			(11,7%), infección del tracto urinario (11%) y cefalea (10,2%).	(15%), infección del tracto respiratorio superior (15%), pirexia (13%), cefalea (13%), anemia (13%) y vómitos (12%).
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. Administración subcutánea durante 7 minutos aproximadamente.	Perfusión intravenosa durante 30 o 60 minutos, según la dosis.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el análisis final del EC RATIONALE-303 (población por intención de tratar).



Data Source: ADSL ADTTE. Data cutoff: 15JUL2021. Data extraction: 22OCT2021.

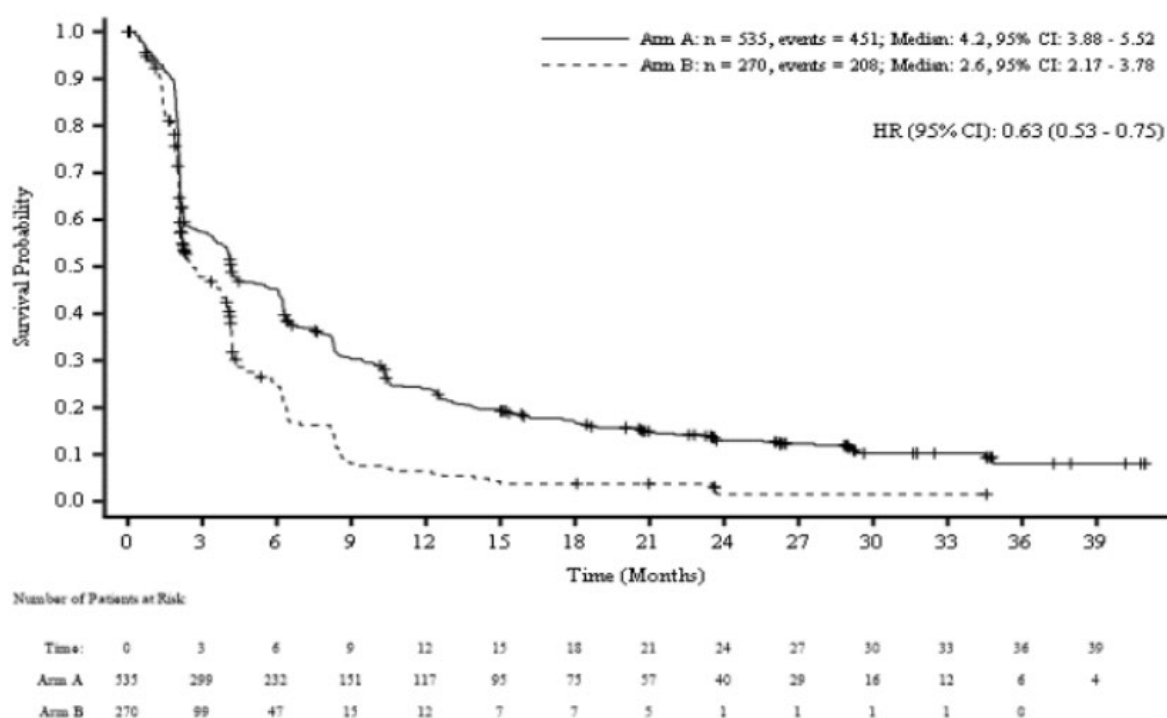
Arm A = Tislelizumab, Arm B = Docetaxel.

Abbreviations: CI, confidence interval;

Hazard ratio was estimated from stratified Cox model with docetaxel group as reference group.

Cox regression model were stratified by histology (squamous versus nonsquamous), lines of therapy (second versus third), and PD-L1 expression ($\geq 25\%$ TC versus $< 25\%$ TC).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en el análisis final del EC RATIONALE-303 (población por intención de tratar).



Data Source: ADSL ADTTE. Data cutoff: 15JUL2021. Data extraction: 22OCT2021.

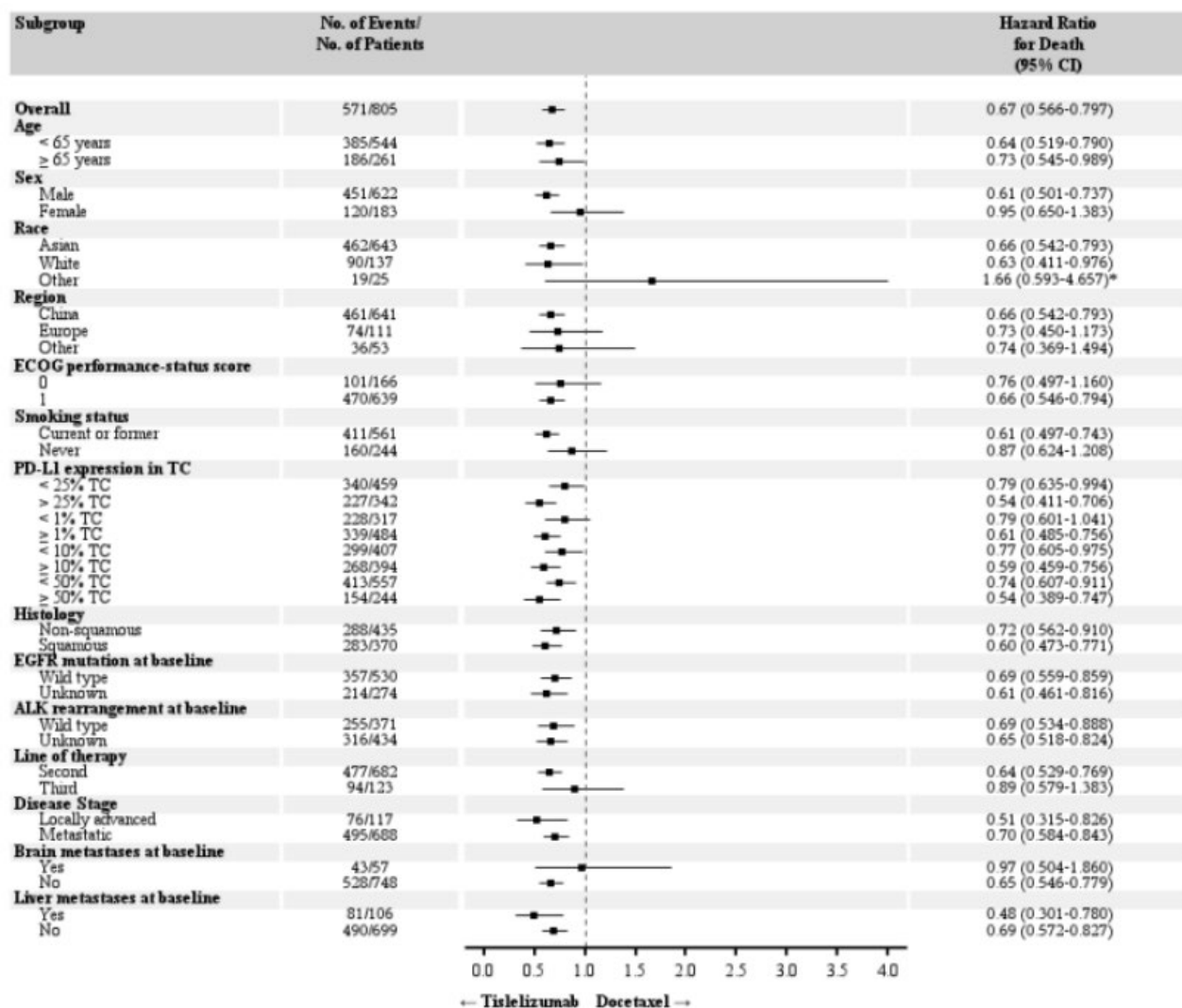
Arm A = Tislelizumab, Arm B = Docetaxel.

Abbreviations: CI, confidence interval;

Hazard ratio was estimated from stratified Cox model with docetaxel group as reference group.

Cox regression model were stratified by histology (squamous versus nonsquamous), lines of therapy (second versus third), and PD-L1 expression ($\geq 25\%$ TC versus $< 25\%$ TC).

Figura 3. Análisis de subgrupos de SG en el análisis final del EC RATIONALE-303 (población por intención de tratar).



Data source: ADSL ADTTE ADBASE. Data cutoff: 15JUL2021. Data extraction: 22OCT2021.

Abbreviations: CI, confidence interval; PD-L1, programmed death ligand-1; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Hazard ratio and its 95% CI was estimated from unstratified Cox model with docetaxel group as reference group.

* The complete confidence interval of this subgroup is not shown due to space limitations.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2022. 2p. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en/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 cancer v 12.2024. Disponible en: www.nccn.org
7. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html (Acceso diciembre 2024).
8. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso diciembre 2024).
9. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso diciembre 2024).
10. Ficha técnica de Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231758001/FT_1231758001.pdf (Acceso diciembre 2024).
11. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, Li Y, Zhang T, Zhang Y, Cui X, Li Z, Song X, Li K, Liu M, Liu Y. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. FEBS Open Bio. 2021 Mar;11(3):782-792. doi: 10.1002/2211-5463.13102. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33527708; PMCID: PMC7931243.
12. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, Dvorkin M, Zheng W, Ma Y, Wang Y, Li S, Yu C, Rivalland G. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol. 2023 Jan;18(1):93-105. doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.217. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36184068.
13. European Public Assessment Report (EPAR). Tevimbra® (tislelizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005919/II/0008.
14. ESMO-MCBS Scorecards. Tislelizumab. RATIONALE-303. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-428-1>
15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13. Erratum in: Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):e5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30904-2. PMID: 27979383; PMCID: PMC6886121.
16. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, Barlesi F, Yu W, Matheny C, Ballinger M, Park K. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):140-150. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.022. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33166718.
17. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. OAK. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-126-1>
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMCID: PMC5705936.
19. ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab. Checkmate 057. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-56-1>

20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31. PMID: 26028407; PMCID: PMC4681400.
21. ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab. Checkmate 017. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-55-1>
22. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäeufel M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29023213; PMCID: PMC6075826.
23. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.
24. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, Han JY, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Gubens MA, Boyer M, Su WC, Samkari A, Jensen EH, Kobie J, Piperdi B, Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1718-1732. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001. Epub 2021 May 26. PMID: 34048946.
25. ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab. KEYNOTE-010. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-51-1>
26. 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.
27. 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.