

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-381/V1/15072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP $\geq$ 5%

Fecha de publicación: 15 de julio de 2025

Índice

Introducción.....	1
Tislelizumab (Tevimbra®)(16)	3
Farmacología(17).....	3
Eficacia(16)	3
Ensayo BGB-A317 (RATIONALE-306) (18)	4
Seguridad(16)	9
Discusión	11
Conclusión.....	17
Grupo de expertos	19
Anexo.....	20
Referencias.....	31

Introducción

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

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

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

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

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

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

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

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

El objetivo del tratamiento del CCEE en estadio avanzado y metastásico es el alivio de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia(4). Las opciones de tratamiento dependen de la situación clínica y las comorbilidades del paciente, teniendo en cuenta que tienen un pronóstico desfavorable y no se dispone de opciones de tratamiento curativo.

En el contexto del tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica con diversos grados de expresión de PD-L1 se encuentran autorizados en la UE nivolumab, pembrolizumab, toripalimab y tislelizumab (que disponen de indicación autorizada en la UE junto con quimioterapia [QT] en este escenario) y nivolumab-ipilimumab (que cuenta con indicación autorizada en la UE como tratamiento combinado). Asimismo, hasta hace unos años se utilizaban de forma general en este escenario los dobletes de platino (cisplatino u oxaliplatino) junto con una fluoropirimidina (5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina) o con un taxano (paclitaxel) (13), si bien actualmente la guía ESMO no incluye el doblete platino-taxano entre sus opciones recomendadas. Oxaliplatino presenta menor toxicidad, mejor perfil de tolerabilidad y un tiempo de infusión más corto que cisplatino y, generalmente, se suele utilizar como alternativa a éste último. En ocasiones, 5-FU se sustituye por capecitabina, una fluoropirimidina de administración oral, siempre y cuando el paciente no presente disfagia.

La última actualización de la guía ESMO(13) recomienda, para los pacientes PD-L1 positivos, diversas opciones de tratamiento: para los que presentan PD-L1 CPS $\geq$ 10, pembrolizumab-QT (I,A), para los que presentan PD-L1 TPS $\geq$ 1%, nivolumab-QT (I,A) o bien considerar nivolumab-ipilimumab (I,B), y para los que presentan PD-L1 TAP $\geq$ 5%, tislelizumab-

QT (I,A); mientras que para los pacientes PD-L1 negativo, bajo o desconocido, recomienda un doblete de platino-fluoropirimidina (II, A).

Por su parte, la última versión de la guía NCCN(11) establece, como opciones preferentes en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , nivolumab, pembrolizumab o tislelizumab junto con un doblete de platino y fluoropirimidina, o nivolumab-ipilimumab.

En la tabla A1 se muestran las principales opciones de tratamiento disponibles en España a fecha de redacción de este informe, con sus características diferenciales comparadas.

Cualquiera que sea la opción de tratamiento considerada, ésta deberá de ir acompañada de soporte nutricional, control analgésico, mantenimiento de la función de deglución, prevención de la hemorragia, apoyo psicológico y psicosocial, así como de estrategias de control de todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente(8,14,15).

Tislelizumab (Tevimbra®)(16)

El presente informe analiza la indicación de tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP) ≥ 5 %.

Tislelizumab también dispone de indicación autorizada en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino; y en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP ≥ 5 %.

Asimismo, dispone de indicación en varios escenarios en cáncer de pulmón no microcítico.

Tislelizumab se encuentra disponible en España en forma de concentrado para solución en viales de 100 mg/10 ml. La posología recomendada en esta indicación 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 se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos. Los pacientes deben recibir tratamiento con tislelizumab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La selección de pacientes para el tratamiento con tislelizumab basada en la expresión tumoral de PD-L1 deberá evaluarse con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con el marcado CE previsto para ese fin. Si no hay disponible ningún producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con el marcado CE, deberá usarse una prueba validada alternativa.

Farmacología(17)

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

Eficacia(16)

Ensayo BGB-A317 (RATIONALE-306) (18)

El ensayo BGB-A317 (RATIONALE-306) fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que estudió la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con CCEE irrecable, localmente avanzado o metastásico.

El estudio constó de un periodo inicial de cribado de hasta 28 días, un periodo de tratamiento, un periodo de seguimiento de seguridad (que incluyó una visita de fin de tratamiento/seguimiento de seguridad hasta 30 días después de la última dosis) y un periodo de seguimiento de supervivencia.

Se aleatorizó 1:1 un total de 649 pacientes: 326 pacientes fueron aleatorizados a tislelizumab en combinación con quimioterapia y 323 pacientes fueron aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia. La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia [excluido Japón] frente a Japón frente a resto del mundo), el tratamiento definitivo previo (sí frente a no) y la elección por parte del investigador del régimen de quimioterapia (platino con fluoropirimidina frente a platino con paclitaxel). La elección del régimen de quimioterapia se determinó antes de la aleatorización y no se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento o entre fluoropirimidina y paclitaxel.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar y comparar la supervivencia global (SG) tras el tratamiento con tislelizumab en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia cuando se administra como tratamiento de primera línea en pacientes con CCEE no resecable, localmente avanzado recurrente o metastásico. Entre los objetivos secundarios, se encontraba evaluar y comparar la eficacia de tislelizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con placebo en combinación con quimioterapia, medida por la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DRO) evaluada por el investigador según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1., evaluar y comparar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) basada en los resultados comunicados por los pacientes (PRO) entre los brazos de tratamiento, y evaluar y comparar la eficacia entre los brazos de tratamiento en el subgrupo de puntuación PD-L1 $\geq 10\%$.

La expresión de PD-L1 se determinó mediante la puntuación de positividad del área tumoral (TAP) (anteriormente denominada puntuación positiva combinada estimada visualmente [VCPS]), según la estimación visual mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263).

El criterio principal de valoración de la eficacia de este estudio fue la supervivencia global (SG) en el conjunto de análisis ITT, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento documentada para los pacientes que fallecieron antes o en la fecha de corte de datos. Para los pacientes que estaban vivos en la fecha de corte de los datos clínicos, la SG se censuró en la última fecha conocida con vida (LKADT, por sus siglas en inglés).

Entre los criterios secundarios de valoración de la eficacia, se encontraban:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según RECIST v1.1 o la muerte, lo que ocurriera primero.
- Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador, definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta global (MR) fue RC o RP evaluada por el investigador según RECIST v1.1 o muerte, lo que ocurriera primero.
- SG en los pacientes con puntuación de PD-L1 $\geq 10\%$.
- Duración de la respuesta (DDR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo libre de eventos de progresión/muerte, contado desde la primera fecha de respuesta objetiva hasta la primera fecha de progresión de la enfermedad radiológicamente documentada o la fecha de muerte, lo que ocurriera primero.

- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) según los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, y EQ-5D-5L.

El cálculo inicial del tamaño de la muestra se basó en el análisis primario de eficacia de la SLP y la SG en la comparación entre el brazo de tislelizumab-QT y el brazo de placebo-QT en el conjunto de análisis ITT. El análisis intermedio se planificó después de que se hubieran producido aproximadamente el 67% del total de eventos de muerte previstos (241). El análisis final se realizaría cuando se hubieran observado aproximadamente 360 eventos de muerte. Este número de fallecimientos proporcionaría una potencia del 82% para mostrar una diferencia significativa a un nivel alfa de 0,02. Suponiendo un periodo de inclusión de 17 meses, se incluiría a un total de 480 pacientes. El cálculo inicial del tamaño de la muestra se modificó en la enmienda 3.0 del protocolo: el tamaño de la muestra del estudio aumentó de 480 a 622 y se aumentaron los eventos objetivo, tanto para la SLP (319 a 423) como para la muerte (360 a 467) para tener en cuenta el efecto retardado del tratamiento y el mayor uso de inmunoterapias posteriores que se observaron en los ensayos de inmunooncología en el tratamiento de segunda línea del CCEE. Además, se añadió una tasa de abandono anual del 5%. Una vez completada la inclusión con 649 pacientes aleatorizados, se realizó una enmienda del protocolo (4.0) para eliminar la SLP evaluada por revisión central independiente cegada (BIRC, por sus siglas en inglés) de las variables principales basándose en los resultados de los ensayos de medicamentos inmunooncológicos en esta indicación(19,20). La SG se convirtió en el único criterio principal de valoración de la eficacia. Se asumió que el HR para la SG era de 0,74 en el momento del análisis final después de un efecto inicial del tratamiento retrasado de un mes (p. ej., asumiendo un CRI = 1 en el primer mes), y el número de muertes necesarias en el análisis final se aumentó de 467 a 488 para proporcionar una potencia del 90% con un alfa unilateral de 0,025 para detectar la superioridad de tislelizumab-QT sobre placebo-QT en la SG.

Utilizando el enfoque gráfico de Bretz *et al* (21), si se rechazaba la hipótesis nula para la SG en el conjunto de análisis ITT, se desplazaría el alfa correspondiente a las pruebas de hipótesis de las variables secundarias de SLP evaluada por el investigador en el conjunto de análisis ITT, TRO evaluada por el investigador en el conjunto de análisis ITT, SG en el subgrupo PD-L1 TAP $\geq 10\%$ y CVRS en el conjunto de análisis ITT, que se probarían secuencialmente. Se planificó detener la prueba inferencial en el primer criterio de valoración no significativo.

Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- CCEE histológicamente confirmado, en estadio IV no resecable al diagnóstico, o enfermedad recurrente o metastásica localmente avanzada no resecable, según los criterios de la 7ª edición del American Joint Committee on Cancer.
- Enfermedad medible o evaluable según RECIST v1.1.
- ECOG ≤ 1
- Función orgánica adecuada (según definición del protocolo) según los valores de laboratorio ≤ 14 días antes de la aleatorización.
- Muestra de tejido recién obtenida o de archivo disponible para la evaluación de biomarcadores.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Haber recibido terapia sistémica previa para el CCEE recurrente o metastásico localmente avanzado no resecable. Sin embargo, no se excluyó a los pacientes previamente tratados con quimioterapia sistémica en un régimen de quimiorradioterapia.
- Pacientes con evidencia de fístula (esofágica/bronquial o esofágica/aorta).
- Derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis incontrolables que requieran drenaje frecuente o intervención médica.
- Evidencia de obstrucción esofágica completa no tratable.
- Tratamiento previo con inhibidores de PD-1, PD-L1 o PD-L2.

- Enfermedad leptomeníngea activa o metástasis cerebral no controlada.
- Enfermedades autoinmunes activas o antecedentes de enfermedades autoinmunes que hayan recaído
- Cualquier condición que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (> 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otro medicamento inmunosupresor ≤ 14 días antes de la aleatorización.
- Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa o enfermedades pulmonares no controladas.
- Infección activa que requiera tratamiento antibacteriano, antifúngico o antiviral sistémico en los 14 días previos a la aleatorización.
- Carcinoma esofágico localmente avanzado que sea resecable o potencialmente curable con radioterapia.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tislelizumab 200 mg o placebo en combinación con una QT a elección del investigador, basada en un platino (cisplatino u oxaliplatino) más una fluoropirimidina (5-FU o capecitabina) o paclitaxel (ver tabla A2 en el anexo). El tratamiento se administró cada 3 semanas según ciclos de 21 días de duración. El tipo de QT a elección del investigador se seleccionó antes de la aleatorización y se incluyó como factor de estratificación. El tratamiento del estudio se administró hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable u otra razón que cumpliera los criterios de interrupción del tratamiento. El tratamiento con platino podía interrumpirse después de 6 ciclos, según las preferencias del centro o del investigador o la práctica habitual. Si se interrumpía el tratamiento con platino, el agente distinto de platino (es decir, 5-FU, capecitabina o paclitaxel) podía continuar según el esquema habitual. Los pacientes podían continuar el tratamiento del estudio más allá de los 2 años si el investigador lo consideraba adecuado para el paciente basándose en una evaluación del beneficio clínico y los riesgos potenciales. En el momento del corte de los datos a los 3 años, un total de 39 (12,0%) de los pacientes del brazo experimental habían recibido tratamiento durante más de 24 meses (hasta un máximo de 60 meses).

En ambos brazos, se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad inicial evaluada por el investigador y definida por RECIST v1.1, siempre que el paciente obtuviera un beneficio clínico evaluado por el investigador y tolerara el tratamiento del estudio.

○ Resultados

Se aleatorizó 1:1 un total de 649 pacientes: 326 pacientes al brazo experimental y 323 pacientes al brazo control.

En la fecha de corte de datos (28 de febrero de 2022), la mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes era de 16,3 meses (intervalo: 0,1 a 38,4 meses) para el brazo de tislelizumab más quimioterapia y de 9,8 meses (intervalo: 0,1 a 37,3 meses) para el brazo de placebo más quimioterapia.

Los pacientes eran mayoritariamente varones (86,7%) y tenían una mediana de edad de 64,0 años. La mayoría de los pacientes (74,9%) fueron reclutados en centros de Asia, mientras que el 25,1% de los pacientes reclutados se reclutaron en centros del resto del mundo, y el 74,9% de los pacientes eran de raza asiática mientras que el 23,9% eran de raza blanca. La mayoría de los pacientes (86,4%) presentaba enfermedad metastásica al inicio del estudio, de los cuales el 24,8% tenía 2 focos metastásicos y el 17,4% 3 o más focos metastásicos. La localización más frecuente de las metástasis fueron los ganglios linfáticos (52,7%), seguidos de pulmón (38,8%), hígado (22,3%) y hueso (11,2%). Sólo un paciente (0,3%) del grupo de tratamiento con placebo + quimioterapia presentó metástasis cerebrales. El número de pacientes de edad ≥75 años fue limitado (N=38, con 13 pacientes en el brazo experimental y 25 pacientes en el brazo control). En cuanto a la expresión de PD-L1, el 34,4% de los pacientes presentaban expresión PD-L1 con puntuación TAP≥10%, el 49,2%, menor al 10%, y era desconocida para el 16,5%.

Un total de 209 pacientes (32,2%; 98 pacientes [30,1%] en el brazo experimental y 111 pacientes [34,4%] en el brazo control) recibieron tratamiento sistémico previo en un contexto de adyuvancia, neoadyuvancia o en combinación con radioterapia. Entre ellos, 97 pacientes (29,8%) del grupo experimental y 107 pacientes (33,1%) del grupo control recibieron

tratamiento sistémico previo con platinos. Además de los platinos, los taxanos (18,4% frente a 18,6%, respectivamente) y los análogos de pirimidina (15,6% frente a 18,0%, respectivamente) fueron las terapias sistémicas previas más utilizadas.

Se identificaron varios desequilibrios entre las subpoblaciones asiática y del resto del mundo, entre los que destacaron mayor porcentaje de varones (89,3% en la subpoblación reclutada en centros asiáticos vs. 79,1% en la subpoblación del resto del mundo), mayor porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica (89,3% vs. 77,9%), mayor porcentaje de pacientes con puntuación TAP $\geq$ 10% (37,9% vs. 31,9%) y menor con puntuación PD-L1 desconocida (9,9% vs. 14,7%), mayor porcentaje de pacientes que habían recibido al menos una terapia sistémica previa (46,3% vs. 36,2%).

- Supervivencia global (ver tabla A3 y figura A1 en el anexo)

A la fecha del corte de datos (28 de febrero de 2022), la mediana de seguimiento para la SG era de 23,9 meses (IC95%: 22,0; 25,5) en el brazo de tislelizumab y de 23,5 meses (IC95%: 22,3; 26,1) en el brazo comparador, con menor número de eventos de muertes en el brazo de tislelizumab (196 [60,1%] pacientes) en comparación con el grupo de control (226 [70,0%] pacientes).

La mediana de SG fue de 17,2 meses (IC 95%: 15,8; 20,1) en el brazo de tislelizumab y de 10,6 meses (IC 95%: 9,3; 12,1) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,66 (IC 95%: 0,54; 0,80; $p < 0,0001$) para tislelizumab respecto al brazo control.

Se dispone de datos actualizados de SG con fecha de corte 28 de abril de 2023. La mediana de seguimiento para la SG era de 37,8 meses (IC95%: 36,0; 38,4) en el brazo de tislelizumab y de 36,2 meses (IC95%: 33,9; 39,8) en el brazo comparador, con menor número de eventos de muertes en el brazo de tislelizumab (241 [73,9%] pacientes) en comparación con el grupo de control (257 [79,6%] pacientes). En este análisis, la mediana de SG fue de 17,2 meses (IC 95%: 15,8; 20,1) en el brazo de tislelizumab y de 10,6 meses (IC 95%: 9,3; 12,0) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,69 (IC 95%: 0,58; 0,83; $p < 0,0001$) para tislelizumab respecto al brazo control.

- Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (ver tabla A3 y figura A2 en el anexo)

A la fecha del corte de datos (28 de febrero de 2022), se habían producido menor número de eventos de progresión o muerte en el brazo de tislelizumab (220 [67,5%] pacientes) en comparación con el grupo de control (254 [78,6%] pacientes).

La mediana de SLP evaluada por el investigador fue de 7,3 meses (IC 95%: 6,9; 8,3) en el brazo de tislelizumab y de 5,6 meses (IC 95%: 4,9; 6,0) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,62 (IC 95%: 0,52; 0,75; $p < 0,0001$) para tislelizumab respecto al brazo control.

- Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador

A la fecha del corte de datos (28 de febrero de 2022), 13 (4,0%) pacientes del brazo experimental habían presentado respuesta completa, y 171 (52,5%) respuesta parcial, por 8 (2,5%) y 109 (33,7%) pacientes del brazo comparador. Por tanto, la TRO confirmada fue del 56,4% (IC95%: 50,9; 61,9) en el brazo experimental y del 36,2% (IC95%: 31,0%; 41,7%) en el brazo comparador. El OR para la TRO fue de 2,31 (IC95%: 1,68; 3,17; $p < 0,0001$).

- Duración de la respuesta (DDR) evaluada por el investigador

A la fecha del corte de datos (28 de febrero de 2022), la mediana de DDR confirmada fue de 7,4 meses (IC95%: 6,9; 8,5) en el brazo experimental y de 6,6 meses (5,6; 8,3) en el brazo comparador.

○ Calidad de vida relacionada con la salud

Los resultados de CVRS se evaluaron mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, y EQ-5D-5L. Las tasas ajustadas de cumplimentación (es decir, el número de pacientes que cumplimentaron todos los cuestionarios, dividido por el número total de pacientes del grupo de tratamiento correspondiente en las visitas predefinidas) desde el inicio hasta el ciclo 6 y el ciclo 8 fueron mayores al 90% para cada cuestionario, y similares en ambos grupos de tratamiento. En general, no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en la CVRS comunicada por los pacientes.

○ Análisis de subgrupos

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG al analizar los factores de estratificación de la aleatorización (región geográfica (Asia [excluido Japón] frente a Japón frente a resto del mundo), tratamiento definitivo previo (sí frente a no) y la elección por parte del investigador del régimen de quimioterapia basado en platino (platino con fluoropirimidina frente a platino con paclitaxel).

▪ Resultados según expresión de PD-L1

- SG en los pacientes con puntuación de PD-L1 ≥ 10 % (variable secundaria, preespecificada en el protocolo)

A la fecha del corte de datos (28 de febrero de 2022), la mediana de seguimiento para la SG en este subgrupo era de 21,6 meses (IC95%: 19,9;24,2) en el brazo de tislelizumab y de 23,5 meses (IC95%: 20,2; 26,6) en el brazo comparador, con menor número de eventos de muertes en el brazo de tislelizumab (69 [59,5%] pacientes) en comparación con el grupo de control (74 [69,2%] pacientes). La mediana de SG fue de 16,6 meses (IC 95%: 15,3; 24,4) en el brazo de tislelizumab y de 10,0 meses (IC 95%:8,6; 13,3) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,62 (IC 95%: 0,44; 0,87; $p=0,0029$) para tislelizumab respecto al brazo control.

Se realizaron asimismo análisis de subgrupos adicionales, no preespecificados, por puntos de corte inferiores al 10% para la expresión de PD-L1 a fin de examinar la posible presencia de un subgrupo de pacientes con un estado de expresión de PD-L1 inferior dentro del subgrupo de pacientes con puntuación de PD-L1 $< 10\%$ que podría no beneficiarse del tratamiento del estudio. En consecuencia, se proporcionaron análisis de subgrupos adicionales de SG, SLP y TRO según el estado de expresión de PD-L1 basal (correspondiente a los puntos de corte 25%, 5%, 1% y 0%).

A fecha de corte de datos de 28 de febrero de 2022, en los subgrupos de puntuación de expresión de PD-L1 $\geq 25\%$, 10% a $<25\%$ y 5% a $<10\%$, los HR fueron favorables al brazo experimental en comparación con el brazo comparador. Sin embargo, el análisis de los subgrupos con menor expresión de PD-L1 ([1% a $<5\%$] y [$< 5\%$]) no reveló diferencias numéricamente significativas entre los brazos experimental y placebo en la SG: HR=1,04 [IC 95%: 0,74, 1,46] en pacientes con puntuación de PD-L1 $<5\%$ y HR=0,93 [IC 95%: 0,61, 1,41] en pacientes con puntuación de PD-L1 1% a $<5\%$. Por tanto, en el subgrupo de pacientes con una puntuación de expresión de PD-L1 entre el 1 y el $<5\%$, no se aprecia beneficio numéricamente significativo para la SG de tislelizumab frente al brazo comparador.

- SG en los pacientes con puntuación de PD-L1 ≥ 5 %.

A los 3 años de seguimiento (fecha de corte de datos: 24 de noviembre de 2023), la mediana de seguimiento para la SG en este subgrupo era de 44,2 meses (IC95%: 40,5;46,6) en el brazo de tislelizumab y de 43,8 meses (IC95%: 40,3;47,3) en el brazo comparador, se había producido menor número de eventos de muertes en el brazo de tislelizumab (128 [74,4%] pacientes) en comparación con el grupo de control (151 [81,2%] pacientes). La mediana de SG fue de 19,1 meses (IC 95%: 16,1;24,1) en el brazo de tislelizumab y de 10,0 meses (IC 95%:8,6; 11,9) en el brazo control, con un HR estratificado de 0,62 (IC 95%: 0,49; 0,79; $p<0,0001$) para tislelizumab respecto al brazo control.

Se ha de tener en cuenta que la expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación de la aleatorización y que el análisis del subgrupo de pacientes que expresaban PD-L1 $\geq 5\%$ no estaba preespecificado, por ello, los resultados son únicamente exploratorios.

- Resultados según región (Asia vs. “resto del mundo”)

Se realizaron análisis de subgrupos adicionales de SG por subgrupos predefinidos de estado de PD-L1 ($\geq 10\%$, $<10\%$ y desconocido) y edad (<65 años, ≥ 65 años) dentro de cada una de las regiones Asia y “resto del mundo”. Este análisis de subgrupos adicional dentro de los propios subgrupos según la región no estaba preespecificado en el plan de análisis estadístico del ensayo. Asimismo, la estratificación se realizó, como se ha comentado anteriormente, según la región geográfica, entendida como Asia [excluido Japón] frente a Japón frente a resto del mundo, mientras que en este análisis se incluyeron todos los pacientes reclutados en centros asiáticos frente al resto del mundo.

En la región de Asia, los análisis de subgrupos de la SG según el estado de PD-L1 mostraron un beneficio consistente de la SG para el brazo experimental en comparación con el brazo control para los pacientes PD-L1 $\geq 10\%$ (HR=0,68; IC 95%: 0,47; 0,99, n=176), PD-L1 $<10\%$ (HR= 0,69, IC 95%: 0,51; 0,95, n=240), y PD-L1 desconocido (HR=0,63, IC del 95%: 0,34 a 1,18, n=70).

Dentro de la región “resto del mundo”, los análisis de subgrupos de la SG según el estado de PD-L1 mostraron un beneficio de la SG para el brazo experimental en comparación con el brazo control para los pacientes con puntuación de PD-L1 $\geq 10\%$ (HR=0,50; IC 95%: 0,25; 1,02; n=47) y puntuación de PD-L1 desconocida (HR= 0,39; IC 95%: 0,16; 0,95; n=37), pero no para la puntuación de PD-L1 $<10\%$ (HR= 1,00; IC 95%: 0,59; 1,68; n=79). Sin embargo, no se dispone de los datos crudos para calcular si la p de interacción fue significativa.

En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que los resultados de los análisis de subgrupos son tan solo exploratorios y no confirmatorios.

Seguridad(16)

Los datos de seguridad que respaldan la solicitud de autorización de comercialización de tislelizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con CCEE localmente avanzado o metastásico proceden del ensayo pivotal RATIONALE-306.

La población de seguridad de dicho ensayo pivotal incluyó un total de 645 pacientes: 324 en el brazo de tislelizumab en combinación con quimioterapia y 321 en el brazo de placebo en combinación con la quimioterapia elegida por el investigador.

La mediana de exposición en el ensayo pivotal fue de 6,4 (RIC=3,3-11,1) meses en la rama experimental y de 4,9 (2,5-8,3) meses en la rama control. La mediana de la intensidad de dosis relativa para tislelizumab o placebo fue comparable entre los brazos de tratamiento: 96,2% (rango: 34,7%-105,0%) en el brazo experimental y 97,7% (rango: 56,2%- 105,0%) en el brazo comparador.

Prácticamente la totalidad de los pacientes de ambos brazos de tratamiento tuvo algún evento adverso (EA) durante el ensayo (99,7% vs. 99,4% para los brazos de tislelizumab y comparador). Los EA más frecuentes fueron anemia (60,8% frente a 56,1% para los brazos de tislelizumab y comparador, respectivamente); disminución del recuento de neutrófilos (47,5% frente a 48,6%); disminución del apetito (44,4% frente a 38,9%); disminución del recuento de leucocitos (44,1% frente a 48,9%); náuseas (38,0% frente a 42,4%); y estreñimiento (30,2% frente a 31,2%).

En particular, se observó una diferencia numérica en las tasas de incidencia de $\geq 5\%$ entre el brazo experimental y el brazo control para la disminución del apetito (44,4% vs. 38,9%), el prurito (13,3% vs. 6,5%) y el hipotiroidismo (11,1% vs. 4,4%).

Las tasas de incidencia de EA de grado ≥ 3 fueron en general similares entre los brazos de tratamiento (78,7% en el brazo experimental frente a 77,6% en el brazo control). Los EA de grado ≥ 3 notificados con más frecuencia ($\geq 10\%$) en el brazo experimental incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (30,6% vs. 32,7% en el brazo control), hiponatremia (6,8% vs. 3,1%), disminución del recuento de leucocitos (10,8% vs. 15,6%) y anemia (14,5% vs. 12,8%), y disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de leucocitos y anemia en el brazo control, con las frecuencias anteriormente expuestas.

El 48,8% de los pacientes del brazo tislelizumab y el 39,6% de los pacientes del brazo comparador tuvieron al menos un EA considerado grave. Los EA graves (SAE, por sus siglas en inglés) notificados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron disfagia (5,2% vs. 2,5%), neumonía (5,2% vs. 6,9%), diarrea (2,2 vs. 0,9%), estenosis esofágica (2,2% vs. 0,6%) y neumonitis (2,2% vs. 1,2%). La lesión renal aguda, la anemia, la disminución del apetito, la hiponatremia y los vómitos se notificaron con una tasa de incidencia del 1,9% en el grupo experimental. La disfagia fue el único SAE con una tasa de incidencia mayor (diferencia $\geq 2\%$) en el brazo experimental que en el brazo control (5,2% frente a 2,5%).

La tasa de incidencia de muertes durante el tratamiento fue de 6,5% en el grupo experimental y 8,4% en el grupo control. Los acontecimientos adversos fueron la principal causa de muerte en ambos grupos de tratamiento (4,3% frente a 5,0%). La enfermedad en estudio fue la causa de muerte de los demás pacientes tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

El 32,1% y el 22,4% de los pacientes incluidos en los brazos de tislelizumab y comparador, respectivamente, tuvo algún EA que llevó a la discontinuación de cualquiera de los tratamientos (tislelizumab, placebo o quimioterapia). En el ensayo RATIONALE-306, los EA que provocaron la interrupción de tislelizumab o placebo fueron más frecuentes en el grupo experimental que en el control (13,3% frente a 6,5%). En particular, la neumonitis (2,5% frente a 0,6%) y la neumonía (0,6% frente a 1,2%) fueron los EA notificados con más frecuencia que provocaron la interrupción de tislelizumab o placebo.

En el 52,5% de los pacientes del grupo experimental y en el 39,9% de los pacientes del grupo control se notificaron EA que dieron lugar a la modificación de la dosis de tislelizumab o placebo.

El 69,8% de los pacientes del grupo experimental y el 60,7% de los pacientes del grupo control experimentaron EA que se consideraron causalmente relacionados con tislelizumab/placebo. Por su parte, el 29,3% y el 19,3% de los pacientes experimentaron SAE que se consideraron causalmente relacionados con tislelizumab/placebo.

En cuanto a los EA de laboratorio, la frecuencia de aumento de enzimas hepáticas y de anomalías en el panel tiroideo compatibles con hipo e hipertiroidismo se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes del grupo experimental que en los del grupo control. En concreto, se notificó un aumento de AST en el 39,2% vs. 31,8% de los pacientes, respectivamente, mientras que para ALT se notificó en el 31,8% vs. 24,3%. Las tasas de incidencia de niveles alterados de TSH y T4 fueron más altas en el grupo de experimental en comparación con el grupo de control (hipertiroidismo (4,6% vs. 1,5%), hipotiroidismo (9,6% vs. 5,5%)). Cabe señalar que una proporción considerable de estos casos no se recuperaron ni se resolvieron.

El porcentaje de EA inmunomediados (EAIM) de tislelizumab en el brazo experimental del ensayo RATIONALE-306 fue del 35,2%. Los EAIM más frecuentes ($\geq 1\%$) notificados en el grupo experimental incluyeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (12,7%), hipotiroidismo inmunomediado (11,7%), neumonitis inmunomediada (8,0%), hipertiroidismo inmunomediado (2,8%), colitis inmunomediada (1,5%), insuficiencia suprarrenal inmunomediada (1,5%), pancreatitis inmunomediada (1,5%) y hepatitis inmunomediada (1,2%). La mayor parte de los EAIM fueron de grado 1 o 2 y se controlaron con tratamiento, con o sin modificación de la dosis. La mayoría de los casos ($\geq 50\%$) se recuperaron/resolvieron (relacionados con colitis inmunomediada, hepatitis, miositis/rabdomiólisis, reacciones

cutáneas adversas, hipertiroidismo, otras reacciones, pancreatitis, reacciones musculoesqueléticas, neumonitis y diabetes mellitus). Sin embargo, una proporción sustancial de casos ($\geq 30\%$) no se recuperó/resolvió (relacionados con hipofisitis inmunomediada, miocarditis/pericarditis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, neumonitis, otras reacciones, reacciones oculares e hipertiroidismo).

Sin embargo, las tasas de incidencia de EAIM de grado ≥ 3 (8,6% vs. 1,2%), EAIM graves (8,3% vs. 1,9%), EAIM que condujeron a la interrupción del tratamiento con tislelizumab/placebo (4,9% vs. 0,6%), e EAIM que condujeron a la modificación de la dosis de tislelizumab/placebo (12,7% vs. 1,6%) fueron numéricamente superiores en el brazo experimental que en el brazo control.

Se notificaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 7,7% de los pacientes del grupo experimental frente al 5,3% de los pacientes del grupo control en el ensayo RATIONALE-306, mientras que el 1,2% y el 0,6% de los pacientes, respectivamente, tuvo al menos una reacción relacionada con la infusión de grado ≥ 3 . Se han notificado casos de anafilaxia, incluyendo reacción anafiláctica y shock anafiláctico, en el contexto postcomercialización.

Discusión

El carcinoma de células escamosas de esófago es una enfermedad oncológica grave con un pronóstico en general desfavorable, especialmente en etapas avanzadas o metastásicas: la mediana de SG es de menos de un año cuando se tratan únicamente con QT basada en fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina) y en platino (cisplatino u oxaliplatino)(22,23). En los últimos años, se han autorizado en la UE varios regímenes de quimioinmunoterapia (nivolumab-QT, pembrolizumab-QT). Estas opciones de tratamiento han mejorado la supervivencia de los pacientes con CCEE avanzado, irresecable o metastásico y se han convertido en el tratamiento estándar en el contexto de primera línea de primera línea en esta indicación(13). Se han autorizado asimismo otros esquemas como nivolumab-ipilimumab, toripalimab-QT y tislelizumab-QT, siendo éste último el objeto del presente informe.

En concreto, tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP $\geq 5\%$.

En general, el diseño del ensayo pivotal en el que se basa dicha autorización se considera aceptable: los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron una población adecuada de pacientes con CCEE avanzado o metastásico elegibles para tratamiento de primera línea, aunque la población puede considerarse algo más seleccionada que la de pacientes en la práctica clínica debido a la exclusión de pacientes con ECOG ≥ 2 (situación por otra parte habitual en los ensayos oncológicos(24)).

Se incluyeron pacientes independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tumor. La expresión de PD-L1 no se utilizó como factor de estratificación, por lo que pudieron observarse desequilibrios en cuanto al estado de expresión de PD-L1 entre los grupos de tratamiento en la población ITT. Con la modificación 2.0 del protocolo, la recogida de muestras de tejido tumoral para la evaluación de biomarcadores se implementó como criterio de inclusión y, por lo tanto, pasó a ser obligatoria 10 meses después de la aleatorización del primer paciente. Aun así, el 16,5% de los pacientes tenían un estado de PD-L1 «desconocido». Los análisis *post hoc* en los que se utilizó el estado PD-L1 (en 3 subgrupos: PD-L1 $\geq 10\%$, PD-L1 $< 10\%$, y desconocido) como un factor de estratificación adicional apoyarían que el desequilibrio en cuanto a la expresión de PD-L1 tendría poco impacto en los resultados de la variable principal del ensayo. El análisis de la SG en el subgrupo de pacientes con TAP $\geq 10\%$ se introdujo aproximadamente 5 meses después de que se aleatorizara al último paciente. No se proporcionó ninguna justificación válida para la elección del punto de corte del 10% y este umbral para la expresión de PD-L1 no parece ser adecuado para discriminar a los pacientes que se benefician o no de la adición de tislelizumab a la quimioterapia.

El estudio se diseñó inicialmente con la SG y la SLP evaluada mediante BIRC como variables principales. Tras la enmienda al protocolo versión 4.0, que se introdujo aproximadamente 5 meses después de la aleatorización del último paciente, se definió como variable principal la SG en el conjunto de análisis ITT de este estudio. El cambio de la SLP evaluada mediante BIRC de variable principal a variable exploratoria se justificó por los resultados de otras terapias anti-PD-1 en el tratamiento de primera línea del CE indicaban una mejora clínicamente significativa de la SG, mientras que la magnitud de la mejora de la SLP fue de 0,5 meses y, por lo tanto, no se consideró suficiente para respaldar la SLP como variable subrogada de la SG. De hecho, en los ensayos clínicos de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés), la TRO y la SLP se correlacionan de forma modesta con la supervivencia en términos de efecto terapéutico relativo, posiblemente por mecanismos adaptativos a largo plazo del sistema inmune. Así, estas variables captan mal el efecto dinámico y tardío de la inmunoterapia en cánceres del tracto digestivo superior (22). La elección de la SG como variable principal en el ensayo pivotal es adecuada, ya que desde un punto de vista clínico y metodológico se considera una variable robusta y de gran relevancia para la población objetivo, si bien se ha de tener en cuenta lo mencionado en el párrafo anterior. Otras variables secundarias de valoración de la eficacia (SLP, TRO, etc.) son habituales en los ensayos oncológicos y, en general, aceptables, aunque habría sido preferible que las variables secundarias se hubieran evaluado según una revisión central independiente en lugar de la evaluación por parte del investigador.

Se introdujeron cambios sustanciales en el ensayo pivotal, entre ellos la ya mencionada eliminación de la SLP como variable principal, y el aumento del tamaño de la muestra (tanto del número de pacientes como del número de eventos). Se realizaron análisis de soporte de la SG que apoyarían que la interpretación de los resultados no se alteró sustancialmente por estos cambios tardíos en el protocolo.

En cuanto a las variables secundarias, una posible interpretación confirmatoria debe hacerse con cautela por varias razones. En primer lugar, el análisis de la SG en los pacientes PD-L1 $\geq 10\%$ solo se añadió a la estrategia confirmatoria en la enmienda 4, varios meses después de que finalizara el reclutamiento. La estrategia de multiplicidad para los criterios de valoración secundarios presentaba ciertas incoherencias entre el texto y las figuras de la enmienda 4. No se planificó ningún gasto de alfa para las variables secundarias de tiempo hasta el evento (como la SG en PD-L1 $\geq 10\%$), lo que potencialmente podría aumentar el error de tipo I para estas variables. Por lo tanto, los resultados de las variables secundarias deben interpretarse con precaución. No obstante, teniendo en cuenta los resultados globalmente positivos del ensayo, durante la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA estableció que puede ser posible una interpretación *ad hoc* y no excluyó que los resultados se puedan considerar clínicamente significativos.

Respecto al tratamiento comparador utilizado en el ensayo, la proporción de pacientes tratados con el régimen de quimioterapia de platino (cisplatino u oxaliplatino) junto con paclitaxel (146/323, 45,2%) fue numéricamente similar a la proporción de pacientes tratados con el régimen de quimioterapia de platino (cisplatino u oxaliplatino) junto con una fluoropirimidina (177/323, 54,8%), siendo este último el estándar de tratamiento en primera línea en Europa en el momento en el que se inició el ensayo(8). Esto implica, sin embargo, que aproximadamente la mitad de los pacientes del ensayo pivotal no recibieron el tratamiento considerado de primera línea en Europa cuando se inició el ensayo y que puede haber limitaciones a la hora de trasladar los resultados del ensayo al entorno de tratamiento europeo.

Además, el ensayo pivotal reclutó principalmente pacientes asiáticos (74,9%) y varones (aproximadamente el 86,7%). Asimismo, se incluyó una baja proporción de pacientes ≥ 75 años (aproximadamente el 6%). Sin embargo, en general no hubo diferencias aparentes en la SG por regiones. Debido a todos estos desequilibrios, especialmente en cuanto a la raza, es posible que la población de pacientes del ensayo pivotal no sea totalmente representativa de la población de pacientes y/o del entorno de tratamiento a nivel europeo. Es importante tener en cuenta que la incidencia ajustada de CCEE es más del doble en Extremo Oriente que en el resto del mundo(25), lo que muestra una epidemiología diferenciada y posiblemente relacionada con factores genéticos en interacción con el efecto de carcinógenos(26). La

mejora de la respuesta a inhibidores de PD-1 en pacientes asiáticos ha sido observada en varios tipos de cáncer. En un metaanálisis en el que se incluyeron 11 020 pacientes con cáncer de 19 ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos, que recibieron tratamiento con inhibidores de PD-L1 o PD-1, la SG fue mayor en los pacientes asiáticos que en los no asiáticos (HR=0,69; IC95%: 0,61-0,77 en población asiática y HR=0,82; IC95%: 0,77-0,88 en los pacientes no asiáticos)(27); Esto podría ser debido a diferencias en la expresión génica relacionada con la función de las células T y a características clinicopatológicas (28,29). Por tanto, a la hora de posicionar los distintos tratamientos para el CCEE será necesario considerar el grado de representatividad de la población candidata a recibir tratamiento en nuestro entorno.

Teniendo en cuenta los resultados de los subgrupos presentados por puntuación de PD-L1 y la toxicidad adicional de tislelizumab en combinación con quimioterapia, durante la evaluación europea por el CHMP, el balance beneficio/riesgo no se consideró favorable en pacientes con expresión de PD-L1 <5%, por lo que la indicación autorizada en la UE de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea del CCEE avanzado o metastásico se restringió a pacientes con expresión de PD-L1 de puntuación TAP $\geq$ 5%, a pesar de que el análisis de este subgrupo no estaba preespecificado

En este contexto, tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP $\geq$ 5 %, ofrece un beneficio clínico relevante al mejorar la SG en comparación con la quimioterapia de elección del investigador. En concreto, en el ensayo pivotal, tislelizumab más quimioterapia mostró una mediana de SG de 19,1 meses frente a 10,0 meses con quimioterapia, con un HR de 0,62 (IC 95%: 0,49; 0,79) en la subpoblación con expresión de PD-L1 de puntuación TAP $\geq$ 5%. Dado el mal pronóstico de los pacientes con CCEE avanzado o metastásico, un aumento de la mediana de la SG de 9,1 meses con un HR 0,62 puede considerarse clínicamente significativo. Los datos de seguridad de tislelizumab para el CCEE reflejan en general el perfil de toxicidad conocido de los ICI en combinación con QT, y no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

La escala ESMO-MCBS v1.1., desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables (30). La evaluación de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación TAP $\geq$ 5% se enmarca en un escenario no curativo, por lo que se utiliza el formulario 2A, y la puntuación de beneficio clínico que obtiene es de 4 puntos (31). Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico(30).

Entre las opciones de tratamiento autorizadas para el tratamiento del CCEE en estadio avanzado o metastásico en pacientes con diversos grados de expresión de PD-L1 en primera línea se encuentran nivolumab, pembrolizumab, toripalimab y tislelizumab (que disponen de indicación autorizada en la UE junto con QT en este escenario) y nivolumab-ipilimumab (que cuenta con indicación autorizada en la UE como tratamiento combinado). Asimismo, se han utilizado en este escenario los dobles de platino (cisplatino u oxaliplatino) junto con una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) o un taxano (paclitaxel), si bien las guías clínicas europeas actuales no incluyen el doblete platino-taxano entre sus opciones recomendadas (13).

Otros anticuerpos anti PD-1/PD-L1, como camrelizumab, sintilimab y serplulimab, han sido estudiados en sendos ensayos llevados a cabo en población única o mayoritariamente de raza asiática en pacientes con CCEE avanzada o metastásica en primera línea(32–34). Sin embargo, ninguno de ellos está disponible en la UE a fecha de redacción de este informe, por lo que actualmente no se consideran comparadores en este escenario.

Nivolumab dispone de indicación autorizada en la UE en las siguientes indicaciones de CCEE metastásico en primera línea(35):

- Nivolumab en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.
- Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

La eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con QT o ipilimumab como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CCEE no tratado previamente, irresecable, avanzado, recurrente o metastásico se evaluó en el ensayo CheckMate-648(20), un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, con control activo (QT basada en 5-FU + cisplatino), que incluyó pacientes adultos con carcinoma de células escamosas o adenoescamosas (diferenciación escamosa predominante) confirmado histológicamente, no tratado previamente, irresecable avanzado, recurrente o metastásico (según AJCC 7ª edición) no candidatos a quimiorradioterapia y/o cirugía. Para ser aleatorizados, los pacientes debían tener resultados evaluables por inmunohistoquímica (IHC) de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$, $< 1\%$ o indeterminada) realizada por un laboratorio central.

Se aleatorizaron 1:1:1 un total de 970 pacientes para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n=325), nivolumab en combinación con QT (n=321) o QT (n=324). En toda la población aleatorizada, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 26 a 90 años), y el 8,7% ≥ 75 años. El 82,2% eran hombres, el 70,6% eran de raza asiática y el 25,6% eran de raza blanca. Del total de pacientes, 473 pacientes presentaban expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales (de los cuales, 158 se asignaron al brazo de nivolumab + QT, 158 al brazo de nivolumab + ipilimumab y 157 al brazo de QT. Las variables coprimarias de eficacia fueron la SG y la SLP evaluada por un comité de revisión independiente enmascarado (RCIE), en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) tratados con la combinación de nivolumab + QT con respecto a los tratados solo con QT, con un HR de 0,54 (IC99,5%: 0,37 a 0,80; $p < 0,0001$) y una mediana de 15,4 vs. 9,1 meses, respectivamente, para la SG; y un HR de 0,65 (IC98,5%: 0,45 a 0,92; $p = 0,0023$) con mediana de 6,9 vs. 4,4 meses, respectivamente, para la SLP. Nivolumab en combinación con ipilimumab respecto al tratamiento quimioterápico estándar mostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG, mediana de SG de 13,7 (IC95%: 11,2; 17,0) meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab y de 9,1 (IC95%: 7,7-10,0) meses en el grupo de QT (HR 0,64; IC98,6%: 0,46-0,90, $p = 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en SLP (mediana de SLP de 4,04 y 4,44 meses, respectivamente; HR=1,02; $p = 0,8958$). La combinación nivolumab+ipilimumab presentó una mayor mortalidad temprana y nivolumab+QT no presentó beneficio sobre QT sola en los primeros meses de tratamiento. Por tanto, la combinación nivolumab + ipilimumab podría ser una opción de tratamiento preferible a las combinaciones con QT en pacientes no candidatos o que no desean recibir QT, que tengan buen estado general, sin metástasis cerebrales activas, sin comorbilidades limitantes y sin progresión rápida de la enfermedad, con un perfil de seguridad diferente(35).

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con QT para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCEE locamente avanzado, irresecable o metastásico en primera línea proceden del ensayo clínico de fase III KEYNOTE-590(19). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de superioridad frente a placebo en combinación con QT (cisplatino y 5-FU). El ensayo incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico histológico o citológico confirmado de CCEE o adenocarcinoma de esófago localmente avanzado, irresecable o metastásico, o adenocarcinoma de la UGE Siewert tipo 1 avanzado/metastásico(36).

Un total de 749 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir pembrolizumab en combinación con QT (cisplatino y 5-FU) (n=373), o placebo cada 3 semanas en combinación con QT (n=376).

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia vs. resto del mundo), histología del tumor (CCEE vs. adenocarcinoma) y por estado funcional ECOG (0 vs. 1). No se llevó a cabo ninguna estratificación en función de la expresión tumoral de PD-L1, pero se recogieron muestras de tejido para su determinación y cuantificación.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG), jerarquizada en los pacientes con CCEE con expresión tumoral PD-L1 CPS $\geq$ 10, los pacientes con CCEE, todos los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS $\geq$ 10 y en todos los sujetos aleatorizados; y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según criterios RECIST versión 1.1, jerarquizada en pacientes con CCEE, en todos los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS $\geq$ 10 y en todos los sujetos aleatorizados.

La mediana de edad fue de 63 años (rango: 27 a 94 años), el 43% tenía $\geq$ 65 años (46,1% grupo de pembrolizumab+QT vs. 39,9% grupo con QT). El 83,4% eran hombres, el 53,4% eran de raza asiática y 37,1% de raza blanca. El 52,5% procedían de Asia vs. 47,5% del resto del mundo. El 73,2 % de los tumores eran de histología de CCEE. En cuanto a la expresión de PD-L1, el 51,1% (n=383) de los pacientes presentaban un CPS $\geq$ 10 y el 46,3% (n=347) un CPS<10 (no se conoce el dato para el 2,5% restante). La proporción de pacientes con expresión de PD-L1 (CPS $\geq$ 10) estuvo equilibrada entre los brazos de tratamiento (49,9% en el grupo de pembrolizumab + QT y 52,4% en el grupo control). Esta proporción también fue similar entre los pacientes con CCEE (52%).

En el momento del corte de datos para el análisis intermedio (final para la SLP), pembrolizumab en combinación con cisplatino y 5-FU mejoró la SG de forma estadísticamente significativa, con valores de HR de 0,57 (IC95%: 0,43 a 0,75; p<0,0001) frente al brazo comparador en pacientes con CCEE y expresión tumoral de PD-L1 (CPS $\geq$ 10); y HR de 0,72 (IC95%: 0,60 a 0,88; p=0,0006) en pacientes con CCEE, independientemente de la expresión de PD-L1.

En dicho ensayo, pembrolizumab demostró mejorar tanto la SG como la SLP en combinación con QT (cisplatino + 5-FU), en comparación con la QT sola, en aquellos pacientes con expresión tumoral de PD-L1 (CPS $\geq$ 10); con un HR de 0,62 (IC95%: 0,49 a 0,78; p<0,001) y una mediana de 13,5 vs. 9,4 meses para la SG; y un HR de 0,51 (IC95%: 0,41 a 0,65; p<0,001) y una mediana de 7,5 vs. 5,5 meses para la SLP.

Por tanto, la combinación de pembrolizumab con cisplatino y 5-FU ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con la quimioterapia sola en la SG y SLP en pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado, irresecable o metastásico que presentan expresión de PD-L1 (CPS $\geq$ 10)(36).

Toripalimab ha sido autorizado en la UE en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma epidermoide esofágico irresecable, en estadio avanzado, recidivante o metastásico, en combinación con cisplatino y paclitaxel.

La eficacia de toripalimab en combinación con paclitaxel y cisplatino se investigó en el ensayo JUPITER-06(37), un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble y comparado con placebo, llevado a cabo en 514 pacientes con carcinoma epidermoide esofágico localmente avanzado, metastásico o recidivante, que no habían recibido tratamiento sistémico con quimioterapia con anterioridad para el cáncer metastásico o recidivante. La edad media de los pacientes al cribado era de 61 años y la mayoría eran varones (85%). La mayoría de los pacientes (94,9%) eran de etnia Han, y el 100 % eran de raza asiática. El 53,7% presentaban expresión de PD-L1 CPS<10, el 41,2%, PD-L1 CPS $\geq$ 10 y faltaba información sobre la expresión de PD-L1 en el 5,1%.

Los 514 pacientes incluidos en el ensayo fueron asignados aleatoriamente (1:1) a toripalimab en combinación con paclitaxel y cisplatino, seguido de toripalimab; o placebo en combinación con paclitaxel y cisplatino, seguido de placebo. La aleatorización se estratificó según ECOG (0 vs. 1) y radioterapia previa (sí vs. no). Las variables coprimarias de eficacia fueron la SLP según RECIST versión 1.1, evaluada mediante BIRC, y la SG.

Los resultados del análisis final de la SLP determinada mediante BIRC mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLP (5,7 meses (IC95%: 5,6; 7,0) en el brazo toripalimab y 5,5 meses (IC95%: 5,2; 5,6) en el brazo comparador; HR=0,58 (IC95%: 0,46; 0,74; p<0,0001). En el análisis final de la SG se encontró una mejoría estadísticamente significativa de la SG (mediana SG= 17,7 meses (IC95%: 14,6;20,8) vs. 12,9 meses (IC95%: 11,6; 14,1); HR=0,72; IC 95 %: 0,58; 0,88; p=0,0016). Los resultados de la SG se pueden considerar clínicamente significativos; sin embargo, a pesar de alcanzó el objetivo principal del ensayo, en la variable coprimaria de eficacia SLP la magnitud de la diferencia entre las

medianas de SLP para toripalimab en comparación con placebo fue de tan solo 0,2 meses. Asimismo, la población incluida en el ensayo era en su totalidad de raza asiática, y la QT de combinación utilizada en el ensayo (paclitaxel + cisplatino) no corresponde con la combinación utilizada de forma habitual en la UE (fluoropirimidina + platino), por lo que la extrapolación de estos resultados a nuestro entorno podría verse muy dificultada. Por otra parte, a diferencia de lo encontrado en otros ensayos fase III en pacientes con CCEE (KEYNOTE-590(19), CheckMate 648(20), RATIONALE-306(18), ESCORT-1st(32)), no se encontró correlación entre el nivel de expresión de PD-L1 y la eficacia del bloqueo de PD-1 en combinación con QT. La última versión de la guía ESMO (13) no establece recomendaciones de ningún tipo sobre toripalimab al haber sido evaluado únicamente en población china, y la guía NCCN(11) no menciona toripalimab. A fecha de redacción de este informe, a pesar de estar autorizado en la UE, toripalimab no se encuentra disponible en España ni en el ámbito de la sanidad pública ni privada, lo que sumado a las limitaciones anteriormente expuestas supone que en la actualidad no se pueda considerar como un comparador adecuado en este escenario.

Según la escala ESMO-MCBS v1.1., la puntuación de beneficio clínico de nivolumab en combinación con QT de combinación basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, utilizando el formulario 2A, es de 4 puntos(38), al igual que para nivolumab-ipilimumab en esta misma indicación(39), pembrolizumab en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina en pacientes con CPS ≥ 10 (40) y toripalimab en carcinoma epidermoide esofágico irresecable, en estadio avanzado, recidivante o metastásico, en combinación con cisplatino y paclitaxel(41).

Se dispone de varios metanálisis en red que han comparado la eficacia y seguridad de diversos regímenes de tratamiento en CCEE metastásico en primera línea:

- En el metanálisis en red de Gao *et al.*(42), se incluyeron 17 ensayos clínicos de fase II o III en pacientes con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica metastásico, que incluían 19 regímenes de tratamiento distintos. De entre ellos, incluían pacientes con CCEE los siguientes: nivolumab +5-FU + cisplatino, nivolumab +ipilimumab, pembrolizumab +5-FU + cisplatino, placebo +5-FU + cisplatino, camrelizumab + paclitaxel+ cisplatino, camrelizumab + 5-FU + cisplatino, placebo + paclitaxel +cisplatino, tislelizumab +5-FU + cisplatino, sintilimab + paclitaxel + cisplatino, toripalimab + paclitaxel + cisplatino, 5-FU + cisplatino, cetuximab + epirubicin+ cisplatin + fluorouracil, cetuximab + irinotecán + cisplatino, cetuximab + oxaliplatino+ folinato cálcico +5-FU, y cetuximab+ 5-FU + cisplatino. El análisis de SG en la población global con CCEE de estos ensayos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los regímenes de inmunoterapia.
- En el metanálisis en red de Nian *et al.*(43) , se incluyeron 9 ensayos clínicos de fase II o III que estudiaron el tratamiento de primera línea en pacientes con CCEE metastásico. Los ensayos incluidos estudiaban los siguientes tratamientos: serplulimab + QT, nivolumab + QT, nivolumab + ipilimumab, camrelizumab + QT, toripalimab + QT, sintilimab + QT, pembrolizumab, tislelizumab + QT, capecitabina + cisplatino, cetuximab + QT, y QT en solitario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG entre los tratamientos estudiados, excepto frente a quimioterapia en solitario, en el análisis en la población global. En cuanto a EA de grado ≥ 3 , se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de camrelizumab+QT, nivolumab+ipilimumab, y QT en solitario frente a nivolumab+QT y frente a cetuximab-QT, y a favor de tislelizumab+QT frente a cetuximab+QT. En el análisis en pacientes con TPS $\geq 1\%$, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG entre nivolumab+QT, camrelizumab+QT, nivolumab+ipilimumab y sintilimab+QT. Por su parte, en el análisis en pacientes con CPS > 10 , no se encontraron diferencias estadísticamente entre pembrolizumab +QT, tislelizumab+QT, nivolumab+QT, nivolumab+ipilimumab, sintilimab+QT, toripalimab+QT y serplulimab+QT.
- En el metanálisis en red de Wang *et al.*(44) se analizaron siete estudios con nueve regímenes distintos: ICI + QT (pembrolizumab + QT, nivolumab + QT, tislelizumab + QT, toripalimab + QT, serplulimab + QT, camrelizumab + QT, sintilimab + QT), nivolumab + ipilimumab, y QT en solitario. El análisis de SG en la población global con CCEE de estos ensayos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los regímenes distintos de

QT en solitario. En cuanto a la seguridad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los EA de grado ≥ 3 , con una mayor probabilidad de encontrar dichos EA en los pacientes tratados con nivolumab + QT en comparación con nivolumab + ipilimumab, camrelizumab + QT, y QT en solitario. Se analizó también la SG en los pacientes con CPS >10 : todos los regímenes de ICI+QT fueron superiores de forma estadísticamente significativa a la QT en solitario, salvo toripalimab+QT, y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los regímenes distintos de QT en solitario.

- En el metanálisis en red de Chen *et al.* (45), se evaluaron los siguientes regímenes: pembrolizumab + QT, nivolumab + QT, tislelizumab + QT, toripalimab + QT, serplulimab + QT, camrelizumab + QT, sintilimab + QT, nivolumab + ipilimumab, y QT en solitario. Los análisis de SG en la población global con CCEE y en la población con expresión PD-L1 $\geq 10\%$ de estos ensayos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los regímenes distintos de quimioterapia sola.

Por tanto, en ninguno de los metanálisis presentados se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG en población general o en subpoblaciones con mayor expresión tumoral de PD-L1, ni en cuanto a EA grado ≥ 3 , entre tislelizumab+QT y sus principales comparadores en la UE (nivolumab+QT, nivolumab+ipilimumab, pembrolizumab+QT) a fecha de redacción de este informe. Resumiendo las principales limitaciones de estos metanálisis, cabe destacar que en algunos de ellos se incluyeron ensayos de fase II y III y de distintos tipos de tumores esofágicos, no sólo CCEE, que se agrupó la QT como tratamiento homogéneo asumiendo igual eficacia entre distintos regímenes de QT, mientras que el esquema utilizado variaba entre ensayos, lo que podría suponer sesgos importantes, y que en aquellos metanálisis en los que se realizó un análisis de subgrupos según la expresión PD-L1, se incluyeron ensayos en los que la metodología para evaluar esta expresión era distinta entre sí.

Conclusión

Tislelizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP $\geq 5\%$.

En el ensayo RATIONALE-306, tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino demostró superioridad de forma estadísticamente significativa a la quimioterapia de combinación de platino con fluoropirimidina o con paclitaxel, en el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, con un HR=0,69 (IC95%: 0,58; 0,83; $p<0,0001$ y mediana de SG 17,2 vs. 10,6 meses) en la población ITT. En la subpoblación de pacientes con TAP $\geq 5\%$, el HR fue de 0,62 (IC95%: 0,49; 0,79) y las medianas de SG fueron de 19,1 vs. 10,0 meses. Este resultado se puede considerar clínicamente relevante, especialmente si se tiene en cuenta el mal pronóstico general de los pacientes con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico. Se ha de considerar que, si bien en el ensayo pivotal la variable principal de SG se midió en toda la población ITT, se realizaron varios análisis de subgrupos según el nivel de expresión de PD-L1 (que no era un factor de estratificación de la aleatorización) y en el subgrupo de pacientes con una puntuación de expresión de PD-L1 entre el 1 y el $<5\%$, no se apreció beneficio numéricamente significativo para la SG de tislelizumab frente al brazo comparador. Debido a los resultados de este análisis de subgrupos, tislelizumab ha sido autorizado en esta indicación únicamente en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP $\geq 5\%$.

En general, el perfil de toxicidad de tislelizumab en combinación con quimioterapia en esta indicación es congruente con el conocido para la quimioterapia de combinación utilizada en el ensayo pivotal y con la experiencia previa con tislelizumab en combinación con quimioterapia en otras indicaciones, y con la propia enfermedad de base. Los eventos adversos graves más frecuentes en el brazo de tislelizumab más quimioterapia en el ensayo pivotal fueron la disfagia, la neumonía, la diarrea, la estenosis esofágica y la neumonitis.

Se han observado mayores tasas de incidencia de SAE, EAIM, y EA que llevaron a la discontinuación en el brazo de tislelizumab que en el brazo comparador. Sin embargo, el conjunto de datos de seguridad del ensayo RATIONALE-306

refleja en general el perfil de seguridad establecido de tislelizumab y los regímenes de quimioterapia administrados y es similar al de otros inhibidores de puntos de control, y no se han encontrado nuevos problemas de seguridad.

Entre las principales limitaciones a la hora de extrapolar los resultados del ensayo RATIONALE-306 a la población diana en nuestro entorno se encuentran la escasa representación de pacientes mayores de 75 años, mujeres y especialmente pacientes de raza distinta a la asiática, así como que parte de la población del estudio recibió como quimioterapia de combinación con tislelizumab o placebo un régimen de platino + paclitaxel, que no representa el estándar europeo en el momento de inicio del ensayo. Serán necesarias más investigaciones para dilucidar un posible menor efecto de estos tratamientos en los pacientes de raza distinta a la asiática. No se dispone de evidencia que permita establecer recomendaciones de uso de inmunoterapia en pacientes que ya la hayan recibido como tratamiento adyuvante y hayan recaído.

Dados los resultados del ensayo RATIONALE-306, se puede concluir que tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino supone una mejora terapéutica frente a la quimioterapia de combinación con platino y fluoropirimidina o platino y paclitaxel en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable, localmente avanzado o metastásico, en primera línea, en cuanto a SG y perfil general de eventos adversos. No se dispone de comparaciones directas frente a nivolumab y pembrolizumab en esta indicación, y las comparaciones indirectas disponibles, teniendo en cuenta sus limitaciones, no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG ni a EA grado ≥ 3 entre tislelizumab+QT, nivolumab+QT, nivolumab+ipilimumab y pembrolizumab+QT, ni en la población general de CCEE ni en los subgrupos por expresión de PD-L1 que se estudiaron en algunos de dichos metanálisis. Se ha de tener en cuenta que tanto tislelizumab como nivolumab y pembrolizumab han sido estudiados en una población poco representativa en cuanto a raza de la población candidata a recibir el tratamiento en la práctica clínica en nuestro medio.

Por tanto, con los datos actualmente disponibles, tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino es una opción preferente de tratamiento frente a la quimioterapia de combinación basada en platino en esta indicación, si bien con más eventos adversos que la quimioterapia. Asimismo, teniendo en cuenta la ausencia de datos comparativos directos frente a nivolumab y pembrolizumab, y las numerosas limitaciones de las comparaciones indirectas disponibles, las combinaciones de nivolumab, pembrolizumab o tislelizumab con QT suponen opciones de tratamiento de similar beneficio clínico y superiores a QT sola en eficacia, aunque con más eventos adversos. Su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas se considera una opción adecuada en las siguientes situaciones:

Pembrolizumab con QT, nivolumab con QT o con ipilimumab, y tislelizumab con QT se pueden considerar opciones en primera línea en pacientes con CCEE metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (combinaciones con nivolumab), CPS ≥ 10 (combinación con pembrolizumab) o puntuación de TAP $\geq 5\%$ (combinación con tislelizumab).

Para la elección entre los distintos agentes disponibles en este escenario se podrán tener en cuenta factores como el estado funcional del paciente, la expresión de PD-L1, otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes y el perfil de eventos adversos de cada uno de los medicamentos, entre otros. La elección entre inmunoterapia con QT o nivolumab con ipilimumab dependerá de consideraciones sobre seguridad y comorbilidades del paciente. Los profesionales sanitarios deben considerar el inicio tardío del efecto de nivolumab en combinación con ipilimumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con peor pronóstico y/o enfermedad agresiva. La combinación nivolumab + ipilimumab podría ser una opción de tratamiento preferible a las combinaciones con QT en pacientes no candidatos o que no desean recibir QT, que tengan buen estado general, sin metástasis cerebrales activas, sin comorbilidades limitantes y sin progresión rápida de la enfermedad, con un perfil de seguridad diferente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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

Anexo

Figura A1. Gráfica Kaplan Meier de SG en la población PD-L1 TAP $\geq$ 5% en el ensayo RATIONALE-306.

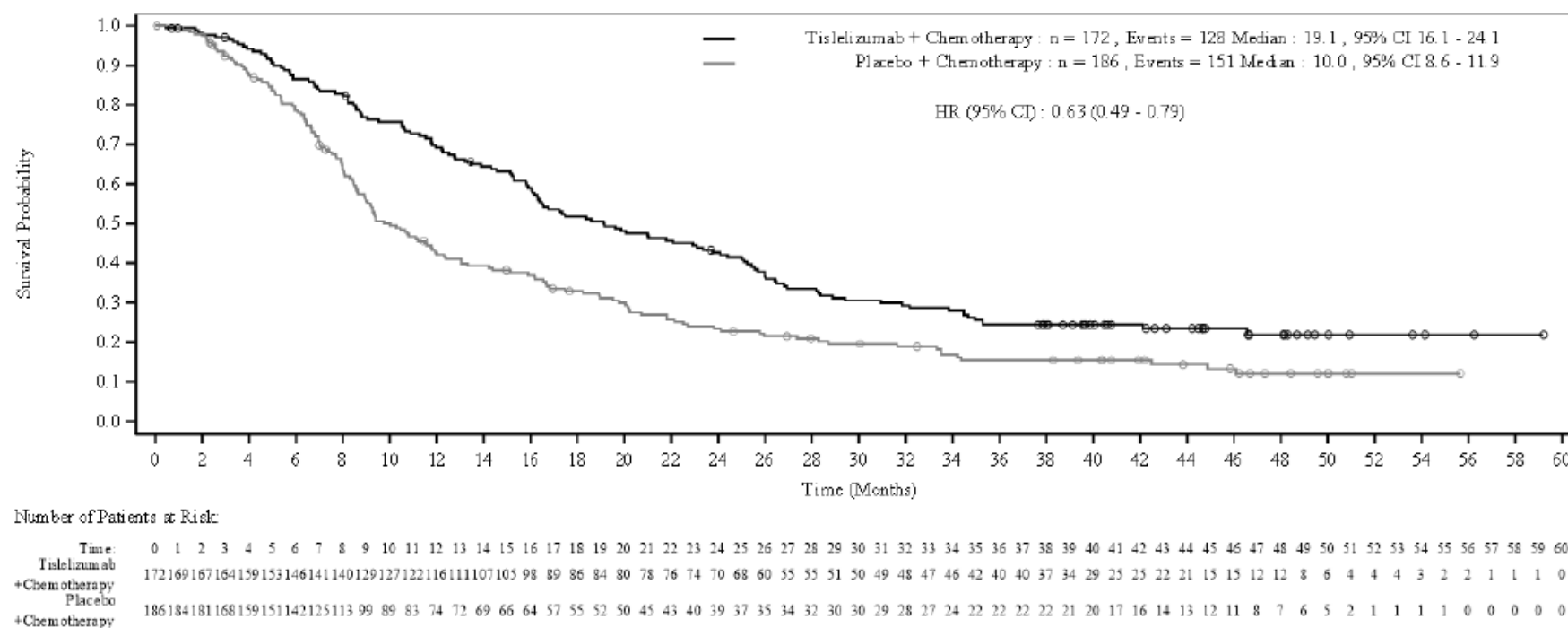


Figura A2. Gráfica Kaplan Meier de SLP en la población PD-L1 TAP $\geq$ 5% en el ensayo RATIONALE-306.

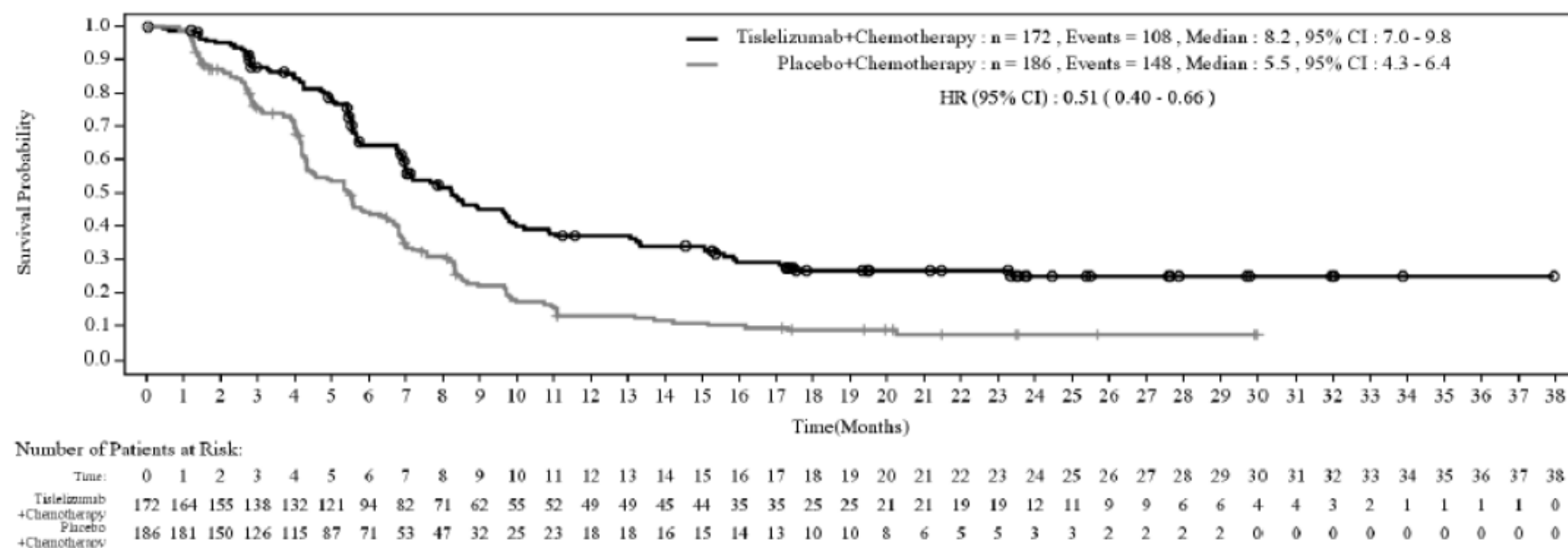


Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	Tislelizumab+QT(17)	Nivolumab+QT(46)	Nivolumab–ipilimumab(47)	Pembrolizumab+QT (48)	QT (Doblete platino (cisplatino u oxaliplatino) + fluoropirimidina (5-FU o capecitabina)(49)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 ml	Concentrado para solución para perfusión 40 mg/4 ml y 100mg/10 ml	Ipilimumab: Concentrado para solución para perfusión 50 mg/ 5 ml y 200mg/40 ml	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/4ml	Varias presentaciones de oxaliplatino, cisplatino, y 5-FU (para uso por vía IV) y capecitabina (oral)
Posología	200 mg cada 3 semanas (Q3W), vía IV Los pacientes deben recibir tratamiento con tislelizumab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable	240 mg Q2W, vía IV, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 min El tratamiento con nivolumab se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento	Dosis recomendada: Ipilimumab: 1 mg/kg IV cada 6 semanas (Q6W) durante 30 min en combinación con Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas (Q2W) o 360 mg de nivolumab Q3W, vía IV, durante 30 min Se recomienda prolongar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.	200 mg Q3W o 400 Q6W, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	Vía IV: Cisplatino: 60-80 mg/m ² Q3W Oxaliplatino: 130 mg/m ² Q3W 5-FU:750-800mg/m ² Q3W mediante perfusión durante varios días Vía oral: Capecitabina: 1000mg/m ² dos veces al día (BID), los días 1 a 14 de cada ciclo, Q3W Los platinos habitualmente se administran hasta 6 ciclos, pero puede variar según el estado del paciente y otros factores.

Indicación aprobada en FT o no	Tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP ≥ 5 %	Nivolumab en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$	Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$	Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10	5-FU: indicado en el tratamiento de cáncer de esófago avanzado. Resto: sin indicación autorizada en cáncer de esófago.
--------------------------------	--	---	--	---	---

Eventos adversos	Muy frecuentes: Anemia, hipotiroidismo, tos, erupción, prurito, fatiga, disminución del apetito, aumento de ALT, AST y bilirrubina. Frecuentes: Neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipertensión, disnea, neumonitis, náuseas, diarrea, estomatitis, hepatitis, artralgia, mialgia, aumento de fosfatasa alcalina y creatinina en sangre	Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia Frecuentes: Neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca,	Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, hipotiroidismo, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, cefalea, tos, disnea, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, edema (incluido edema periférico, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la creatinina, elevación de la amilasa, elevación de la lipasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipocalcemia. Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, embolia pulmonar, derrame pleural, colitis, pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca, hepatitis, alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema, espasmos musculares, debilidad muscular, artritis, fallo	Muy frecuentes: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, hipocalcemia, apetito disminuido, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, alopecia, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, pirexia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Frecuentes: neumonía, neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, mareo, disgeusia, letargia, ojo seco, arritmia cardíaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, neumonitis, colitis, gastritis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, dermatitis acneiforme, eczema, miositis, dolor en una extremidad, artritis, lesión renal aguda, edema, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina en sangre elevada, hipercalcemia	Frecuentes: náuseas y vómitos (especialmente, cisplatino, altamente emetógeno), nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, alteraciones electrolíticas, mielosupresión, síndrome mano-pie (especialmente, capecitabina), estomatitis, diarrea, hiperuricemia, anorexia. Todas estas reacciones están también presentes en las combinaciones de inmunoterapia con QT.
-----------------------------	---	---	--	---	---

		vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia.	renal (incluido daño renal agudo), dolor torácico, dolor, escalofríos, hipernatremia, hipermagnesemia, elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamil transferasa		
--	--	---	---	--	--

Conveniencia*	Administración por perfusión IV en hospital de día (primera administración 60min, siguientes en 30 min si buena tolerancia) cada 3 semanas. Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 min) cada 2 semanas. Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 min) cada 2 semanas (nivolumab) y 6 semanas (ipilimumab). Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 min) cada 3 o 6 semanas Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante una prueba validada.	5-FU: administración por perfusión intravenosa continua durante varios días mediante un infusor (necesario acudir a hospital de día para inicio y final de la administración) Cisplatino, oxaliplatino: administración por perfusión IV en hospital de día (6-8 horas para cisplatino, 2-6 horas oxaliplatino). Capecitabina: medicamento de dispensación hospitalaria, administración en domicilio. Vía oral.
Otras características diferenciales	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión grado 1). No existen, por el momento, recomendaciones del INSHT para su preparación y administración (debido a su reciente autorización)(50)	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas). Recomendaciones de preparación y administración(50): Preparar en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	No requiere premedicación. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir ipilimumab o nivolumab en combinación con vigilancia y uso de premedicación de acuerdo con las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión. Recomendaciones de preparación y administración: ver "Otras características diferenciales" de nivolumab.	No requiere premedicación Los pacientes con reacción a la perfusión de Grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos. Recomendaciones de preparación y administración: ver "Otras características diferenciales" de nivolumab.	Requiere premedicación. Se suspende el tratamiento tras 6 ciclos como máximo (8 en el caso de oxaliplatino). Uso independiente de la expresión PD-L1. Recomendaciones de preparación y administración: ver "Otras características diferenciales" de nivolumab.

Tabla A2. Tratamientos utilizados en el ensayo RATIONALE-306.

Intervención	Principio activo	Dosis	Frecuencia de administración	Vía de administración
Producto en investigación	Tislelizumab	200 mg	Día 1 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
Placebo	N/A	N/A	Día 1 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
QT de combinación A	Cisplatino u oxaliplatino	60-80 mg/m ² (cisplatino) / 130 mg/m ² (oxaliplatino)	Día 1 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
	5-Fluorouracilo	750-800 mg/m ²	Días 1 a 5 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
QT de combinación B	Cisplatino u oxaliplatino	60-80 mg/m ² (cisplatino) / 130 mg/m ² (oxaliplatino)	Día 1 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
	Capecitabina	1000 mg/m ²	Días 1 a 14 de cada ciclo, dos veces al día	Vía oral
QT de combinación C	Cisplatino u oxaliplatino	60-80 mg/m ² (cisplatino) / 130 mg/m ² (oxaliplatino)	Día 1 o 2 de cada ciclo, Q3W	Vía IV
	Paclitaxel	175 mg/m ²	Día 1 de cada ciclo, Q3W	Vía IV

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo RATIONALE-306

	Tislelizumab + QT	Placebo + QT
SG (población ITT) (fecha de corte de datos: 28 febrero 2022)		
N	326	323
Nº de acontecimientos (%)	196 (60,1%)	226 (70,0%)
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%)	23,9 (22,0; 25,5)	23,5 (22,3; 26,1)
Mediana (meses) (IC 95%)	17,2 (15,8; 20,1)	10,6 (9,3; 12,1)
HR (IC 95%) estratificado£	0,66 (0,54; 0,80)	
Valor de p*	<0,0001	
SG (población ITT) (fecha de corte de datos: 28 abril 2023)		
N	326	323
Nº de acontecimientos (%)	241 (73,9)	257 (79.6)
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%)	37,8 (36,0, 38,4)	36.2 (33.9, 39.8)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	17,2 (15,8, 20,1)	10.6 (9.3, 12.0)
HR (IC 95%)	0,69 (0,58, 0,83)	
Valor de p*	<0,0001	

SLP (evaluada por el investigador) (fecha de corte de datos: 28 febrero 2022)		
N	326	323
Nº de acontecimientos (%)	220 (67,5)	254 (78,6)
• Progresión de la enfermedad	185 (56,7)	217 (67,2)
• Muerte	35 (10,7)	37 (11,5)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,3 (6,9, 8,3)	5,6 (4,9, 6,0)
HR (IC 95%)	0,62 (0,52, 0,75)	
Valor de p	<0,0001	
SG (población TAP≥5%) (fecha de corte de datos: 24 noviembre 2023)		
N	172	186
Nº de acontecimientos (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%)	44,2 (40,5, 46,6)	43,8 (40,3, 47,3)
Mediana (meses) (IC 95%)	19,1 (16,1, 24,1)	10,0 (8,6, 11,9)
HR (IC 95%) estratificado£	0,62 (0,49, 0,79)	
Valor de p (descriptiva)	< 0,0001	

SLP (evaluada por el investigador) (población TAP>5%) (fecha de corte de datos: 24 noviembre 2023)		
N	172	186
Nº de acontecimientos (%)	108 (62,8%)	148 (79,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	8.2 (7,0; 9,8)	5.5 (4,3; 6,4)
HR (IC 95%)	0,51 (0,40; 0,66)	

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Li H, Yang X, Zhang A, Liang G, Sun Y, Zhang J. Age-period-cohort analysis of incidence, mortality and disability-adjusted life years of esophageal cancer in global, regional and national regions from 1990 to 2019. BMC Public Health. 2024 Dec;24(1):1-12.
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024. 2024.
4. Gallego Plazas J. Cáncer de esófago - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2022. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/esofago>
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
6. Abraham P, Gricar J, Zhang Y, Shankaran V. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther. 2020 Jul;37(7):3392-403.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html>
8. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):992-1004.
9. Gibson MK. Epidemiology and risk factors for esophageal cancer - UpToDate [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-esophageal-cancer>
10. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol. 2016 Apr 1;41:88-95.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2025 [Internet]. 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
12. Yang H, Wang F, Hallemeier CL, Lerut T, Fu J. Oesophageal cancer. The Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1991-2005.
13. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and esophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open [Internet]. 2025 Feb 1;10(2). Available from: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(25\)00002-X/fulltext?uuid=uuid%3Aa74f3a3b-45ac-4ad4-9566-77f3f25f25ae](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00002-X/fulltext?uuid=uuid%3Aa74f3a3b-45ac-4ad4-9566-77f3f25f25ae)
14. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-20.
15. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla L. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. Indian J Psychol Med. 2018;40(3):232-8.
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Tevimbra (tislelizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0003) (EMA/510875/2024) [Internet]. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Ficha técnica Tevimbra (tislelizumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

18. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023 May;24(5):483–95.
19. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2021 Aug 28;398(10302):759–71.
20. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):449–62.
21. Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med.* 2009 Feb 15;28(4):586–604.
22. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36–46.
23. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3866–73.
24. Abi Jaoude J, Kouzy R, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, et al. Performance Status Restriction in Phase III Cancer Clinical Trials. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Oct;18(10):1322–6.
25. Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, Coleman HC, Thrift AP, Vignat J, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology.* 2022 Sep;163(3):649–658.e2.
26. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer.* 2012 Jun;31(6):281–6.
27. Peng L, Qin BD, Xiao K, Xu S, Yang JS, Zang YS, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology.* 2020 Jun 26;9(1):1781333.
28. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1721–31.
29. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2022 Aug;109:108790.
30. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct;28(10):2340–66.
31. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards Tislelizumab in combination with platinum-based chemotherapy, for the first-line treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic OSCC whose tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score $\geq 5\%$ [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-480-1>
32. He M, Wang Z, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, et al. Final analysis of camrelizumab plus chemotherapy for untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: The ESCORT-1st trial. *Med N Y N.* 2024 Sep 13;5(9):1137–1149.e3.
33. Lu Z, Wang J, Shu Y, Liu L, Kong L, Yang L, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2022 Apr 19;377:e068714.
34. Song Y, Zhang B, Xin D, Kou X, Tan Z, Zhang S, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2023 Feb;29(2):473–82.

35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia en adenocarcinoma de esófago, de la unión gastroesofágica o gástrico avanzado o metastásico en primera línea.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo avanzado irresecable o metastásico en primera línea (IPT-160/V1/08092023) [Internet]. [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-160-Keytruda-pembrolizumab-cancer-esofago.pdf>
37. Wang ZX, Cui C, Yao J, Zhang Y, Li M, Feng J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022 Mar 14;40(3):277-288.e3.
38. ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab in combination with fluoropyrimidine and platinum-based combination ChT for the first-line treatment of adult patients with advance or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-344-1>
39. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab+ipilimumab. First-line treatment of adult patients with advance or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-345-1>
40. ESMO-MCBS Scorecards Pembrolizumab in combination with cisplatin and 5-FU for the first-line treatment locally advanced or metastatic oesophageal or gastroesophageal junction carcinoma that is not amenable to surgical resection or definitive CRT in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based ChT [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-308-1>
41. ESMO-MCBS Scorecards Toripalimab in combination with cisplatin and paclitaxel for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-455>
42. Gao Z, Huang S, Wang S, Tang D, Xu W, Zeng R, et al. Efficacy and safety of immunochemotherapy, immunotherapy, chemotherapy, and targeted therapy as first-line treatment for advanced and metastatic esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Sep;38:100841.
43. Nian Z, Zhao Q, He Y, Xie R, Liu W, Chen T, et al. Efficacy and Safety of First-line Therapies for Advanced Unresectable Oesophageal Squamous Cell Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2024 Jan;36(1):30–8.
44. Wang C, Cai T, Wei J, Huang Y, Xiao L, Li T, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *Front Oncol*. 2024;14:1369848.
45. Chen W, Cao K, Zhang L, Zhao X, Chen B, Li W, et al. Efficacy and safety evaluation of frontline immunotherapy combinations in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis highlighting the value of PD-L1 expression positivity scores. *Front Immunol*. 2024;15:1414753.
46. Ficha técnica Opdivo (nivolumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf
47. Aemps cima. Ficha técnica Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
48. Ficha técnica Keytruda (pembrolizumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html

49. AEMPS CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

50. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. Available from: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>