INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-401/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®), en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPM-EE)

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1
Tislelizumab (Tevimbra®) 3
Farmacología (21) 4
Eficacia (9,21,25) 4
Seguridad(9,21) 7
Discusión 8
Conclusión 15
Grupo de expertos 17
Anexo 18
Referencias 24

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados. En España, las cifras de CP estimadas para 2025 son de 34 506 nuevos casos (23 442 en varones y 11 604 en mujeres). En 2023 se notificaron 22 827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16 582 en varones y 6 245 en mujeres). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (1–3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo. Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición al radón residencial, seguido de la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como el asbesto (4–6).

En función de su histología, el CP se clasifica principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa aproximadamente el 85 % de los casos, o el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) (15 % de los casos, aproximadamente) (7,8).

El CPM es un carcinoma neuroendocrino de alto grado, se trata de un tumor sólido agresivo, caracterizado por una alta velocidad de duplicación, una alta fracción de crecimiento y una diseminación temprana. Presenta la mayor concentración de células tumorales circulantes entre todos los tumores sólidos. El CPM está altamente asociado al hábito tabáquico, siendo la proporción de pacientes que no han fumado nunca de entre el 2 y el 8% en pacientes caucásicos y entre el 20% y el 22% en pacientes de raza asiática, aproximadamente. De todos los tumores pulmonares, el CPM es el de peor pronóstico. Si bien este tumor presenta una elevada tasa de respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto, por lo que este tipo histológico presenta una elevada mortalidad (9–13).

El CPM se puede clasificar de acuerdo con el sistema de estadificación TNM (*tumour-node-metastasis*) y de acuerdo con el sistema VALSG (*Veterans Administration Lung Study Group*). El CPM en estadio limitado (CPM-EL) se corresponde con los estadios TNM I a III y comprende aquellos tumores que pueden ser abarcados en un único campo de irradiación, estando confinados a un hemitórax y ganglios linfáticos regionales. El CPM en estadio extendido (CPM-EE) incluye aquellos tumores que se extienden más allá de un único campo de irradiación o enfermedad metastásica a distancia (estadio TNM IV). En promedio, la mediana de supervivencia es menor a 24 meses para pacientes con CPM-EL y de aproximadamente 12-15 meses para pacientes con CPM-EE (9,13).

Durante muchos años, el tratamiento estándar en primera línea para pacientes con CPM-EE ha sido la quimioterapia basada en platino con etopósido. Varios estudios con cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido (a diferentes dosis) han mostrado resultados consistentes, lo que sugiere que su eficacia es equivalente en pacientes con CPM-EE. En aquellos casos en los que se produce una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia, la irradiación craneal profiláctica (ICP) ha demostrado que disminuye el riesgo de progresión cerebral y que aumenta la supervivencia global (SG), además la radioterapia torácica de consolidación tras la quimioterapia puede aumentar el tiempo libre de progresión y la SG en pacientes seleccionados. Sin embargo, actualmente el uso de ICP es controvertido, sobre todo en pacientes con PS>2 y/o edad avanzada. Los pacientes diagnosticados con CPM-EE suelen presentar una tasa de respuesta del 60-80% a la combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido y un 20% de respuestas completas (14–16).

A pesar de presentar una elevada tasa de respuesta inicial, los pacientes tratados con compuestos de platino suelen recaer en un tiempo corto (aproximadamente 6 meses) y menos del 2 % sobreviven más de 2 años, presentando un pronóstico muy desfavorable. En este entorno paliativo, el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia y frenar el deterioro de la calidad de vida. La falta de terapias efectivas habían provocado que el pronóstico del CPM-EE no mejorara prácticamente en los últimos 30 años hasta la publicación de los primeros estudios que introducían la combinación de anti-PD-1/ anti-PD-L1 con quimioterapia convencional en primera línea con resultados positivos en términos de SG (17).

La primera inmunoterapia que obtuvo resultados positivos y en el tratamiento en primera línea del CPM-EE fue atezolizumab combinado con carboplatino y etopósido (basado en el estudio IMpower-133) autorizado en la UE en septiembre de 2019. Por ello, esta combinación supuso un nuevo estándar de tratamiento para el CPM-EE en primera línea de tratamiento. La segunda inmunoterapia aprobada fue durvalumab en combinación con carboplatino o cisplatino más etopósido (basada en el estudio CASPIAN) autorizado en agosto de 2020. En febrero de 2025, serplulimab recibió la autorización de comercialización con carboplatino y etopósido para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE. En mayo de 2025, se aprobó en la UE tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE. Durvalumab y atezolizumab son fármacos anti-PDL1 mientras que tislelizumab y serplulimab son anti-PD1 (9,18–21).

Hasta la fecha, los regímenes con inmunoterapia aprobados en la UE para el tratamiento sistémico del CPM-EE y que se consideran el estándar de tratamiento en la práctica clínica se resumen en la tabla A1 del anexo y consisten en:

- Tislelizumab + etopósido + carboplatino/cisplatino (combinación objeto de estudio en este IPT). No ha sido incorporada a las guías de práctica clínica, las últimas actualizaciones son previas a la aprobación de esta indicación en la UE (9,21).
- Serplulimab + etopósido + carboplatino. No ha sido incorporada a las guías de práctica clínica, las últimas actualizaciones son previas a la aprobación de esta indicación en la UE (20,22).
- Durvalumab + etopósido + carboplatino/cisplatino. Combinación clasificada como categoría 1 según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (4,13,14,23).
- Atezolizumab + etopósido + carboplatino. Combinación clasificada como categoría 1 según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (11,13,14,24).

Los regímenes recomendados en pacientes no candidatos a inmunoterapia son:

- Etopósido + carboplatino. Combinación clasificada como categoría 2A según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación A (4,13,14).
- Etopósido + cisplatino. Combinación clasificada como categoría 2A según las guías NCCN y las guías ESMO recomiendan su uso con grado de evidencia I y recomendación B (4,13,14).

Tislelizumab (Tevimbra®)

Tislelizumab, en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso. Esta indicación es el objeto de este informe de posicionamiento. Además, tiene las siguientes indicaciones autorizadas:

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM resecable con alto riesgo de recidiva. En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50% de las células tumorales, sin mutaciones positivas de *EGFR* o de *ALK*, y que tengan: CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico. En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan: CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con *EGFR* mutado o *ALK* positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.
- Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE): 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 de positividad del área tumoral (TAP, por sus siglas en inglés) ≥5%.

- Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE): 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%. Tevimbra en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irresecable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.
- Carcinoma nasofaríngeo (CNF): en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico.

Tislelizumab se encuentra disponible en España en forma de concentrado para solución en viales de 100 mg/10 ml. En combinación con quimioterapia, la dosis recomendada de tislelizumab en esta indicación es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos. Cuando tislelizumab y la quimioterapia se administran el mismo día, tislelizumab debe administrarse antes de la quimioterapia. Es necesario consultar la posología en la ficha técnica (FT) del medicamento quimioterápico, así como las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides como medicación previa para prevenir las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia. Los pacientes deben recibir tratamiento con tislelizumab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en esta indicación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con tislelizumab en función de la seguridad y la tolerabilidad tal como se describe en la ficha técnica. Tislelizumab requiere la entrega de una tarjeta de información al paciente para minimizar los posibles riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas durante el tratamiento con el fármaco (21).

Farmacología (21)

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

Eficacia (9,21,25)

La eficacia de tislelizumab para esta indicación se evaluó principalmente en el estudio BGB-A317-312, también llamado RATIONALE-312, un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y multicéntrico para comparar la eficacia y la seguridad de tislelizumab en combinación con cisplatino o carboplatino más etopósido frente a placebo en combinación con cisplatino o carboplatino más etopósido como tratamiento en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPM-EE). El diseño del estudio se encuentra en la figura A1 del anexo.

El estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de CPM-EE confirmado histológica o citológicamente que no habían recibido ningún tratamiento sistémico para el CPM-EE y un estado funcional ECOG de 0 o 1. Las características iniciales para los 457 pacientes aleatorizados fueron: mediana de edad de 62 años (intervalo: de 31 a 78 años); el 37,2% tenían ≥65 años de edad; el 81,4% eran varones; el 100 % eran asiáticos (todos incluidos en China), el 84,9% tenían un ECOG de 1; el 1,1% tenían antecedentes de metástasis cerebrales; el 79 % habían recibido carboplatino según la elección del investigador; el 62,6% eran fumadores; el 12,9% eran exfumadores y el 89,3% tenían enfermedad en estadio IV definida por la AJCC, 7.ª edición.

Como criterios de inclusión principales, los pacientes debían tener al menos 18 años de edad y un diagnóstico confirmado histológica o citológicamente de CPM-EE, evaluado por patólogos expertos y definido según la Séptima Edición del Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) como estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1a o M1b), o T3 a T4 debido a la presencia de múltiples nódulos pulmonares demasiado extensos, o con un volumen tumoral o ganglionar demasiado grande como para incluirlo en un plan de irradiación tolerable. También se requería que los pacientes tuvieran un estado funcional (ECOG) de 0 o 1, una esperanza de vida de al menos 12 semanas, función orgánica adecuada y no haber recibido tratamiento sistémico previo para el CPM-EE.

Se excluyeron del ensayo los pacientes que: presentaran enfermedad leptomeníngea activa o metástasis cerebrales no tratadas o no controladas; no tuvieran un diagnóstico histológico o citológico confirmado de CPM-EE, o presentaran un diagnóstico histológico mixto (por ejemplo, CPM y adenocarcinoma); hubieran recibido previamente tratamiento con anticuerpos o fármacos dirigidos contra vías de control inmunológico (incluidos anticuerpos anti–PD-1, anti–PD-L1 o anti–CTLA-4).

Se aleatorizó (1:1) a un total de 457 pacientes para recibir:

- Grupo de tislelizumab + quimioterapia: inducción con tislelizumab 200 mg más carboplatino con AUC 5 mg/ml/min o cisplatino 75 mg/m2 el día 1 y etopósido 100 mg/m2 por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos y mantenimiento con tislelizumab 200 mg cada 21 días hasta progresión.
- Grupo de placebo + quimioterapia: inducción con placebo más carboplatino con AUC 5 mg/ml/min o cisplatino 75 mg/m2 el día 1 y etopósido 100 mg/m2 por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos y mantenimiento con placebo cada 21 días hasta progresión.

La elección del fármaco de platino se hacía antes de la aleatorización (cisplatino o carboplatino) y quedó a discreción del investigador. Tislelizumab 200 mg en monoterapia o placebo se continuó cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la pérdida de beneficio clínico o la toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado funcional del ECOG (0 frente a 1), la quimioterapia elegida por el investigador (carboplatino frente a cisplatino) y la presencia de metástasis cerebrales (sí frente a no).

La variable principal fue la supervivencia global (SG) en el conjunto de la población con intención de tratar (ITT). Las variables secundarias eran: la supervivencia libre de progresión (SLP) según el investigador, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, en el conjunto de la población con intención de tratar (ITT). También se evaluó la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) y la tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés), todas ellas según RECIST v1.1.

Además, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) y el tratamiento del cáncer (EORTC), junto con el módulo suplementario para cáncer de pulmón (QLQ-LC13). Finalmente, se evaluó el perfil de seguridad y tolerabilidad de tislelizumab en combinación con cisplatino o carboplatino y etopósido, en comparación con cisplatino o carboplatino y etopósido solos.

El análisis de la población con intención de tratar (ITT) estaba previsto que incluyera a todos los pacientes aleatorizados. La variable principal, supervivencia global, se planeó analizar con un nivel de significación unilateral α = 0,025. Inicialmente, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global estaban definidas como variables primarias duales, con reparto del alfa para controlar la multiplicidad. Esto fue modificado en una enmienda al protocolo, pasando la SG a ser la única variable primaria, y la SLP se trasladó a las variables secundarias. El control del error de tipo I de las variables secundarias no fue definido en el protocolo del estudio. En un plan estadístico (SAP) separado, se especificó que la SLP se evaluaría de forma jerárquica tras la SG, utilizando el nivel alfa unilateral completo de 0,025.

En el momento del análisis final pre-especificado (fecha de corte de los datos de 19 de abril de 2023), el ensayo RATIONALE-312 demostró una mejora estadísticamente significativa en SG para los pacientes aleatorizados al grupo de tislelizumab más quimioterapia en comparación con el grupo de placebo más quimioterapia. El HR estratificado fue de 0,75 (IC 95 %: 0,61, 0,93; valor de p unilateral de 0,004), con una mediana de SG de 15,5 meses (IC 95 %: 13,5–17,1) en el grupo de tislelizumab más quimioterapia frente a 13,5 meses (IC 95 %: 12,1–14,9) en el grupo de placebo más quimioterapia. El beneficio en SG se observó de manera consistente en todos los subgrupos de pacientes. Los resultados de eficacia del análisis final se muestran en la tabla A2 y las gráficas de Kaplan-Meier de SG en la figura A2 del anexo.

En un análisis actualizado descriptivo con un seguimiento adicional de 8,3 meses (fecha de corte de los datos de 29 de diciembre de 2023) se mostraron resultados de eficacia que coincidieron con el análisis final. La mediana de los tiempos de seguimiento de la SG fue de 39,8 meses (IC 95 %: de 36,2 a 41,4 meses) en el grupo de tislelizumab más quimioterapia y de 36,4 meses (IC 95 %: de 35,0 a 40,9 meses) en el grupo de placebo más quimioterapia. Los resultados de eficacia del análisis actualizado se muestran en la tabla A3 y la figura A3 del anexo.

Dado que la supervivencia global alcanzó significación estadística en el análisis final, se transfirió el valor completo de α unilateral de 0,025 a la prueba de hipótesis para la SLP en el conjunto de la población con intención de tratar (ITT). La SLP en el brazo de tislelizumab en combinación con quimioterapia fue estadísticamente significativa, en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia, (eventos de SLP: 176 pacientes [78 %] en el grupo de tislelizumab frente a 207 pacientes [90 %] en el grupo de placebo; HR = 0,64 [IC del 95 %: 0,52–0,78 p < 0,0001]. La mediana de SLP fue de 4,7 meses (IC del 95 %: 4,3–5,5) en el grupo de tislelizumab y de 4,3 meses (IC del 95 %: 4,2–4,4) en el grupo de placebo. El beneficio en SLP de tislelizumab más quimioterapia frente a placebo más quimioterapia se observó de manera consistente en todos los subgrupos de pacientes. La tasa de respuesta objetiva fue numéricamente mayor en el grupo de tislelizumab (68 % [IC del 95 %: 62–74]) frente al grupo de placebo (62 % [IC del 95 %: 55–68]). La duración media de la respuesta también fue numéricamente superior con tislelizumab más quimioterapia (4,3 meses [IC del 95 %: 4,1–5,6]) en comparación con placebo más quimioterapia (3,7 meses [IC del 95 %: 3,0–4,1]).

Un total de 328 pacientes (72 %) de la población ITT recibieron terapias sistémicas antitumorales posteriores tras la suspensión del tratamiento del estudio (148 pacientes [65 %] en el grupo de tislelizumab; 180 pacientes [78 %] en el grupo de placebo). Las terapias sistémicas más frecuentemente utilizadas en ambos grupos fueron la quimioterapia convencional (124 pacientes [55 %] en el grupo de tislelizumab; 155 pacientes [67 %] en el grupo de placebo), la inmunoterapia (43 pacientes [19 %] en el grupo de tislelizumab; 53 pacientes [23 %] en el grupo de placebo) y las terapias dirigidas (69 pacientes [30 %] en el grupo de tislelizumab; 73 pacientes [32 %] en el grupo de placebo), observándose un mayor número de pacientes en el grupo de placebo que recibieron múltiples líneas de tratamiento posteriores.

En el análisis exploratorio, se observó una mejora en la SLP tras la siguiente línea de tratamiento (SLP2) después de la suspensión del tratamiento del estudio en el grupo de tislelizumab (HR estratificado para SLP2=0,71 [IC del 95 %: 0,57–0,89]; mediana de SLP2: 13,1 meses frente a 11,0 meses en los grupos de tislelizumab y placebo, respectivamente).

Los resultados de SG y SLP en el análisis exploratorio de los subgrupos pre-especificados fueron globalmente consistentes con los análisis realizados en la población con intención de tratar (ITT).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante análisis descriptivos utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13. Las tasas de cumplimiento ajustadas (definidas como la proporción de cuestionarios realmente recibidos sobre el número de pacientes que seguían en tratamiento) fueron del 100 % en ambos grupos de tratamiento en la visita basal y en ciclos clínicamente claves (es decir, el ciclo 4 y el ciclo 6). Las puntuaciones basales en los dominios del EORTC QLQ-C30 y del QLQ-LC13 fueron similares en ambos brazos. Aunque se observaron mejoras numéricas en el estado de salud global, las diferencias no fueron clínicamente significativas entre brazos. Se destaca que el impacto en la calidad de vida fue similar con o sin tislelizumab añadido a la quimioterapia.

Seguridad(9,21)

Los datos de todos los pacientes tratados con tislelizumab en el estudio pivotal RATIONALE-312 constituyen la fuente principal de datos que respaldan la seguridad de tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPM-EE. El perfil de seguridad de tislelizumab se complementa con los datos de seguridad integrados de cuatro estudios en los que tislelizumab, en combinación con quimioterapia, fue administrado a pacientes con CPNM o CPM no tratados previamente (conjunto combinado de cáncer de pulmón en primera línea), así como con los datos agrupados de seguridad de nueve estudios con tislelizumab en monoterapia (conjunto de monoterapia con tislelizumab).

En el estudio RATIONALE-312, la incidencia de eventos adversos (EA) ocurridos durante el periodo de tratamiento fue similar en ambos grupos (99,6 % en el grupo de tislelizumab y 99,6 % en el grupo de placebo). Los eventos adversos más comunes (≥20 %) durante el tratamiento con tislelizumab más quimioterapia fueron: anemia (85,0 %), alopecia (79,3 %), neutropenia (68,7 %), disminución del recuento de leucocitos (55,9 %), trombocitopenia (49,8 %), náuseas (44,5 %), pérdida de apetito (39,2 %), estreñimiento (37,0 %), leucopenia (33,0 %), aumento de alanina aminotransferasa (29,5 %), aumento de aspartato aminotransferasa (22,9 %) y disminución del recuento de neutrófilos (22,5%). En el grupo de placebo y quimioterapia los EAs más comunes (≥20%) fueron: anemia (84,7 %), alopecia (79,5 %), neutropenia (70,3 %), disminución del recuento de leucocitos (64,6 %), trombocitopenia (52,0 %), náuseas (43,7 %), pérdida de apetito (37,6 %), estreñimiento (25,3 %), disminución del recuento de neutrófilos (24,9 %), leucopenia (24,5 %) y aumento de alanina aminotransferasa (20,1 %).

El 89 % y el 90 % de los pacientes en los brazos de tislelizumab + quimioterapia y placebo + quimioterapia, respectivamente, reportaron algún EA de grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes (≥5%) en el estudio fueron en el brazo experimental vs brazo control: neutropenia, reportada en el 56,4 % frente al 54,6 %, disminución del recuento de leucocitos en el 23,8 % frente al 27,5 %, trombocitopenia en el 19,4 % frente al 25,3 %, anemia en el 17,6 % frente al 18,3 %, disminución del recuento de neutrófilos en el 14,5 % frente al 21,4 %, leucopenia en el 11,9 % frente al 10,5 %, e hiponatremia en el 11,0 % frente al 8,3 %, y la hipopotasemia se observó en el 6,6 % de los pacientes con tislelizumab y quimioterapia, frente al 1,7 % en el grupo control.

Los eventos adversos graves (SAE por sus siglas en inglés) se registraron en el 42,3 % de los pacientes del grupo de tislelizumab y 30,6 % de los pacientes del brazo control. Los SAE reportados en ≥1% de la población fueron: la trombocitopenia, que se reportó en el 7,5% y el 7,9% respectivamente, la neutropenia (7,0 % frente al 3,9 %), la hiponatremia (2,2 % frente al 0,4 %), la disminución del recuento de neutrófilos (2,2 % frente al 1,3 %), la disminución del recuento de leucocitos (2,2 % frente al 1,3 %,) y la disminución de plaquetas (2,2 % en ambos grupos). La neumonitis se notificó en el 2,2 % de los pacientes tratados con tislelizumab y en ninguno del grupo control, mientras que la neumonía fue ligeramente más frecuente con quimioterapia sola (2,2 % frente al 1,8 % con tislelizumab). La neutropenia febril fue más frecuente en el grupo control (2,2 %) que en el grupo tislelizumab (1,3 %). Por su parte, el aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, así como la miocarditis inmunomediada, se observaron únicamente en el grupo de tislelizumab (1,8 %, 1,3 % y 1,3 %, respectivamente). La anemia fue ligeramente más frecuente en el grupo control (1,7 %) que con tislelizumab (1,3 %). También se observaron tasas similares de íleo paralítico (1,3 % frente a 0,4 %) y leucopenia (1,3 % frente a 0,4 %) a favor del grupo control. Por último, la hemoptisis se reportó en el 0,9 % de los pacientes con tislelizumab frente al 2,2 % con quimioterapia sola.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 14,5 % de los pacientes tratados con tislelizumab + quimioterapia, frente al 3,1 % en el grupo de quimioterapia sola. Entre los observados exclusivamente en el grupo de tislelizumab se incluyen: miocarditis inmunomediada (1,3 %), aumento de creatinina en sangre (0,9 %), disminución del recuento de neutrófilos (0,4 %), disminución del recuento de plaquetas

(0,4 %) y neumonitis (0,4 %). La trombocitopenia fue el único registrado en ambos grupos, con una incidencia del 0,4 % en cada uno. No se notificaron interrupciones del tratamiento por anemia ni por neumonía en ninguno de los dos brazos del estudio.

Los eventos adversos fatales debidos al tratamiento fueron ocho en el brazo experimental, cinco de ellos relacionados con tislelizumab y quimioterapia (trombocitopenia, fallo cardíaco agudo, miocarditis autoinmune, fallo respiratorio y muerte por causa desconocida), dos asociados solo a tislelizumab (hemorragia gastrointestinal y depresión del nivel de conciencia) y uno solo asociado a la quimioterapia (neutropenia febril) y ninguno en el brazo control.

Los eventos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) incluyen tanto los eventos adversos inmunomediados como las reacciones infusionales. Los AESI de origen inmune con una incidencia ≥ 1 % fueron de un 40, 1% en el brazo de tislelizumab más quimioterapia (T+Q), de los cuales el 11% eran grado ≥3 y del 18,3% en el brazo de placebo más quimioterapia (P+Q) de los cuales el 0,4% eran grado ≥3. De todos ellos, las reacciones cutáneas inmunomediadas se observaron en el 16,7 % de los pacientes tratados con tislelizumab frente al 8,7 % en el grupo control. Las endocrinopatías inmunomediadas por hipotiroidismo afectaron al 16,3 % de los pacientes en el brazo tislelizumab frente al 4,8 % en el brazo placebo, mientras que el hipertiroidismo inmunomediado se produjo en el 6,6 % y 2,6 %, respectivamente. La neumonitis inmunomediada fue registrada en el 7,5 % de los pacientes tratados con inmunoterapia y en el 3,1 % de los del grupo control. La diabetes mellitus inmunomediada apareció en el 4,0 % de los pacientes del brazo tislelizumab, sin casos en el grupo placebo. También se notificaron casos de miocarditis o pericarditis inmunomediada (2,2 %) y hepatitis inmunomediada (1,8 %) únicamente en el grupo tislelizumab. Por último, se observaron casos de miositis o rabdomiólisis inmunomediada en el 1,3 % de los pacientes tratados con tislelizumab frente al 0,4 % en el brazo control. Respecto a los AESI por reacciones infusionales se reportaron un 7% en el brazo T+Q y un 4,4% en el brazo de P+Q de los cuales sólo uno era un grado≥3 en el brazo de T+Q.

En cuanto a la seguridad en poblaciones especiales, las proporciones de mujeres y de pacientes ≥75 años fueron del 18,1 % en el brazo experimental frente a 19,2 % en el brazo placebo; y 3,5 % frente a 1,3 %, respectivamente. Todos los pacientes incluidos en el estudio eran de raza asiática.

Discusión

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) es un carcinoma neuroendocrino agresivo, poco diferenciado y de alto grado. Habitualmente se clasifica en enfermedad de estadios limitado o extendido, en función de la extensión del compromiso tumoral. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) se diagnostican en estadios extendidos (CPM-EE) y presentan un pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 8 a 13 meses y una tasa de supervivencia estimada a 2 años de sólo el 5%, hasta la aparición de la inmunoterapia (9).

El tratamiento estándar de primera línea (1L) para pacientes con CPM-EE sin tratamiento previo ha sido, durante décadas, una combinación de platino (cisplatino o carboplatino) con etopósido. A pesar de las altas tasas de respuesta inicial a la quimioterapia, casi todos los pacientes con CPM-EE recaen o presentan progresión de la enfermedad, con una supervivencia libre de progresión de aproximadamente 5 a 6 meses (9).

Recientemente, la adición de inhibidores de PD-(L)1 al esquema estándar con platino-etopósido, con continuación de la inmunoterapia como mantenimiento, se ha consolidado como el nuevo estándar terapéutico en primera línea, según las guías de ESMO 2021. Hasta la fecha los ICI autorizados en la UE para el tratamiento del CPM-EE en primera línea en combinación con platino-etopósido son: atezolizumab durvalumab, serplulimab y tislelizumab (9,11).

El CPM aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores y es una de las neoplasias que presentan más carga mutacional tumoral (tumor mutation burden [TMB]), generando un mayor número de neoantígenos, y siendo, por tanto,

una de las que teóricamente más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de estos estudios son modestos. Estos resultados pueden deberse a que el CPM presenta un fenotipo inmunosupresor como son la disminución de antígenos de presentación como HLA, B2M y TAP-1, reducción de receptores implicados en la muerte celular, así como aumento de células inmunosupresoras Tregs (T regulatory cells). Con respecto al posible valor del biomarcador PD-L1, la expresión en células tumorales es inferior a otros tumores, aproximadamente del 16 %, y en los estudios no se observa una relación clara entre la expresión de PD-L1 con los resultados (26).

El estudio RATIONALE-312, aleatorizado y doble ciego, incluyó 457 pacientes y evaluó la adición de tislelizumab a cuatro ciclos de quimioterapia estándar de primera línea (platino más etopósido), seguido de tislelizumab o placebo como tratamiento de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (9).

El estudio alcanzó la significación estadística para su variable primaria, la mediana de SG en el análisis final (fecha de corte de datos: 19 de abril de 2023), mostró una mejora estadísticamente significativa de dos meses a favor de tislelizumab + quimioterapia frente a placebo + quimioterapia (mediana de SG: 15,5 vs 13,5 meses; HR estratificado para SG: 0,75 [IC del 95%: 0,61–0,93 p < 0,004]). Los datos de SG eran maduros en el análisis final, con una proporción de eventos/pacientes del 73 % en el brazo experimental y del 83 % en el brazo control. En el análisis descriptivo actualizado con un seguimiento medio de 40 meses en el brazo con tislelizumab (fecha de corte: 29 de diciembre de 2023) se mantuvo el beneficio en SG. Los análisis de sensibilidad y análisis complementarios de SG, incluidos análisis *post hoc* ajustando por desequilibrios en las características basales de la enfermedad, respaldaron el resultado primario (9).

La SLP evaluada por el investigador fue una variable secundaria y fue superior de manera estadísticamente significativa en el brazo T+Q en comparación con el brazo P+Q (mediana de SLP: 4,7 vs 4,3 meses; HR estratificado para SLP: 0,64 [IC del 95%: 0,53–0,78 p <0.0001]). La separación de las curvas de SLP se mantuvo con el seguimiento prolongado (corte: diciembre de 2023). Los resultados de la ORR, la tasa de beneficio clínico (CBR por sus siglas en inglés) y la DoR fueron descriptivos.ORR del 68 % vs el 62 % laCBR del 69 % vs el 65 % y la DoR con una mediana de 4,3 vs 3,7 meses para el brazo experimental vs el brazo control, respectivamente. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fue comparable entre los dos brazos. Los resultados del análisis exploratorio de SLP2 respaldaron el beneficio en SG (mediana de SLP2: 13,1 vs 11,0 meses; HR estratificado: 0,71 [IC del 95%: 0,57–0,89]) (9).

Los resultados de SG y SLP en los subgrupos preespecificados (ECOG PS: 0 vs 1, elección de platino: cisplatino vs carboplatino, metástasis cerebral: sí vs no) fueron consistentes con los análisis realizados en la población por intención de tratar (ITT).

En el protocolo original, había dos variables primarias, la SG y la SLP. Cuando ya se habían aleatorizado 252 participantes de los 364 previstos inicialmente, se introdujo una enmienda al protocolo y la SLP evaluada por el investigador se reclasificó como variable secundaria. Este cambio se basó sobre todo en los datos publicados de estudios con diseño similar (IMpower133, CASPIAN y KEYNOTE-604), todos ellos con uso de ICI, que mostraron un efecto retardado del tratamiento y junto con las características de este tipo de tumores sugerían que la SLP podría no ser un predictor óptimo del beneficio clínico. Las inmunoterapias suelen requerir un tiempo más prolongado para generar beneficios clínicos, en contraste con terapias como quimioterapia y la separación tardía de las curvas de supervivencia es una característica recurrente de estos ensayos (9,27).

Respecto a las limitaciones y las incertidumbres del estudio RATIONALE-312, existe cierta incertidumbre sobre el rigor estadístico del análisis de SLP a pesar de los análisis de sensibilidad aportados por el titular de autorización de comercialización (TAC). El protocolo del estudio no especificaba una estrategia clara para el control del error tipo I entre los criterios secundarios. La SLP se analizó con un alfa unilateral completo de 0,025, sin ajustar por la multiplicidad de

los dos posibles momentos de análisis, si bien esto podría, en principio, aumentar el error de tipo I para la SLP, no se considera un motivo de preocupación dado el reducido valor de p observado para la SLP (p < 0,0001) (9).

Dado que el ensayo pivotal se realizó exclusivamente en raza asiática, se presentaron análisis exploratorios para evaluar la aplicabilidad de los datos del RATIONALE-312 a la población europea. La comparación de las características basales y de la enfermedad mostraba diferencias en cuanto al sexo, hábito tabáquico y presencia de metástasis hepáticas y cerebrales.

Aunque la incidencia de CPM-EE varía entre las distintas regiones geográficas, el número de nuevos casos en Europa, con 68 840 casos, es comparable al de China, que alcanzó un total de 63 246 casos. Sin embargo, la magnitud de la relación hombre-mujer difiere, con tasas de incidencia estandarizadas por edad de 6,0 por cada 100 000 hombres y 3,1 por cada 100 000 mujeres en Europa, y de 4,9 y 0,6 por cada 100 000 en hombres y mujeres respectivamente en China. Las tasas de prevalencia de consumidores actuales de tabaco son en general comparables entre Europa (25,3 %) y China (25,6 %); sin embargo, existe un marcado contraste en el consumo femenino de tabaco, con una prevalencia de solo el 1,7 % en China frente al 17,7 % en Europa. (9,28,29).

El estudio RATIONALE-312 incluyó un 18,6 % de mujeres, una proporción inferior en comparación con otros estudios pivotales de inmunoterapia en CPM-EE, que incluyeron aproximadamente entre un 30 % y un 35 % de mujeres. La menor proporción de mujeres es coherente con la diferente relación hombre-mujer del CPM en China. Las cifras de mujeres con CPM-EE en Europa difieren según la bibliografía consultada al respecto, con una horquilla amplia entre el 21% y el 34% (30,31).

Asimismo, el RATIONALE-312 presentó una mayor proporción de personas no fumadoras con CPM (24,5 %) en comparación con los datos epidemiológicos globales, que sitúan esta cifra en torno al 2,5 % (o en análisis combinados de la literatura y datos del mundo real para pacientes europeos con CPM, con cifras del 3,4 % y 8,2 %, respectivamente). La elevada tasa de personas no fumadoras en el estudio es consistente con la incidencia observada en pacientes asiáticos con CPM que nunca han fumado. Cabe destacar que la mayoría de las personas no fumadoras en el estudio eran mujeres (89,4 %). De nuevo, parece que, aunque la población incluida en el estudio sea coherente con la población de China, no lo es con la incidencia y prevalencia del CPM en personas no fumadoras en la UE (9).

El número de pacientes con metástasis cerebrales fue extremadamente bajo en el estudio (n=5, 1,1 % de la población del estudio) y sólo eran elegibles tras haber recibido tratamiento previo para las mismas, incluso si eran asintomáticos. Según una revisión bibliográfica que estudió el tratamiento con inmunoterapia en pacientes con metástasis cerebrales en distintos tipos de tumores se esperaría que aproximadamente entre el 10 y 14% de los pacientes presentaran metástasis cerebrales cuando son diagnosticados con CPM. Los estudios globales con inmunoterapia en esta enfermedad IMpower133, CASPIAN y KEYNOTE-064 incluyeron entre un 9 y un 13% de participantes con metástasis en el sistema nervioso central al inicio. Según un análisis retrospectivo de los factores pronósticos y las opciones de tratamiento en el cáncer de pulmón microcítico con metástasis hepáticas, el estudio RATIONALE-312 también incluyó un número relativamente bajo de pacientes con metástasis hepáticas (26 %) en comparación con aproximadamente un 40 % en la mayoría de los estudios globales de referencia (excluyendo el ASTRUM-005 que tiene un porcentaje similar al del estudio RATIONALE-312). Esto podría deberse en parte a la coincidencia de metástasis cerebrales y hepáticas, así como a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no tratadas (9,32,33).

El TAC implementó un conjunto exhaustivo de análisis exploratorios adicionales para abordar las incertidumbres descritas a lo largo de la discusión, sin embargo, todos ellos son análisis de sensibilidad desarrollados *a posteriori* y por tanto tienen únicamente carácter descriptivo. Se aportaron comparaciones indirectas basadas en los HR de SG para evaluar cómo se compara el beneficio de tislelizumab más quimioterapia frente a otros tratamientos con inmunoterapia empleados en ensayos globales en pacientes con CPM-EE sin tratamiento previo. Se utilizaron datos públicos de

estudios con diseños similares al RATIONALE-312, incluidos IMpower-133 (atezolizumab), CASPIAN (durvalumab), ASTRUM-005 (serplulimab) y KEYNOTE-604 (pembrolizumab). Dado que el RATIONALE-312 tenía un seguimiento mínimo de 28 meses en el análisis final, se usaron los resultados actualizados disponibles de estos ensayos para las comparaciones principales. El HR de SG del RATIONALE-312 se reestimó ajustando por características basales clave, para tener en cuenta las diferencias entre las poblaciones del estudio de tislelizumab y los de otros ensayos con inmunoterapia (9).

El objetivo de este análisis incluyó:

- Comparación directa: evaluar el beneficio del brazo con tislelizumab en comparación con su brazo control interno, tras ajustar las características basales según los ensayos seleccionados con ICI.
- Comparación indirecta: evaluar el beneficio del brazo con tislelizumab frente a los brazos con ICI respectivos, ajustando las características basales según los ensayos seleccionados.

Para abordar posibles sesgos derivados de la comparación indirecta entre poblaciones heterogéneas, se utilizaron dos métodos consolidados de ajuste poblacional: MAIC (comparación indirecta ajustada mediante emparejamiento) y STC (comparación de tratamientos simulada). Estos métodos se emplearon para ajustar los efectos estimados del tratamiento y construir comparaciones indirectas ancladas frente a otras combinaciones con ICI. El análisis comparativo indirecto era de tipo exploratorio, no estaba diseñado para tener significación estadística, las limitaciones metodológicas de estos análisis —incluyendo la heterogeneidad entre estudios, la falta de comparaciones ajustadas robustas y las diferencias en las poblaciones— impiden establecer conclusiones definitivas., por lo que deben interpretarse con cautela, aunque se consideran útiles como generadores de hipótesis (9,34,35).

Al inicio del reclutamiento del estudio RATIONALE-312 en julio de 2019, la inmunoterapia no estaba aprobada en esta indicación, ni en China ni en la UE (el atezolizumab fue la primera en la UE en septiembre de 2019 y en China en febrero de 2020). La elección del tipo de platino (cisplatino o carboplatino) quedó a criterio del investigador, era previa a la aleatorización, y se incluyó como factor de estratificación, junto con el ECOG PS (0 frente a 1) y la presencia de metástasis cerebrales (sí/no). Por tanto, el brazo control se puede considerar representativo de la práctica estándar en el momento en que se inició el estudio.

Las curvas de Kaplan-Meier de la SG mostraron una separación tardía y un cruce temprano a los 6 meses tras la aleatorización. Si bien esta separación tardía es coherente con lo observado en otros ensayos de inmunoterapia en primera línea para CPM-EE (IMpower-133, CASPIAN, KEYNOTE-604), no se observaron cruces de curvas en los estudios de ICI aprobados en la UE, siendo el único caso comparable el estudio KEYNOTE-604, en el que se comparó pembrolizumab + platino/etopósido frente a platino/etopósido y que fue considerado negativo ya que no alcanzó la significación estadística para una de las variables primarias, la SG (HR: 0,80 (IC 95%: 0,64–0,98) — p=0,0164) (9,36).

Los análisis exploratorios identificaron un mayor número de muertes dentro de los 3 primeros meses en el brazo con tislelizumab (n=15 [6,6%]) en comparación con el brazo control (n=6 [2,6%]). Esta diferencia se debió a un mayor número de muertes por EA y por progresión de enfermedad en el brazo tislelizumab (diferencias absolutas del 2,6% y 1,4%, respectivamente). Una comparación de las características de la enfermedad basal entre los pacientes que fallecieron precozmente y el conjunto ITT reveló una mayor carga tumoral y peor estado funcional como factores de riesgo comunes en ambos brazos (9).

Casi todos los pacientes en ambos brazos del RATIONALE-312 (≥ 99 %) experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento (TEAE por sus siglas en inglés). La incidencia de los TEAE más frecuentes fue en general similar entre los dos grupos. La incidencia de eventos adversos grado ≥ 3 fue similar en ambos brazos, con un 89,0 % en el brazo T+Q frente a un 90,0 % en el brazo P+Q. Los eventos graves más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) fueron

neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, , leucopenia y disminución del recuento de neutrófilos (9).

La proporción de eventos adversos graves fue superior en el brazo T+Q (42,3 %) respecto al P+Q (30,6 %), con una diferencia que supera el 10 %. Los eventos adversos fatales que condujeron a muerte ocurrieron en un 6,2 % de los pacientes del brazo T+Q (14 pacientes) frente al 1,7 % en el brazo P+Q (4 pacientes). Ocho de estas muertes fueron atribuidas directamente al tratamiento, además de dos fallecimientos de causa desconocida (9).

Los comparadores del tislelizumab para CPM-EE son aquellos que han obtenido hasta la fecha del presente informe, autorización de comercialización en la UE para esta indicación, estos son:

- Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido en pacientes adultos (estudio IMpower-133) (24).
- Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (estudio CASPIAN) (23).
- Serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (estudio ASTRUM-005) (20).

Los puntos que se han considerado críticos para poder comparar las poblaciones de los distintos estudios, aunque sea de manera indirecta, son el % de no fumadores, el % de mujeres, el % de metástasis cerebrales, el % de metástasis hepáticas y el % de población no asiática. Otro punto que podría ser importante es la edad, pero todos los estudios tienen un porcentaje parecido de pacientes ≥65 años, entre el 37 y el 45% y, por tanto, no se considera diferencial. El estatus de PD-L1 no se considera tan relevante en esta enfermedad, ya que no se aprecian diferencias en eficacia en función de la positividad del PD-L1. Los brazos control de los distintos estudios no son iguales entre sí, ya que CASPIAN y RATIONALE-312 utilizaban tanto carboplatino como cisplatino e IMpower-133 y ASTRUM-005 utilizaban solo esquema con carboplatino, ambas opciones se consideraban apropiadas como brazo control (37–40).

IMpower-133 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, evaluó la adición de atezolizumab a carboplatino/etopósido frente a quimioterapia sola en pacientes con CPM-EE La población incluida en el estudio IMpower133 incluía un 3 % de no fumadores, un 35,2 % de mujeres, un 8,7% de metástasis cerebrales, un 37 % de metástasis hepáticas y un 82,9 % de población no asiática. En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 13,9 meses, se observó una mejora significativa en la supervivencia global (SG mediana: 12,3 vs 10,3 meses; HR 0,70; IC 95 %: 0,60–0,95; p=0,0154) y en la supervivencia libre de progresión (SLP mediana: 5,2 vs 4,3 meses; HR 0,77; IC 95 %: 0,62–0,96; p=0,0170). En un análisis actualizado con una mediana de seguimiento de 22,9 meses, los datos confirmaron de manera consistente la mejora inicial en SG. Además, un seguimiento exploratorio a largo plazo en el subgrupo que continuó en el estudio IMbrella A alcanzó casi los 60 meses, con tasas de supervivencia estimadas del 16 % a los 3 años, 13 % a los 4 años y 12 % a los 5 años en el brazo de atezolizumab más quimioterapia. Desde el punto de vista de seguridad, la toxicidad de atezolizumab no es diferente de la esperada para una inmunoterapia, y está en línea con la de otros anti-PD-L1, destacando los EA inmunorrelacionados y los abandonos del tratamiento por EA elevados. No se han comunicado nuevas alertas de seguridad. Los EA más comunes fueron: anemia, náuseas, fatiga y neutropenia (18,41).

Atezolizumab tiene además de la formulación intravenosa, la formulación subcutánea autorizada por la UE desde enero de 2024, Las indicaciones propuestas para atezolizumab en dosis fija para administración subcutánea son las mismas que las aprobadas para atezolizumab IV en la UE, como monoterapia o en combinación con quimioterapia. El atezolizumab-SC se administra en aproximadamente 10 minutos, en comparación con el tiempo de administración de 30-60 minutos de atezolizumab-IV (42).

El estudio CASPIAN un estudio de fase III abierto y aleatorizado, evaluó durvalumab junto con platino/etopósido seguido de mantenimiento con durvalumab versus solo quimioterapia en pacientes con CPM-EE no tratados previamente. Incluyó un: 6,9% de no fumadores, un 30,4% de mujeres, un 10,2 % de metástasis cerebrales, un 39,5% de metástasis hepáticas y un 84,5% de población no asiática. En el análisis intermedio con mediana de seguimiento de aproximadamente 14,2 meses (fecha de corte 11 de marzo de 2019, madurez del 63 %) de durvalumab combinado con platino/etopósido mejoró significativamente la supervivencia global (SG) (HR 0,73; IC 95 % 0,59–0,91; p = 0,0047), con una mediana de SG de 13,0 vs 10,3 meses y una tasa de supervivencia a 18 meses del 33,9 % frente al 24,7 %. El beneficio se mantuvo en un análisis actualizado con mediana de seguimiento de 25,1 meses (corte 27 de enero de 2020, madurez 82 %), mostrando una SG mediana de 12,9 vs 10,5 meses (HR 0,75; IC 95 % 0,62–0,91; p nominal 0,0032), con tasas de supervivencia estimadas a los 24 meses del 22,2 % vs 14,4 %. Con un seguimiento prolongado (> 3 años, mediana 39,4 meses, madurez 86 %), el beneficio global se confirmó (HR 0,71; IC 95 % 0,60–0,86; p nominal 0,0003), con mediana de SG 12,9 vs 10,5 meses, y tasas de supervivencia a 36 meses del 17,6 % vs 5,8 %, aproximadamente tres veces más pacientes vivos en el brazo de durvalumab más platino/etopósido. La SLP también mostró mejora con durvalumab más quimioterapia (HR 0,78; IC 95 % 0,65–0,94), con mediana de SLP de 5,1 vs 5,4 meses y tasas a 12 meses del 17,5 % vs 4,7% La toxicidad con durvalumab combinado con la quimioterapia no fue superior a la del brazo control, salvo en los relativos a los EA inmunorelacionados, pero ello no supuso un mayor número de abandonos frente al grupo control. Por otra parte, un menor porcentaje de pacientes del brazo de durvalumab en combinación con QT sufrieron anemia, neutropenia y trombocitopenia (entre otros); frente al brazo de quimioterapia sola. En pacientes ≥ 75 años la toxicidad fue superior a otros grupos etarios (19,43).

ASTRUM-005 fue un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, evaluó serplulimab más quimioterapia (carboplatino-etopósido) frente a placebo más quimioterapia en pacientes con CPM-EE sin tratamiento previo. La población del estudio incluía un 19,8% de no fumadores, un 17,8% de mujeres, un 13,3% de metástasis cerebrales, un 25,6% de metástasis hepáticas y un 31,5% de población no asiática. En el análisis intermedio (fecha de corte: 22 de octubre de 2021) con una mediana de seguimiento de 12,3 meses, la mediana de supervivencia global (SG) fue significativamente superior en el brazo serplulimab frente a placebo (15,4 vs 10,9 meses; HR 0,63; IC 95 %: 0,49–0,82; p<0,001) y también se observó un beneficio en la SLP (5,7 vs 4,3 meses; HR 0,48; IC 95 %: 0,38–0,59). El perfil de seguridad reportado fue, en general, comparable al de otros anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, los eventos relacionados con el sistema inmunitario atribuibles a serplulimab fueron en su mayoría de baja gravedad y tratables mediante interrupciones de dosis o corticosteroides. En conjunto, el perfil de seguridad de serplulimab se consideró aceptable (22,43).

En porcentaje de no fumadores y de mujeres del RATIONALE-312, es similar a la del ASTRUM-005, sin embargo, el porcentaje de no fumadores es muy superior al del IMpower-133 y el del CASPIAN y el de mujeres es inferior a estos (18% vs. 30% aproximadamente). Por otro lado, RATIONALE-312 y ASTRUM-005 tienen un porcentaje muy alto de pacientes de raza asiática (100 % y 68,5 % respectivamente), mientras que los estudios IMpower-133 y CASPIAN tienen una mayor representación de la población no asiática (82,9 y 84,5 % respectivamente) y por tanto en estos aspectos, la población de los estudios IMpower-133 y CASPIAN es más representativa de la población europea que la de los estudios ASTRUM-005 y RATIONALE-312, esto es importante ya que se ha demostrado que la raza es un factor relevante en la eficacia y la seguridad de los ICI, el porcentaje de no fumadores también es relevante ya que puede indicar diferencias en la etiología del tumor y también puede influir en la respuesta al tratamiento y en la evolución, algunos estudios sugieren que los no fumadores podrían tener un comportamiento biológico diferente o distinta sensibilidad a terapias (39,40).

Respecto a las metástasis cerebrales los otros tres estudios incluyen entre el 9 y el 13 % de pacientes con metástasis cerebrales al inicio, mientras que el RATIONALE-312 incluyó al 1 %. El cerebro es un sitio común de metástasis en el CPM, y su presencia indica enfermedad más avanzada y peor pronóstico. Por último, los pacientes con metástasis hepáticas

al inicio del estudio eran similares al ASTRUM-005 (25,6 %) pero inferior a IMpower-133 y CASPIAN (37 y 39,5 % respectivamente), la presencia de metástasis hepáticas es un factor de peor pronóstico en pacientes con CPM (37,38).

Todos ellos tenían la misma variable principal, la SG, y tienen análisis exploratorios de seguimiento a largo plazo en el que el beneficio en los brazos con inmunoterapia se mantiene. Los cuatro ICI tienen un perfil de seguridad con toxicidades inmunomediadas previsibles y, en la mayoría de los casos, controlables. Los anti-PD-L1 (atezolizumab y durvalumab) se asocian a una menor incidencia de eventos inmunomediados, mientras que los anti-PD-1 (serplulimab y tislelizumab) tienden a presentar una mayor frecuencia de este tipo de efectos sin disponer de estudios prospectivos comparativos que lo confirmen (44).

Un meta-análisis en red, publicado en enero de 2025, ofrecía una actualización relevante sobre el papel de los ICI en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido. Ante la creciente incorporación de inmunoterapia en esta indicación, el objetivo fue comparar, desde una perspectiva tanto de eficacia como de seguridad, los inhibidores de PD-1 y de PD-L1 cuando se administran en combinación con quimioterapia. El análisis integró datos de ocho ensayos clínicos aleatorizados de fase III, con un total de 3.559 pacientes. Cinco de estos estudios evaluaban inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, serplulimab, tislelizumab y toripalimab), mientras que los tres restantes analizaban inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y adebrelimab), todos en combinación con quimioterapia basada en platino/etopósido. Se incluían tanto el estudio RATIONALE-312 como los de sus comparadores en este informe, además de otros sin autorización de comercialización en la UE, bien por haber sido negativos o bien por no haber sido todavía objeto de evaluación.

El meta-análisis confirma que tanto los inhibidores de PD-1 como los de PD-L1, combinados con quimioterapia, se asocian a una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión, en comparación con la quimioterapia sola. Específicamente, la combinación con PD-1 mostró una reducción del 29 % en el riesgo de muerte (HR: 0,71), mientras que la combinación con PD-L1 redujo ese riesgo en un 28 % (HR: 0,72). En la comparación indirecta entre ambas clases de ICI (PD-1 vs PD-L1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en eficacia ni en seguridad, lo que sugiere que ambas estrategias terapéuticas presentan perfiles similares. En cuanto a la seguridad, el riesgo de eventos adversos de grado ≥3 fue comparable entre los grupos tratados con PD-1 o PD-L1 más quimioterapia, y no superior al observado con quimioterapia sola. El meta-análisis reconoce limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad entre ensayos y la inclusión de algunos resultados no publicados como manuscritos completos (45).

La posibilidad de diferencias en eficacia y seguridad entre los distintos inhibidores PD-(L)1 empleados requieren una evaluación cuidadosa, especialmente en ausencia de comparaciones directas, pero no condiciona la validez del beneficio clínico global observado con este abordaje terapéutico. Por tanto, la inmunoterapia en combinación con quimioterapia debe considerarse el nuevo estándar de tratamiento para esta población, a la espera de datos adicionales que permitan optimizar la selección del agente inmunoterápico más adecuado en función del perfil del paciente (45–48).

Las guías ESMO de cáncer de pulmón microcítico son de 2021 y por tanto no recogen las últimas aprobaciones de tislelizumab y serplulimab en la UE. Si no hay contraindicaciones para inmunoterapia, posicionan el esquema de tratamiento carboplatino–etopósido–atezolizumab (4 ciclos) y atezolizumab en mantenimiento [I, A] así como el esquema platino–etopósido–durvalumab (4 ciclos) y mantenimiento con durvalumab [I, A] como opciones preferentes de tratamiento. Si hubiera alguna contraindicación para el uso de inmunoterapia, los esquemas que recomienda son: carboplatino–etopósido 4-6 ciclos [I, A], Carboplatino–topotecán oral [II, C] y Cisplatino–irinotecán [II, C]. Las guías SEOM para CPM-EE son de julio de 2023, y hacen las mismas recomendaciones de uso que las guías ESMO (11,13).

Las guías NCCN para CPM-EE son de enero de 2025, posicionan como regímenes preferidos de tratamiento con categoría 1, a carboplatino–etopósido–atezolizumab (4 ciclos) y atezolizumab en mantenimiento y platino–etopósido–durvalumab (4 ciclos) y mantenimiento con durvalumab (14).

Las guías ASCO para CPM-EE tienen una actualización de 2024, y recomiendan el uso de platino-etopósido-inmunoterapia durante 4 ciclos, seguido de mantenimiento con inmunoterapia, sin hacer distinción entre los distintos anti-PD(L)1 (49).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal RATIONALE-312, con el formulario 2a, se obtendría una valoración de "2" de una escala de 1 a 5. Respecto a los comparadores, aplicando esta escala a los resultados de los distintos estudios pivotales, todos ellos con el formulario 2a, el atezolizumab obtendría una valoración de "3", el durvalumab obtendría una valoración de "3" y el serplulimab obtendría una valoración de "4" En el contexto de la enfermedad metastásica, se considera beneficio clínico relevante cuando los tratamientos alcanzan la valoración de 4 o 5 (50,51).

Conclusión

Tislelizumab, en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM en estadio extenso.

El estudio RATIONALE-312, aleatorizado y doble ciego, incluyó 457 pacientes y alcanzó la significación estadística para su variable primaria, la SG, que fue de 15,5 meses en el brazo experimental vs 13,5 meses en el brazo control; HR estratificado: 0,75 [IC del 95%: 0,61–0,93] p<0,004). El beneficio en SG se mantuvo en el seguimiento posterior hasta la fecha final del estudio con un seguimiento medio de 40 meses en el brazo T+Q.

El perfil de seguridad observado para tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino en pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en primera línea fue coherente con el perfil de seguridad ya conocido de tislelizumab y con los perfiles de seguridad conocidos de los componentes de la quimioterapia, así como con la toxicidad adicional esperada de tislelizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia. No se han identificado nuevas señales de seguridad para tislelizumab en esta indicación.

Se dispone de una comparación indirecta (además del análisis exploratorio realizado por el TAC) en forma de un meta-análisis exploratorio que comparaba distintos agentes inmunoterápicos en el contexto del CPM-EE, concluía que tanto los inhibidores de PD-1 como los de PD-L1, en combinación con quimioterapia, mejoran de forma significativa la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPM-EE, sin incrementar de manera significativa la toxicidad de grado ≥3 en comparación con la quimioterapia sola. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PD-1 + quimioterapia y PD-L1 + quimioterapia en cuanto a eficacia o seguridad.

Por tanto, ninguno de los ICI evaluados puede considerarse preferente frente a los demás en términos exclusivamente de eficacia y seguridad. Sin embargo, hay que tener en cuenta a la hora de elegir uno de ellos, que las poblaciones incluidas en los distintos ensayos pivotales deberían ser representativas de la población que recibirá estos tratamientos en la práctica clínica. El estudio pivotal RATIONALE-312 incluyó una población que presenta características demográficas y clínicas que difieren de forma significativa respecto a la población europea, estas se resumen en: la ausencia de representación de pacientes de raza caucásica, una mayor proporción de no fumadores en comparación con los datos epidemiológicos globales, un número de pacientes con metástasis cerebrales extremadamente bajo y un número relativamente bajo de pacientes que tuvieran metástasis hepáticas.

Por tanto, aunque las comparaciones indirectas no detectan diferencias significativas en eficacia y seguridad con respecto a las otras inmunoterapias aprobadas (atezolizumab, durvalumab y serplulimab), las diferencias en la población del estudio pivotal RATIONALE-312 con respecto a los estudios pivotales de los otros tratamientos aprobados así como la validez externa en el contexto europeo genera incertidumbre sobre la efectividad en la práctica clínica real de nuestro entorno y por todo ello, se considera que atezolizumab, durvalumab y serplulimab son una opción preferente de tratamiento frente a tislelizumab.

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 Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el GECP (Grupo Español de Cáncer de Pulmón), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la AEACap (Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Tislelizumab (Tevimbra®) + etopósido + carboplatino /cisplatino(21,52–54)	Serplulimab (Hetronifly®)+ etopósido + carboplatino(20,53,54)	Durvalumab (Imfinzi®) + etopósido +carboplatino /cisplatino(23,52–54)	Atezolizumab (Tecentriq®)+ etopósido + carboplatino(24,53,54)
Presentación	Tislelizumab 100 mg concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml) Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino) Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino) 1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino)	Serplulimab concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de serplulimab Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)	Durvalumab: concentrado para solución para perfusión 50 mg/ml 1 vial de 2,4 ml de concentrado (120 mg de durvalumab) 1 vial de 10 ml de concentrado (500 mg de durvalumab) Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino) Cisplatino: 1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (10 mg de cisplatino)	Atezolizumab IV: 1 vial de 20 ml de concentrado (1.200 mg de atezolizumab) O Atezolizumab SC: 1 vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1875 mg de atezolizumab Etopósido: concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml 1 vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de etopósido) 1 vial de 25 ml de concentrado para solución para perfusión (500 mg de etopósido) Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/ml 1 vial de 5 ml (50 mg de carboplatino) 1 vial de 15 ml (150 mg de carboplatino) 1 vial de 45 ml (450 mg de carboplatino) 1 vial de 60 ml (600 mg de carboplatino)

	1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)		1 vial de 50 ml de concentrado para solución para perfusión (50 mg de cisplatino) 1 vial de 100 ml de concentrado para solución para perfusión (100 mg de cisplatino)	
Posología	Tislelizumab 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable Etopósido: 100 mg/m^2 días 1, 2, 3. hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero Carboplatino con AUC 5 mg/ml/min el dia 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos O Cisplatino 75 mg/m2 el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos	Serplulimab: 4,5 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable Etopósido: 100 mg/m^2 días 1, 2, 3. hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero Carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg) hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero	Durvalumab: 1500 mg día 1 cada 21 días durante 4 ciclos en combinación con QT seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Etopósido: 80–100 mg/m^2 días 1, 2, 3. Carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m2) el Día 1 y etopósido (80-100 mg/m2) por vía intravenosa los Días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días.	Atezolizumab iv: 840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas Atezolizumab sc: 1875 mg administrada cada tres semanas Carboplatino (AUC 5): se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Etopósido (100 mg/m^2): se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.
Indicación aprobada en FT o no	Si “Tislelizumab en combinación con etopósido y placebo basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM en estadio extenso”	Si “Serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE).”	Si “Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE)”	Si: “Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos”

Efectos adversos	Muy frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, fatiga, disminución del apetito, tos, erupción, fiebre, aumento de AST, ALT y bilirrubina, diarrea. Frecuentes: hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, hipertiroidismo, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, miocarditis, artralgia, mialgia, aumento de fosfatasa alcalina y creatinina.	Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alopecia, náuseas, disminución del apetito, fatiga, hiperlipidemia, diarrea, vómitos. Frecuentes: hiponatremia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, rash cutáneo, prurito, tos, fiebre, aumento de transaminasas (AST, ALT), artralgia, mialgia, dolor abdominal, constipación, aumento de bilirrubina.	Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alopecia, náuseas, disminución del apetito Frecuentes: hiponatremia, hipotiroidismo, hipertiroidismo.	Muy frecuentes: anemia, neutropenia, naúseas, fatiga, alopecia, erupción cutánea, diarrea, trombocitopenia, estreñimiento, disminución del apetito y neuropatía periférica. Frecuentes: diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, prurito, dolor musculoesquelético, llagas bucales, hipertensión arterial y pérdida de cabello.
Conveniencia	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día	Administrado en Hospital de día. La formulación subcutánea tiene un tiempo de administración más corto (<10 min)
Otras características diferenciales	No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en monoterapia o en combinación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con Tevimbra en función de la seguridad y la tolerabilidad. Tislelizumab requiere la entrega de una tarjeta de información al paciente para minimizar los posibles riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas	No se recomienda el aumento escalonado ni la reducción de la dosis para serplulimab. Puede que sea necesario la suspensión o la interrupción de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. La suspensión de la administración hasta 12 semanas por motivos de tolerabilidad se considera aceptable	Las reducciones de dosis de durvalumab no están recomendadas. Se recomienda la suspensión temporal e interrupción permanente cuando hay ciertas reacciones adversas inmunorrelacionadas.	No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero se puede retrasar o suspender la administración de acuerdo a la seguridad y tolerabilidad individual.

Tabla A2. Resultados de supervivencia global del análisis final del ensayo RATIONALE-312 (fecha corte de datos: 19 de abril de 2023).

	Tislelizumab + quimioterapia (N = 227)	Placebo + quimioterapia (N = 230)
Supervivencia Global		
Muertes, n (%)	165 (72,7)	191 (83,0)
Test p-valor	0,0040	
Hazard Ratio estratificado (95% CI)	0,75 (0,61, 0,93)	
Mediana (IC 95%)	15,5 (13,5, 17,1)	13,5 (12,1, 14,9)
Tasas de supervivencia global % (IC 95%)		
3 Meses	93,4 (89,2, 95,9)	97,4 (94,2, 98,8)
6 Meses	87,6 (82,6, 91,3)	87,2 (82,1, 90,9)
9 Meses	73,8 (67,6, 79,1)	73,0 (66,7, 78,3)
12 Meses	62,7 (56,1, 68,7)	58,4 (51,7, 64,5)
18 Meses	43,1 (36,6, 49,5)	34,5 (28,4, 40,7)
24 Meses	33,2 (27,1, 39,4)	22,4 (17,2, 28,0)
Seguimiento (Meses)		
Mediana (IC 95%)	31,2 (28,6, 32,3)	31,9 (27,8, 32,9)

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo RATIONALE-312: Análisis actualizado fecha corte de datos: 29 de diciembre de 2023.

	Tislelizumab + quimioterapia (N = 227)	Placebo + quimioterapia (N = 230)
Supervivencia global		
Muertes, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Mediana (meses) (IC 95 %)[a]	15,5 (13,5, 17,1)	13,5 (12,1, 14,9)
Hazard ratio estratificado (IC 95 %)[b]	0,78 (0,63, 0,95)	
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Mediana (meses) (IC 95 %)[a]	4,7 (4,3, 5,5)	4,3 (4,2, 4,4)
Hazard ratio estratificado (IC 95 %)[b]	0,65 (0,53, 0,80)	
Tasa de respuesta global[c], (%) (IC 95 %)[d]	68,3 (61,8, 74,3)	61,7 (55,1, 68,0)

Mediana de la duración de la respuesta (meses)[c] (IC 95 %)[a]	4,3 (4,1, 5,6)	3,7 (3,0, 4,1)

[a] La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y con IC 95 % calculados con el método de Brookmeyer y Crowley con transformación logarítmica en los dos ejes.

[b] El hazard ratio y el IC 95 % se calcularon mediante un modelo de regresión de Cox estratificado por el estado del ECOG (1 frente a 0) y el platino (carboplatino frente a cisplatino) con placebo + quimioterapia como grupo de referencia.

[c] Las respuestas objetivas se confirmaron según RECIST v1.1.

[d] El IC 95 % se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

Figura A1. Diseño del estudio RATIONALE-312.

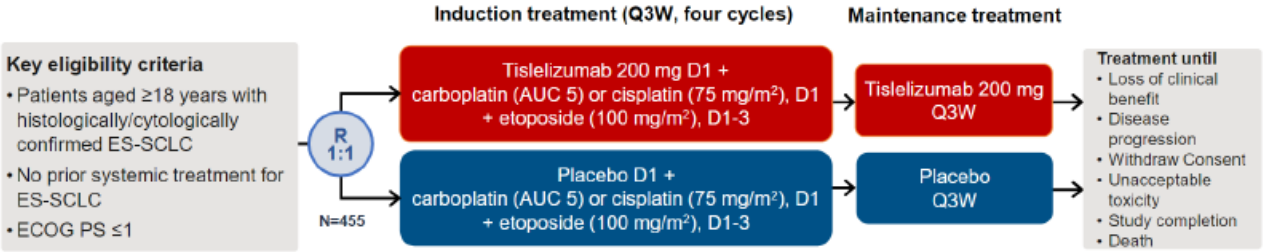


Figura A2. Resultados del análisis final SG en el estudio RATIONALE-312. Fecha corte de datos: 19 de abril de 2023.

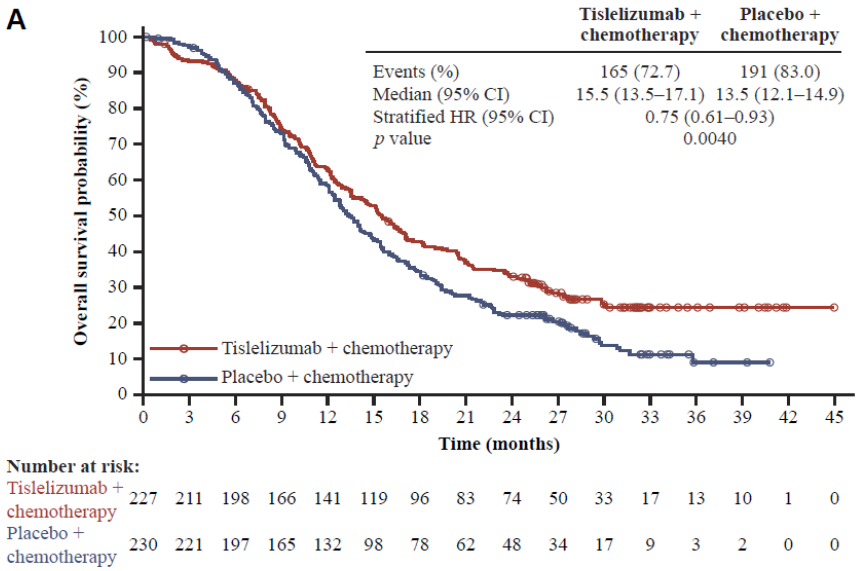
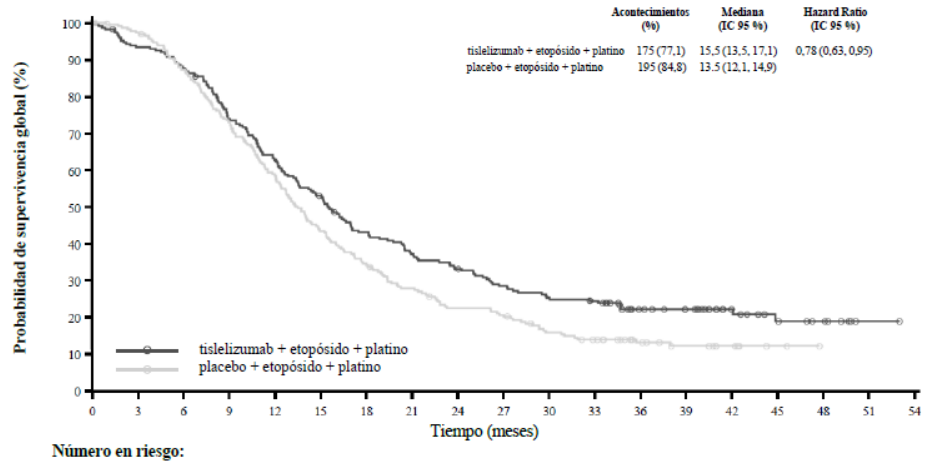


Figura A3. Resultados del análisis suplementario SG en el estudio RATIONALE-312. Fecha corte de datos: 29 de diciembre de 2023.



Número en riesgo:

Tislelizumab + etopósido + platino	227	211	198	166	141	118	95	82	73	62	55	51	33	28	16	10	7	1	0
placebo + etopósido + platino	230	221	197	165	132	98	78	62	49	45	33	27	17	12	7	2	0	0	0

Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 30 de junio de 2025]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/

2. Las cifras del cáncer en España Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol Tor Ont. 9 de marzo de 2022;29(3):1828-39.

4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.

5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. junio de 2012;48(9):1299-311.

6. Mortalidad atribuible a la exposición a radón residencial en España Ministerio de Sanidad; 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04_Mortalidad_radon.pdf

7. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. enero de 2019;21(1):3-17.

8. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primer. 14 de enero de 2021;7(1):3.

9. European Public Assessment Report (EPAR) for Tevimbra. International non-proprietary name: Tislelizumab. Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0016 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf

10. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de febrero de 2012;30(5):525-32.

11. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. julio de 2021;32(7):839-53.

12. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study. Arch Bronconeumol. diciembre de 2017;53(12):675-81.

13. García-Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Juan Vidal O, Cruz-Castellanos P, et al. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. septiembre de 2023;25(9):2679-91.

14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462

15. Rev Esp Patol Torac 2017; 29 (2) Suplemento 1: 11-116. Capítulo 7. En. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-7-9.pdf

16. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de mayo de 2012;30(14):1692-8.

17. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study. Arch Bronconeumol Engl Ed. 1 de diciembre de 2017;53(12):675-81.

18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea. IPT, 41/2021. V1 [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_41-2021-Tecentriq.pdf

19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE). PT 106-2023/V1/14022023 [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-106-2023-Imfinzi.pdf

20. Ficha Técnica Hetronifly 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_es.pdf

21. Ficha Técnica Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

22. European Public Assessment Report (EPAR) for Hetronifly. International non-proprietary name: serplulimab Procedure No. EMEA/H/C/006170/0000 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf

23. Ficha Técnica Imfinzi 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf

24. Ficha Técnica Tecentriq 840 mg concentrado para solución para perfusión. Tecentriq 1200 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf

25. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, Huang D, Li X, Zhang P, et al. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. J Thorac Oncol. 1 de julio de 2024;19(7):1073-85.

26. Dómine M. Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. En Madrid; p. Pag. 157. Disponible en: https://revisionesencancer2019.grupoaran.com/wp-content/uploads/2019/02/revisiones-cancer-2019-ponencias.pdf#:~:text=INMUNOTERAPIA%20EN%20CPM.%20El%20CPM%20aparece%20casi,se%20podrían%20beneficiar%20del%20tratamiento%20con%20inmunoterapia.

27. Mick R, Chen TT. Statistical Challenges in the Design of Late-Stage Cancer Immunotherapy Studies. Cancer Immunol Res. 6 de diciembre de 2015;3(12):1292-8.

28. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030 [Internet]. [citado 17 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240088283

29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. mayo de 2021;71(3):209-49.

30. Reguart N, Pérol M, Cortinovis D, Puntis S, Öhrling K, Archangelidi O, et al. A cross-sectional analysis of treatment patterns in small-cell lung cancer in five European countries. Future Oncol [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2025];20(17):1151-64. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11318697/

31. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. PLOS ONE [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 26 de septiembre de 2025];16(6):e0251761. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251761

32. Brozos-Vázquez EM, Rodríguez-López C, Cortegoso-Mosquera A, López-Landrove S, Muinelo-Romay L, García-González J, et al. Immunotherapy in patients with brain metastasis: advances and challenges for the treatment and the application of circulating biomarkers. Front Immunol. 3 de noviembre de 2023;14:1221113.

33. Zhang S, Wang Y, Li S, Liu Y, Cheng Y. A retrospective analysis of prognostic factors and treatment choices in small cell lung cancer with liver metastasis. J Thorac Dis. 30 de diciembre de 2023;15(12):6776-87.

34. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. PharmacoEconomics. junio de 2015;33(6):537-49.

35. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012;15(6):940-7.

36. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csőszi T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de julio de 2020;38(21):2369-79.

37. Ren Y, Dai C, Zheng H, Zhou F, She Y, Jiang G, et al. Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis. Oncotarget [Internet]. 18 de julio de 2016 [citado 11 de agosto de 2025];7(33):53245-53. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288182/

38. Wu Y, Zhang J, Zhou W, Yuan Z, Wang H. Prognostic factors in extensive-stage small cell lung cancer patients with organ-specific metastasis: unveiling commonalities and disparities. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2 de febrero de 2024 [citado 11 de agosto de 2025];150(2):74. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10837219/

39. Peng L, Qin BD, Xiao K, Xu S, Yang JS, Zang YS. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. OncoImmunology.

40. Tseng JS, Chiang CJ, Chen KC, Zheng ZR, Yang TY, Lee WC, et al. Association of Smoking With Patient Characteristics and Outcomes in Small Cell Lung Carcinoma, 2011-2018. JAMA Netw Open [Internet]. 30 de marzo de 2022 [citado 11 de agosto de 2025];5(3):e224830. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4830

41. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. Lung Cancer Amst Neth. octubre de 2024;196:107924.

42. European Assessment Report (EPAR) Tecentriq EMEA/H/C/004143/X/0076 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0076-epar-assessment-report-extension_en.pdf

43. Dómine M, Martínez Salas I, Rodríguez Pérez Á, Rubio Pérez J. Small cell lung cancer. Has anything changed? Future perspectives. Revis En Cáncer [Internet]. 2023 [citado 11 de julio de 2025]; Disponible en: https://www.revistarevisionesencancer.com/articles/00044/show

44. Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessy D, Hunt JD. Immune-Related Adverse Events with PD-1 Versus PD-L1 Inhibitors: A Meta-Analysis of 8730 Patients from Clinical Trials. Future Oncol [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 23 de septiembre de 2025];17(19):2545-58. Disponible en: https://doi.org/10.2217/fon-2020-1222

45. Wang K, Zheng C, Chen X, Lin P, Lin M, Chen C, et al. Updated Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of PD−1 versus PD−L1 inhibitors in first−line treatment with chemotherapy for extensive−stage small-cell lung cancer. Front Oncol. 28 de enero de 2025;14:1455306.

46. Zhu Y, Liu K, Zhu H, Cao H, Zhou Y. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231206147.

47. Zhang T, Li W, Diwu D, Chen L, Chen X, Wang H. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Front Immunol. 26 de junio de 2023;14:1197044.

48. Arriola E, González-Cao M, Domine M, De Castro J, Cobo M, Bernabé R, et al. Addition of Immune Checkpoint Inhibitors to Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Ther. junio de 2022;10(1):167-84.

49. Kalemkerian GP, Khurshid H, Ismaila N, for the Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer Guideline Expert Panel. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. enero de 2025;43(1):101-5.

50. ESMO-MCBS Scorecard tislelizumab RATIONALE 312 [Internet]. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=491

51. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Ann Oncol. 1 de agosto de 2025;36(8):866-908.

52. Ficha Técnica Cisplatino Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/FichaTecnica_72609.html.pdf

53. Ficha Técnica Carboplatino Teva 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/FichaTecnica_65108.html.pdf

54. Ficha Técnica Etopósido Sandoz 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63625/FichaTecnica_63625.html.pdf