

**1. TÍTULO: Tislelizumab en carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico**

**2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

- a. Nombre del fármaco: Tislelizumab (Tevimbra™). Anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G4 que actúa mediante el bloqueo de forma competitiva de la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2
- b. Indicación: tipo/s de tumor/es, línea/s terapéutica/s en las que se aplicaría:  
Tislelizumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma nasofaríngeo recurrente, no susceptibles de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico.
- c. Dosificación: tislelizumab se administra a dosis de 200 mg una vez cada 3 semanas o de 400 mg una vez cada 6 semanas administrados en perfusión intravenosa tanto en monoterapia como asociado a quimioterapia.  
El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses.
- d. Biomarcador predictivo para la selección de paciente: no se asocia a biomarcador predictivo de beneficio.
- e. Aprobaciones: tislelizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea de tratamiento de carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico, no candidatos a tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia, fue aprobado por la EMA en julio de 2025. Le ha sido otorgada una magnitud de beneficio de 2 según la escala de beneficio clínico de ESMO (1).

**3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Febrero de 2026**

#### 4. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de nasofaringe representa un subtipo singular dentro de los tumores de cabeza y cuello, con diferencias relevantes en su etiología, enfoque terapéutico y pronóstico clínico. La incidencia de este tumor muestra una amplia variación geográfica. En Europa es un tumor poco frecuente con una tasa de incidencia ajustada de 0,4–0,6 casos por 100.000 habitantes (para España del 0,63). La tasa de incidencia más alta a nivel mundial se observa en el sudeste asiático. Las diferencias en incidencia se asocian también a un distinto patrón de edad al diagnóstico. Así, en las áreas de baja incidencia existe un patrón bimodal con un primer pico en adultos jóvenes y un segundo pico después de los 65 años. Sin embargo, en áreas endémicas va aumentando a partir de los 30 años alcanzando su máximo en los 40-59 años. La incidencia es 2-3 veces mayor en hombres que en mujeres (2).

Existen 3 subtipos histológicos según la clasificación de la OMS (3): queratinizante (tipo I), no queratinizante diferenciado (tipo II) y no queratinizante indiferenciado (tipo III). En áreas endémicas el 95% de los diagnósticos corresponden al tipo III, mientras que en áreas de baja incidencia es donde el porcentaje de tipo I es mayor.

El factor etiológico más relevante del carcinoma de nasofaringe es la infección por virus de Epstein-Barr (EBV), que se asocia fundamentalmente al tipo III. Otros factores ambientales y genéticos también se han asociado a este tumor. En el caso del tipo queratinizante, el tabaco y el alcohol también se han descrito como factores etiológicos relevantes.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios iniciales o localmente avanzados, donde la radioterapia ± quimioterapia con intención radical son el tratamiento de elección (4,5). Únicamente un pequeño porcentaje de pacientes (4-10%) son diagnosticados de inicio con enfermedad metastásica, a lo que hay que unir el porcentaje de pacientes que recae tras tratamiento inicial (15-30%). En esta situación de enfermedad recurrente/metastásica, el tratamiento con la combinación de cisplatino y gemcitabina ha sido el régimen de elección hasta la aparición de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs). Los objetivos del tratamiento en enfermedad avanzada son la prolongación de la supervivencia junto con la preservación de la calidad de vida. La combinación de cisplatino-gemcitabina fue testada en un ensayo fase III randomizado (6) aportando una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7 meses, una tasa de respuestas objetivas (TRO) del 64% y una mediana de supervivencia global (SG) de

22 meses. En este escenario se han testado distintos ICIs como son toripalimab, camrelizumab y tislelizumab, todos ellos anticuerpos monoclonales anti-PD1 . Han sido publicados los ensayos fase III que avalan su eficacia en combinación con quimioterapia frente a la quimioterapia sola:

- Toripalimab (Ensayo clínico JUPITER-02) (7)
- Tislelizumab (Ensayo clínico RATIONALE-309) (8)
- Camrelizumab (Ensayo clínico CAPTAIN-1st) (9)

No existen comparaciones entre los distintos ICIs. Respecto a su asociación a biomarcador, aunque la expresión de PDL1 se ha asociado en distintos tumores al beneficio de los ICIs, en ninguno de los ensayos en cáncer de nasofaringe se demostró un beneficio diferencial ligado a la expresión de PDL1.

A continuación, en el presente informe, se discuten los aspectos referentes a tislelizumab (Tevimbra™). En cuanto a toripalimab, el estudio JUPITER-02 (7) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 289 pacientes; demostró un beneficio significativo en términos de SLP (21,4 meses frente a 8,2 meses; HR = 0,52, IC 0,37-0,72,  $p < 0,0001$ ), objetivo principal del estudio. Los datos de SG en el análisis final también demostraron beneficio con una mediana de SG no alcanzada en la rama de toripalimab frente a 33,7 meses en la rama estándar (HR 0.63;  $p = 0,0083$ ). Con estos datos, toripalimab en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea de tratamiento de carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico no candidatos a tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia, fue aprobado por la FDA en noviembre de 2023 y por la EMA en julio de 2024 (magnitud de beneficio de 4 según la escala de beneficio clínico de ESMO). Camrelizumab fue testado en un ensayo fase III muy similar (9): randomizado, doble ciego en combinación con cisplatino-gemcitabina frente a la quimioterapia sola. El objetivo principal fue igualmente SLP por revisor externo. Con 263 pacientes incluidos, el objetivo fue alcanzando con una mediana de SLP de 9,7 meses en la rama experimental frente a 6,9 meses en la rama control, HR de 0,54 (IC 95% 0,39–0,76;  $p = 0,0002$ ). Este estudio fue llevado a cabo en China y, a día de hoy, no cuenta con autorización dentro de la Unión Europea.

Con los resultados de estos estudios, las guías clínicas internacionales actualizadas recomiendan como opción preferente la combinación de cisplatino-gemcitabina-ICI en primera línea del cáncer de nasofaringe recurrente o metastásico (5,10).

## 5. EFICACIA

### Métodos

Tislelizumab fue evaluado en el ensayo fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, comparado con placebo, RATIONALE-309 (8). El estudio fue diseñado para comparar (Figura 1):

- Tislelizumab 200 mgr ev día 1 junto con cisplatino 80 mgr/m<sup>2</sup> ev día 1 y gemcitabina 1000 mgr/m<sup>2</sup> ev días 1 y 8 cada 3 semanas.
- Placebo 200 mgr ev día 1 junto con cisplatino 80 mgr/m<sup>2</sup> ev día 1 y gemcitabina 1000 mgr/m<sup>2</sup> ev días 1 y 8 cada 3 semanas.

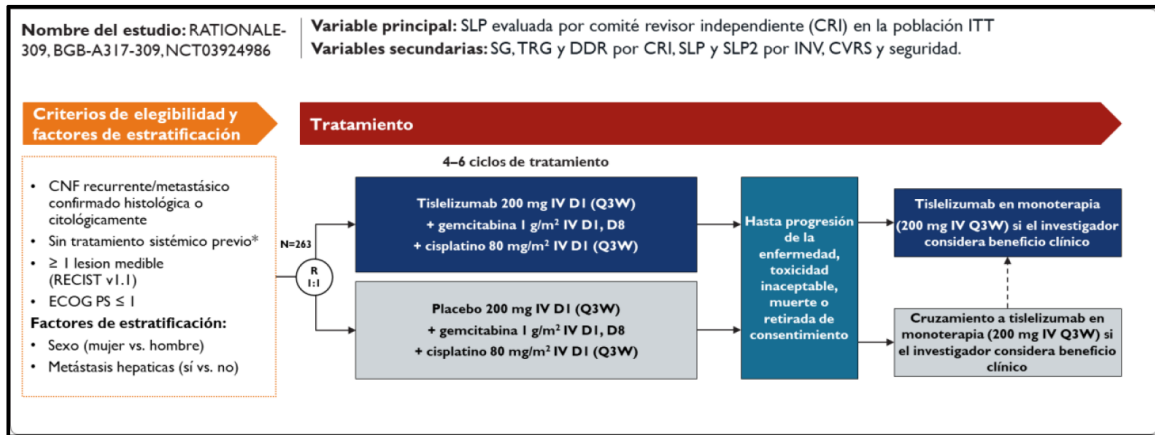


Figura 1: diseño del estudio RATIONALE-309

Los factores de estratificación fueron el sexo (hombre vs mujer) y la presencia de metástasis hepáticas (sí vs no). El tratamiento con quimioterapia se mantuvo hasta un total de 4-6 ciclos y tislelizumab/placebo hasta progresión, toxicidad o retirada de consentimiento. En el momento de la progresión, se permitió el cruzamiento a tislelizumab de los pacientes en la rama de placebo y la continuación de tislelizumab en los pacientes de la rama experimental si se cumplían los criterios de pseudoprogresión.

El ensayo fue llevado a cabo íntegramente en Asia. Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años que no habían recibido tratamiento previo para el carcinoma de nasofaringe recurrente/metastásico. Si el paciente había recibido anteriormente quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, radioterapia o quimiorradioterapia con intención curativa para la enfermedad no metastásica, se requirió un intervalo sin tratamiento de al menos 6 meses. El estudio excluyó a los pacientes con recurrencia local apta para cirugía curativa

o radioterapia, y a los pacientes que hubieran recibido tratamientos previos dirigidos a PD-1 o PD-L1.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por comité revisor independiente (CRI) según los criterios RECIST v1.1 en la población por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias incluyeron la SG, la SLP evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DdR) evaluada por CRI, la SLP2, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la seguridad.

Se realizó determinación del biomarcador PDL1 mediante inmunohistoquímica realizada con anticuerpo SP263 y se analizó según el porcentaje de tinción de células tumorales (score TPS). Además, se determinó el nivel de DNA de VEB en plasma y se realizó un análisis de perfil genómico.

Se calculó un tamaño muestral de 256 pacientes para que, con un total de 181 eventos, se demostrara un beneficio en términos de HR de 0,65 con una potencia del 82% y un nivel de significación de 0,025. Se planificó un análisis interino con 127 eventos y un análisis de SG preespecificado si el objetivo principal de SLP se cumplía. Todos los objetivos de eficacia se analizaron en población por intención de tratar.

### ***Pacientes***

Se incluyeron 263 pacientes entre abril de 2019 y septiembre de 2020. Todos los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento y representan tanto la población ITT como la población de seguridad. Los grupos estuvieron bien balanceados. La mediana de edad fue de 50 años y la mayoría de pacientes fueron hombres (94.3%); el 33% presentaron enfermedad metastásica de debut. El 73% de los tumores correspondían a histología de carcinoma indiferenciado no queratinizante (Tabla 1).

**Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics (ITT population)**

	Tislelizumab-chemotherapy (n = 131)	Placebo-chemotherapy (n = 132)
Median age, years (range)	50.0 (26-74)	50.0 (23-73)
Patients aged <65 years, n (%)	121 (92.4)	120 (90.9)
Sex, n (%)		
Male	103 (78.6)	103 (78.0)
Female	28 (21.4)	29 (22.0)
Race, n (%)		
Asian	131 (100.0)	132 (100.0)
Region, n (%)		
China	122 (93.1)	126 (95.5)
Thailand	5 (3.8)	1 (0.8)
Taiwan, China	4 (3.1)	5 (3.8)
ECOG performance status, n (%)		
0	51 (38.9)	46 (34.8)
1	80 (61.1)	86 (65.2)
Smoking status, n (%)		
Never	74 (56.5)	66 (50.0)
Current	6 (4.6)	6 (4.5)
Former	51 (38.9)	60 (45.5)
Histology, n (%)		
Undifferentiated non-keratinized	97 (74.0)	95 (72.0)
Differentiated non-keratinized	17 (13.0)	18 (13.6)
Keratinized squamous cancer	9 (6.9)	8 (6.1)
Unclassified	8 (6.1)	11 (8.3)
Location of metastases, n (%)		
Bone	59 (45.0)	58 (43.9)
Liver	56 (42.7)	57 (43.2)
Lung	59 (45.0)	62 (47.0)
Brain	3 (2.3)	3 (2.3)
Lymph nodes	82 (62.6)	69 (52.3)
Other	14 (10.7)	14 (10.6)
Current disease stage, n (%)		
Local recurrent	5 (3.8)	8 (6.1)
Metastatic	126 (96.2)	124 (93.9)
Primary	46 (35.1)	40 (30.3)
Recurrent	80 (61.1)	84 (63.6)
Baseline plasma EBV DNA level, n (%)		
<500 IU/mL	26 (19.8)	37 (28.0)
≥500 IU/mL	105 (80.2)	95 (72.0)
TC PD-L1 expression, n (%)		
<10%	42 (32.1)	35 (26.5)
≥10%	81 (61.8)	84 (63.6)
Not evaluable	8 (6.1)	13 (9.8)
Patients with any prior anticancer drug therapy, n (%) <sup>a</sup>	83 (63.4)	88 (66.7)
Adjuvant	36 (43.4)	32 (36.4)
Neoadjuvant	55 (66.3)	59 (67.0)
Concurrent with radiotherapy	61 (73.5)	67 (76.1)
Other	6 (7.2)	4 (4.5)

Tabla 1: características de los pacientes

El primer análisis interino se realizó el 26 de marzo de 2021 con seguimiento de 10,1 meses. El análisis final se realizó con un seguimiento de 33,25 meses el 8 de diciembre de 2023. La mediana de duración de tratamiento de tislelizumab fue de 35,9 semanas y la mediana de ciclos administrados de 11.

## Resultados

En el primer análisis interino pre-planificado se alcanzó el objetivo principal del estudio, **SLP medida por comité independiente**, con una mediana de 9,2 meses versus 7,4 meses para las ramas de tislelizumab y placebo respectivamente (hazard ratio [HR] 0,52; IC 95% 0,38-0,73;  $p < 0,0001$ ), Figura 2. La SLP medida por investigador fue consistente con la evaluación independiente, 9,8 versus 7,6 meses (HR 0.54 IC 95% 0,38-0,76). En el análisis por subgrupos no se identificó ningún subgrupo con beneficio diferencial (Figura 3) incluyendo PDL1 (nivel de corte de 1 y de 10) o nivel de DNA de VEB (nivel de corte de 500 UI/mL). Únicamente el subgrupo de pacientes mayores de 65 años parece tener una falta de beneficio, pero este resultado ha de ser interpretado con cautela debido a el escaso número de pacientes incluidos (10 en la rama experimental y 12 en la estándar).

**A** IRC-assessed PFS (interim analysis)

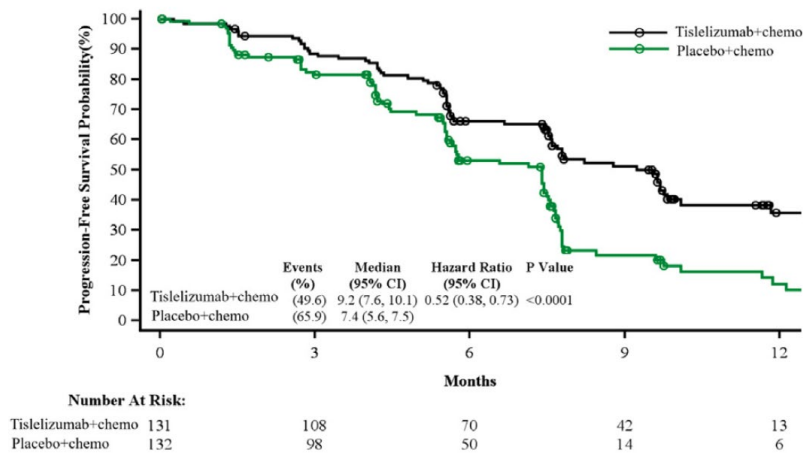


Figura 2: SLP medida por comité independiente en ITT en el primer análisis interino

## D Treatment effects on PFS, according to subgroup (updated analysis)

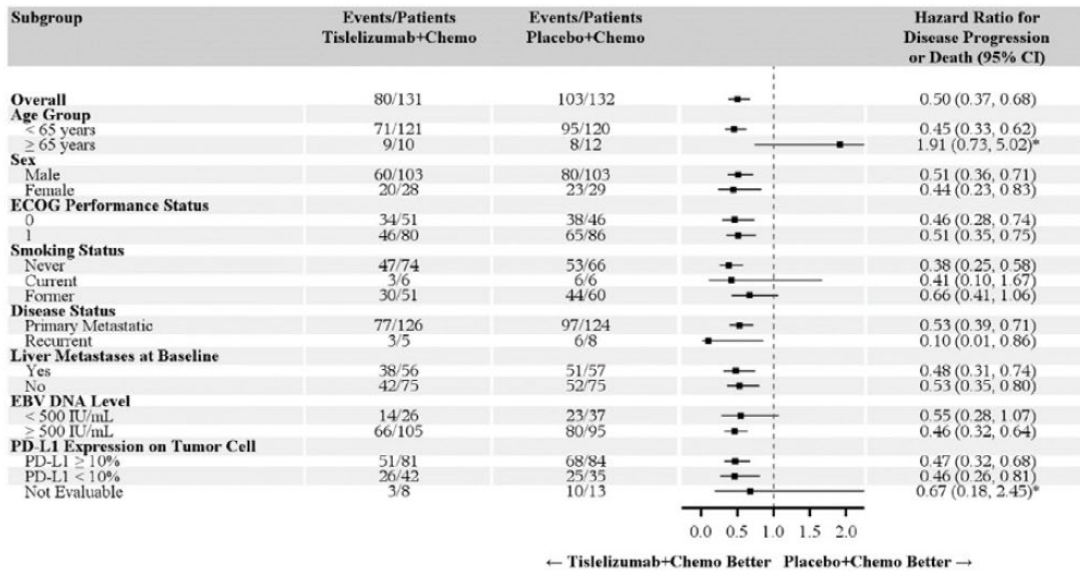
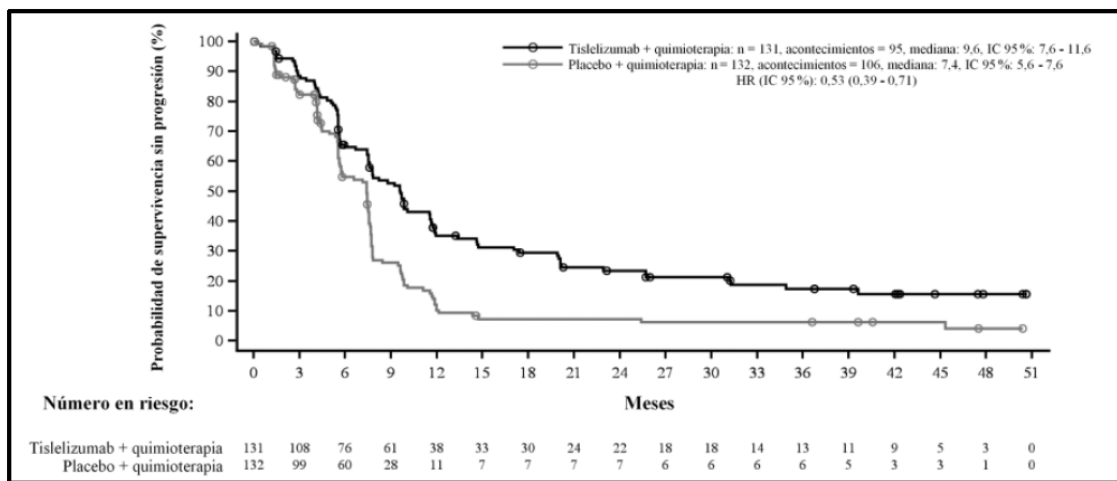


Figura 3: análisis por subgrupos de PFS medida por comité independiente en ITT en el análisis final

Con un seguimiento mayor (3 años), la tasa de pacientes libres de progresión a 12 y 24 meses fue para la rama de tislelizumab de 35% y 23,5% frente a la rama de placebo en que fue del 10% y 7,3% (Figura 4) y las medianas de SLP de 9,6 meses en el grupo de tislelizumab frente a 7,4 meses en el grupo de placebo, con un HR de 0,50 (IC95% 0,37-0,68;  $p < 0,0001$ ).



Fecha de corte: 8 de diciembre de 2023; Abreviaturas: HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confianza. Referencia: Ficha técnica Tevimbra® (33).

Figura 4: seguimiento a 3 años de SLP

En cuanto a la **tasa de respuestas (TRO)**, que también fue medida en el análisis primario por comité independiente, fue mayor en la rama de tislelizumab (69,5%; IC 95%: 60,8, 77,2) que en la de placebo (55,3%; IC 95% :46,4, 64,0). La **duración de la respuesta** fue mayor en la rama de tislelizumab que en la de placebo: 8,5 (IC 95% 6,5-no alcanzado) versus 6,1 meses (IC 95% 4,7,-6,2). Estos resultados fueron consistentes al ser evaluados por investigador (Tabla 2).

<b>Table 2. IRC-assessed tumor response per RECIST v1.1 (ITT population; interim analysis)</b>		
	Tislelizumab-chemotherapy (n = 131)	Placebo-chemotherapy (n = 132)
Best overall response, n (%)		
Confirmed complete response	21 (16.0)	9 (6.8)
Confirmed partial response	70 (53.4)	64 (48.5)
Stable disease	19 (14.5)	34 (25.8)
Non-complete response/non-progressive disease	7 (5.3)	5 (3.8)
Progressive disease	4 (3.1)	14 (10.6)
Could not be determined	10 (7.6)	6 (4.5)
Objective response rate, n (%)		
95% CI	60.8, 77.2	46.4, 64.0
Odds ratio (95% CI)	1.85 (1.11, 3.07)	
Difference, % (95% CI)	14.2 (2.7, 25.8)	
Disease control rate, n (%)		
95% CI	82.7, 94.0	77.6, 90.5
Clinical benefit rate, n (%) <sup>a</sup>		
95% CI	68.9, 84.0	55.6, 72.5
Duration of response (months)		
Median (95% CI)	8.5 (6.5, N/E)	6.1 (4.7, 6.2)

Tabla 2: TRO medida por comité independiente en el primer análisis interino

La **PFS2** medida desde la randomización hasta la segunda progresión incluye el tratamiento recibido tras la primera progresión. El 49,2% de los pacientes en la rama de placebo recibieron tislelizumab a la progresión (Tabla 3). La PFS2 fue favorable para la rama de tislelizumab versus placebo (HR 0,39; IC 95% 0,24-0,63) con una mediana no alcanzada para tislelizumab versus 16,6 meses para placebo (Figura 5).

	Tislelizumab- chemotherapy (n=131)	Placebo- chemotherapy (n=132)
Patients with second-line treatment, n	52	93
Crossover to tislelizumab, n (%)	0	65 (69.9)
Therapy including PD-1 inhibitors, n (%)	11 (21.2)	11 (11.8)
Others, n (%)	41 (78.8)	17 (18.3)

Tabla 3: tratamiento tras la PFS en población ITT

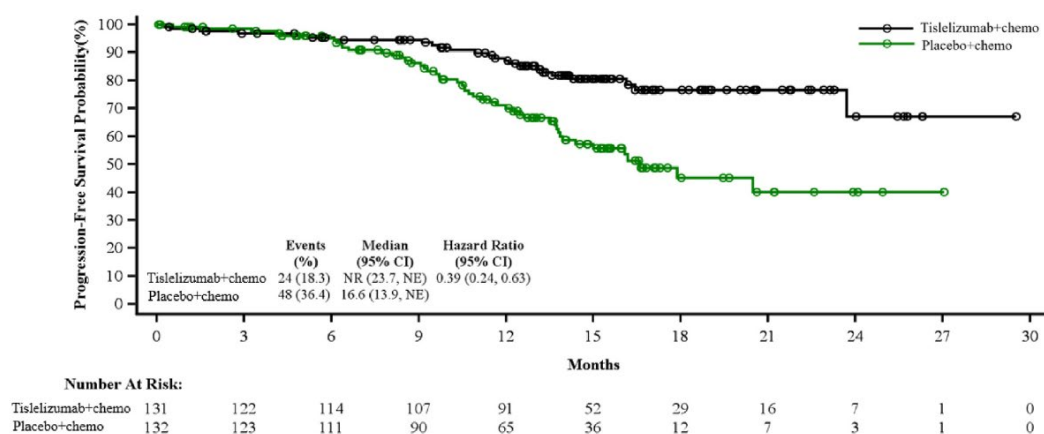


Figura 5: PFS2 medida por investigador

En el análisis interino los resultados de **SG** no eran maduros debido al corto seguimiento del estudio. En el análisis actualizado a 3 años, se observó una mediana de SG de 45,3 meses [IC 95%: 33,4-No estimable] para la rama de tislelizumab comparado con 31,8 meses [IC 95%: 25 – NE] para la rama de placebo; HR 0,73 (IC 95%: 0,51-1,05) (Figura 6). El cruzamiento tras la progresión desde la rama de placebo a tislelizumab pudo tener un impacto en los resultados de la rama estándar. De hecho, así se sugiere en el análisis de sensibilidad realizado para testar este impacto (*Rank-Preserving Structural Failure Time Model [RPSFTM]* y método *two-stage*).

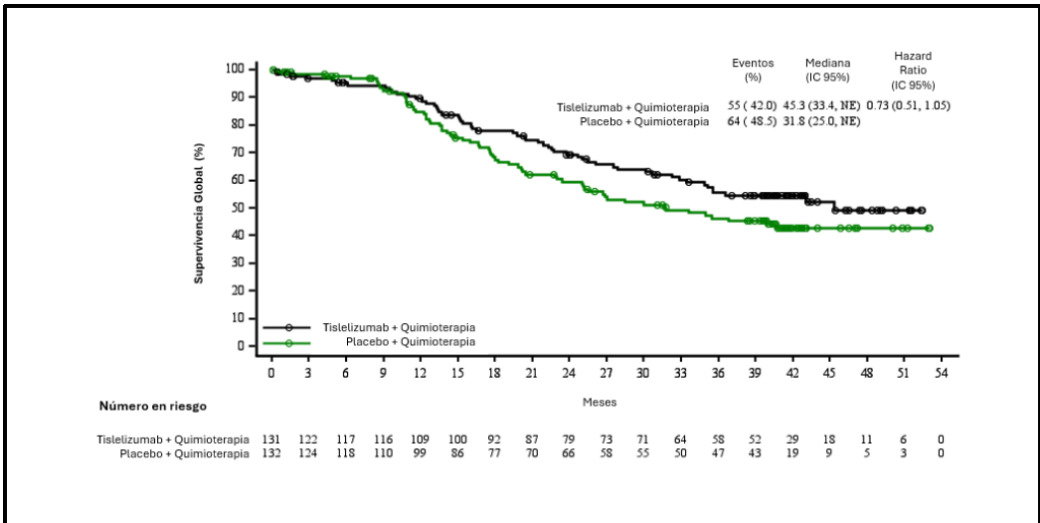


Figura 6: SG en análisis actualizado a 3 años

### **Calidad de vida**

El ensayo RATIONALE 309 incluyó evaluación de calidad de vida según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Los resultados fueron similares entre las dos ramas.

En el cuestionario EORTC QLQ-C30, los resultados mostraron mejoras en las puntuaciones de estado de salud y calidad de vida en ambos grupos de tratamiento, con una mejora de mayor magnitud en los pacientes tratados con tislelizumab + QT comparado con QT (ciclo 4 (-1,92 [ IC 95%: -6,70 – 2,87]) o ciclo 8 (-0,48 [IC 95%: -5,49 – 4,52]). En el dominio del funcionamiento físico, los pacientes de ambos brazos experimentaron un descenso en las puntuaciones, sin que las variaciones fueran significativas desde una perspectiva estadística. Del mismo modo, en el dominio de fatiga los resultados tampoco mostraron cambios estadísticamente significativos.

Respecto al cuestionario QLQ-H&N35, los resultados mostraron que los síntomas generales mejoraron en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con tislelizumab + QT experimentaron una mayor reducción en los síntomas generales durante el tratamiento, si bien las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas desde el inicio hasta el ciclo 4 (0.35 [95% CI: -0.95, 1.65]) o ciclo 8 (-0.28 [95% CI: -1.81, 1.24]). En el caso del dolor, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ciclo 8 a favor del tratamiento con tislelizumab + QT (-2,37 [IC 95%: -4,21- -0,53]).

## **Comentarios**

El ensayo se presenta con un diseño adecuado (fase 3, randomizado, multicéntrico, doble ciego) en el que la rama comparadora es el estándar en el momento del diseño (combinación de cisplatino-gemcitabina). Sin embargo, se han desarrollado de forma paralela otros 2 ensayos de características similares que testan otros fármacos anti-PD1. No existe comparación directa entre los distintos fármacos anti-PD1. Los criterios de inclusión y exclusión se consideran adecuados y la situación clínica en la que se evalúa el fármaco es un área con necesidad de mejora. Los objetivos del ensayo también son adecuados e incluye evaluación de calidad de vida. Los grupos tras la randomización resultan bien balanceados. El ensayo ha sido llevado a cabo íntegramente en Asia, se incluyen pacientes de hasta 75 años y mayoritariamente con carcinoma indiferenciado no queratinizante. Estas características pueden aportar incertidumbre en términos de validez externa. Se alcanza el objetivo principal del estudio (SLP medida por comité independiente) con un resultado estadísticamente significativo y clínicamente relevante.

## **6. SEGURIDAD**

Todos los pacientes randomizados fueron incluidos en el análisis de seguridad. Los resultados principales de seguridad provienen del análisis actualizado a 3 años, con una mediana de seguimiento de 27,5 meses (Tabla 4). La mediana de exposición a tislelizumab fue de 10,51 meses y la mediana de exposición a la QT fue de 4,14 meses en ambos brazos de tratamiento.

Todos los pacientes en la rama de tislelizumab y el 99% de los de la rama placebo presentaron al menos un evento adverso (AE) relacionado con el tratamiento (treatment-emergent adverse event; TEAE). La incidencia de EAs de grado  $\geq 3$  fueron similares en ambos brazos: 85,0% en tislelizumab+QT frente a 85,4% en placebo+QT. Los más comunes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron: anemia (30,8% vs 33,1%), descenso de leucocitos (30,1% vs 39,2%), descenso de neutrófilos (29,3% vs 37,7%), trombocitopenia/descenso de plaquetas (20,3% vs 25,4%), descenso de linfocitos (10,5% vs 13,8%) e hipopotasemia (5,3% vs 6,2%).

Los TEAEs graves también fueron similares entre ambos brazos: 35,3% en el brazo de tislelizumab+QT y 35,4% en el brazo control. Los más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: descenso de plaquetas (6,8% vs 10,8%), sepsis (3,0% vs 0%), anemia (2,3% vs 3,8%), descenso de

neutrófilos (2,3% vs 3,1%), descenso de leucocitos (2,3% vs 3,8%) y neumonía (1,5% vs 3,1%).

Los TEAEs más frecuentes en cualquier grado (ratio de incidencia > 30%) incluyeron: anemia (87,2% en tislelizumab + QT vs. 90,8% en QT), disminución del recuento de neutrófilos (61,7% vs. 59,2%), disminución del recuento de glóbulos blancos (61,7% vs. 63,1%), náuseas (58,6% vs. 72,3%), disminución del recuento de plaquetas (54,1% vs. 61,5%), disminución del apetito (48,1% vs. 50,0%), tos/tos productiva (37,3% vs. 17,7%), estreñimiento (34,6% vs. 46,2%), hiponatremia (30,8% vs. 28,5%) e hipotiroidismo (30,8% vs. 15,4%). El hipotiroidismo fue el TEAE que se consideró significativamente más frecuente con tislelizumab + QT en comparación con placebo + QT y con tislelizumab monoterapia.

En cuanto a las discontinuaciones permanentes de tratamiento por TEAEs, fueron algo superiores en el brazo de tislelizumab + QT (16,5%) en comparación con la QT (10,8%).

En general, el perfil de seguridad de tislelizumab + QT fue consistente con el conocido de cada componente por separado para la quimioterapia (principalmente toxicidad hematológica) y para tislelizumab (principalmente TEAEs inmunomediados).

**Table 3. Summary of TEAEs (safety population; interim analysis)**

n (%)	Tislelizumab-chemotherapy (n = 131)	Placebo-chemotherapy (n = 132)
Patients with at least one TEAE	131 (100.0)	131 (99.2)
Related to any component of study treatment	131 (100.0)	131 (99.2)
Related to tislelizumab/placebo	98 (74.8)	94 (71.2)
Related to any component of chemotherapy	131 (100.0)	131 (99.2)
≥ Grade 3 TEAE	106 (80.9)	108 (81.8)
Related to any component of study treatment	100 (76.3)	108 (81.8)
Related to tislelizumab/placebo	29 (22.1)	31 (23.5)
Related to any component of chemotherapy	100 (76.3)	108 (81.8)
Serious TEAE	36 (27.5)	44 (33.3)
≥ Grade 3 serious TEAE	30 (22.9)	35 (26.5)
Related to any component of study treatment	28 (21.4)	38 (28.8)
Related to tislelizumab/placebo	10 (7.6)	16 (12.1)
Related to any component of chemotherapy	25 (19.1)	36 (27.3)
TEAE leading to death	5 (3.8)	2 (1.5)
Related to any component of study treatment	2 (1.5)	2 (1.5)
Related to tislelizumab/placebo	1 (0.8)	1 (0.8)
Related to any component of chemotherapy	2 (1.5)	2 (1.5)
TEAE leading to permanent discontinuation of all treatments <sup>a</sup>	2 (1.5)	3 (2.3)
TEAE leading to permanent discontinuation of any component of study treatment	17 (13.0)	12 (9.1)
Leading to permanent discontinuation of tislelizumab/placebo	7 (5.3)	5 (3.8)
Leading to discontinuation of any chemotherapy	12 (9.2)	10 (7.6)
Leading to permanent discontinuation of gemcitabine	12 (9.2)	10 (7.6)
Leading to permanent discontinuation of cisplatin	10 (7.6)	9 (6.8)
TEAE leading to treatment modification <sup>b,c</sup> of any component of study treatment	87 (66.4)	94 (71.2)
Leading to treatment modification <sup>b</sup> of tislelizumab/placebo	55 (42.0)	53 (40.2)
Leading to treatment modification <sup>c</sup> of any chemotherapy	83 (63.4)	90 (68.2)
Leading to treatment modification <sup>c</sup> of gemcitabine	79 (60.3)	84 (63.6)
Leading to treatment modification <sup>c</sup> of cisplatin	71 (54.2)	78 (59.1)
Infusion-related reaction	6 (4.6)	6 (4.5)
Immune-mediated TEAE	24 (18.3)	N/A
≥ Grade 3	3 (2.3)	N/A

Data cutoff: March 26, 2021. N/A, non-applicable; TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup>This category included patients who discontinued tislelizumab or placebo, cisplatin, and gemcitabine because of an adverse event.

<sup>b</sup>Treatment modification of tislelizumab/placebo included dose delay, infusion interruption, and infusion rate decrease.

<sup>c</sup>Treatment modification of gemcitabine/cisplatin included dose reduction, infusion interruption, dose delay, and infusion rate decrease.

Tabla 4: eventos adversos relacionados con el tratamiento

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

El ensayo clínico RATIONALE 309 alcanza su objetivo principal, SLP medida por comité independiente (9,2 meses frente a 7,4 meses; HR 0,52; IC 95% 0,38-0,73; p < 0,0001) en el análisis interino preespecificado. Esta diferencia se mantiene en el seguimiento a largo plazo y los pacientes sin progresión a 12 y 24 meses fueron para la rama de tislelizumab del 35% y 23,5% frente a la rama de placebo en que fueron del 10% y 7,3%. Estas diferencias se consideran clínicamente relevantes. Los datos de SG en el análisis final muestran una diferencia 45,3 meses (IC 95%: 33,4-No estimable) versus 31,8 meses (IC 95%: 25 – NE) para las ramas de tislelizumab y placebo respectivamente (HR 0,73; IC

95%: 0,51-1,05), que no alcanza la significación estadística en un contexto de entrecruzamiento de brazos del 49,2%. Pese a ello, la diferencia observada se considera clínicamente relevante.

El resto de objetivos secundarios (TRO, duración de la respuesta, SLP2, SLP medida por investigador) también favorecieron a la rama de tislelizumab. El estudio cuenta con evaluación de calidad de vida mediante cuestionarios validados. No se demuestra menoscabo de la calidad de vida con la adición de tislelizumab.

Con estos datos, tislelizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea de tratamiento de carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico, no candidato a tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia, fue aprobado por la EMA en julio de 2025. Le ha sido otorgada una magnitud de beneficio de 2 según la escala de beneficio clínico de ESMO.

## **8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

El ensayo RATIONALE 309 evalúa la adición de tislelizumab a quimioterapia en el cáncer de nasofaringe recurrente o metastásico no subsidiario de tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia. Se trata de una patología poco frecuente en la que el tratamiento estándar (cisplatino-gemcitabina) aporta un beneficio limitado con una SLP de 7 meses, una tasa de respuestas objetivas del 64% y una mediana de SG de 22 meses (6). Por tanto, se plantea en un escenario de necesidad terapéutica no cubierta. El ensayo cumple su objetivo principal, que es SLP medida por comité independiente, con una mediana de 9,2 meses versus 7,4 meses para las ramas de tislelizumab y placebo respectivamente (HR 0,52; IC 95% 0,38-0,73;  $p < 0,0001$ ). En cuanto a los objetivos secundarios, también favorecieron a la rama de tislelizumab. La TRO medida por comité independiente, fue de 69,5% vs 55,3%. La duración de la respuesta de 8,5 versus 6,1 meses. La SLP2 fue de mediana no alcanzada versus 16,6 meses (HR 0,39; IC 95% 0,24-0,63). Respecto a la SG, hay que tener en cuenta que un 49,2% de los pacientes en la rama de placebo recibieron tislelizumab a la progresión. Con este condicionante, en el análisis actualizado a 3 años se demuestra una diferencia de 45,3 versus 31,8 meses en la mediana de SG, si bien no alcanza la significación estadística.

En este contexto, existen otros dos ensayos que testan fármacos anti-PD1 junto con quimioterapia frente a quimioterapia sola: toripalimab (7) y camrelizumab (9). Los resultados de todos ellos son positivos para el mismo objetivo principal (SLP medida por

comité independiente), lo que alinea la evidencia de que añadir un ICI a la quimioterapia estándar aporta beneficio a estos pacientes. En este sentido, se han publicado metanálisis que corroboran el beneficio de añadir un fármaco anti-PD1 en primera línea del carcinoma de nasofaringe (11). Sin embargo, no existen estudios comparativos que nos hagan poder priorizar un ICI frente a otro.

Toripalimab fue testado en el estudio JUPITER-02 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, demostró un beneficio significativo en términos de SLP (21,4 meses frente a 8,2 meses; HR = 0,52, IC 0,37-0,72,  $p < 0,0001$ ), objetivo principal del estudio. Los datos de SG en el análisis final también demostraron beneficio con una mediana de SG no alcanzada en la rama de toripalimab frente a 33,7 meses en la rama estándar (HR 0.63;  $p = 0,0083$ ). Camrelizumab fue testado en un ensayo fase III randomizado, doble ciego en combinación con cisplatino-gemcitabina frente a la quimioterapia sola. El objetivo principal fue igualmente SLP por revisor externo. El objetivo fue alcanzando con una mediana de SLP de 9,7 meses en la rama experimental frente a 6,9 meses en la rama control, HR de 0,54 (IC 95% 0,39–0,76;  $p = 0,0002$ ). Camrelizumab no ha sido comercializado en Europa, por lo que no se considera formalmente un comparador de tislelizumab a fecha de la elaboración de este informe.

Tanto en el ensayo RATIONALE 309 como en el JUPITER-02 se ha realizado subanálisis de aquellos pacientes que expresaban el PDL1 sin encontrarse diferencias en el beneficio según este biomarcador. El análisis del beneficio por subgrupos del ensayo RATIONALE 309 es consistente en todos los subgrupos analizados. En el ensayo RATIONALE 309 y en el ensayo JUPITER-02 el porcentaje de pacientes con tumores queratinizantes y mayores de 65 años está infrarrepresentado, lo que es consecuencia de que la población incluida en ambos ensayos es 100% asiática y que como criterio de inclusión se estableció en ambos el corte de edad de 75 años. Esto podría condicionar incertidumbre en la extrapolación de los resultados a la población occidental, pero a día de hoy las recomendaciones y guías clínicas no plantean un manejo diferencial de los pacientes con tumores queratinizantes/no queratinizantes (4,5).

El ensayo JUPITER-02 es el único que alcanza beneficio en términos de SG (mediana no alcanzada en la rama de toripalimab frente a 33,7 meses en la rama estándar; HR 0.63;  $p = 0,0083$ ). Sin embargo, pese a no alcanzar la significación estadística, la diferencia en SG del ensayo RATIONALE 309 es de 13 meses con una reducción del riesgo de muerte del 27% (45,3 meses [IC 95%: 33,4-No estimable] para la rama de tislelizumab

comparado con 31,8 meses [IC 95%: 25 – NE] para la rama de placebo; HR 0,73 [IC 95%: 0,51-1,05) en un contexto de entrecruzamiento previsto por protocolo que fue del 49,2%.

Por tanto, tislelizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina constituye una opción terapéutica válida en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico no subsidiarios de tratamiento radical con cirugía o radioterapia.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=503>
2. Cancer Today [Internet]. [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO classification of Head and neck Tumors 2017. 2017. 133–145 p.
4. Rueda Domínguez A, Cirauqui B, García Castaño A, Alvarez Cabellos R, Carral Maseda A, Castelo Fernández B, et al. SEOM-TTCC clinical guideline in nasopharynx cancer (2021). Clin Transl Oncol [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Nov 25];24(4):670–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35303267/>
5. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. Ann Oncol [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Nov 25];34(3):247–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36529446/>
6. Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2021 May 9];388(10054):1883–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567279/>
7. Mai HQ, Chen QY, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The

JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2025 Nov 25];330(20):1961–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38015220/>

8. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell [Internet]. 2023 Jun 12 [cited 2025 Nov 25];41(6):1061-1072.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37207654/>
9. Yang Y, Qu S, Li J, Hu C, Xu M, Li W, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Nov 25];22(8):1162–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174189/>
10. Head and Neck Cancers - Guidelines Detail [Internet]. [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>
11. Guven DC, Stephen B, Sahin TK, Cakir IY, Aksoy S. Immunotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 Jan 20];134(1):7–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37227161/>

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Honorarios como ponente: Astellas, Astra-Zeneca, BeOne, Lilly, Organon

Consultoría: MSD, Bristol

Promoción de formación: MSD, Merck