

1. TÍTULO

Informe SEOM de evaluación de tislelizumab (Tevimbra®) en combinación con etopósido y platino para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPM-EE).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Tislelizumab (Tevimbra®) está indicado en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPM-EE) (1).

La dosis recomendada es:

- 200 mg IV cada 3 semanas, o
- 400 mg IV cada 6 semanas,

en combinación con etopósido y cisplatino o carboplatino durante 4 ciclos, seguido de mantenimiento con tislelizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No requiere selección por biomarcador predictivo (PD-L1 no obligatorio).

La Comisión Europea concedió la autorización de comercialización el 2 de mayo de 2025 (2). El estudio RATIONALE-312 ha sido evaluado mediante la escala ESMO-MCBS obteniendo una puntuación de **2**, lo que corresponde a un beneficio clínico limitado-moderado. No consta aprobación específica por la FDA en CPM-EE.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Marzo 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con más de 1,8 millones de fallecimientos anuales, representando aproximadamente el 18–19% de la mortalidad oncológica global (1). En España, se estiman más de 34.000 nuevos diagnósticos anuales, con una mortalidad superior a 22.000 casos, situándose como la neoplasia maligna con mayor impacto en términos de mortalidad absoluta(2).

Desde el punto de vista histológico, el CP se clasifica en dos grandes subtipos: cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), que representa aproximadamente el 80–85% de los casos, y cáncer de pulmón microcítico (CPM), que supone el 15–20% restante (3). El CPM se caracteriza por una elevada tasa proliferativa, un índice mitótico alto, rápida duplicación tumoral, tendencia precoz a la diseminación metastásica y una marcada inestabilidad genómica asociada fundamentalmente a la pérdida funcional de TP53 y RB1 (4).

Aproximadamente el 60–70% de los pacientes con CPM se diagnostican en estadio extenso (CPM-EE), definido por la presencia de enfermedad metastásica o enfermedad intratorácica no abarcable en un único campo de radioterapia (5). Este estadio se asocia a una carga tumoral elevada, frecuente afectación hepática, ósea y cerebral, y una clínica sistémica significativa que condiciona deterioro funcional precoz. A diferencia del CPNM, el CPM carece de alteraciones genómicas “accionables” validadas en práctica clínica. Aunque estudios recientes han propuesto subclasificaciones moleculares basadas en la expresión diferencial de factores de transcripción (ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1), estas categorías aún no han demostrado impacto terapéutico diferencial en ensayos clínicos fase III (6).

En la práctica clínica actual, no existen biomarcadores que permitan seleccionar pacientes con mayor probabilidad de beneficio a inmunoterapia en CPM-EE. La expresión de PD-L1 no ha demostrado valor predictivo, y la carga mutacional tumoral (TMB), aunque elevada, no ha sido integrada en la práctica clínica (7).

Durante más de tres décadas, el estándar terapéutico del CPM-EE fue la combinación de etopósido y platino (cisplatino o carboplatino), con tasas de respuesta inicial elevadas (60–70%) pero con recaída prácticamente universal y una mediana de supervivencia global (SG) entre 9 y 11 meses (5).

La introducción de inmunoterapia anti-PD-L1 supuso el primer avance significativo en este escenario. Los ensayos fase III IMpower133 (atezolizumab + carboplatino-etopósido) y CASPIAN (durvalumab + platino-etopósido) demostraron una mejora estadísticamente significativa en SG, con una reducción del riesgo de muerte del 24–27% respectivamente y un incremento absoluto de aproximadamente 2–3 meses en la mediana de supervivencia (8,9). El análisis conjunto a cinco años de IMpower133 y del estudio de extensión IMbrella A mostró que alrededor del 12% de los pacientes tratados con atezolizumab más quimioterapia permanecían vivos a los 5 años, evidenciando una estabilización tardía de la curva de supervivencia (“plateau”) y la presencia de un subgrupo con beneficio sostenido en el tiempo. (10) Sin embargo, a pesar de estos avances, la realidad es que para la mayoría de los pacientes, el pronóstico sigue siendo desfavorable con mediana de SG aproximada de 12–13 meses con inmunoterapia y supervivencia a 2 años inferior al 25%. De hecho, a pesar de la incorporación de inmunoterapia en primera línea, la mayoría de los pacientes experimentan progresión precoz y la supervivencia a largo plazo continúa siendo limitada.

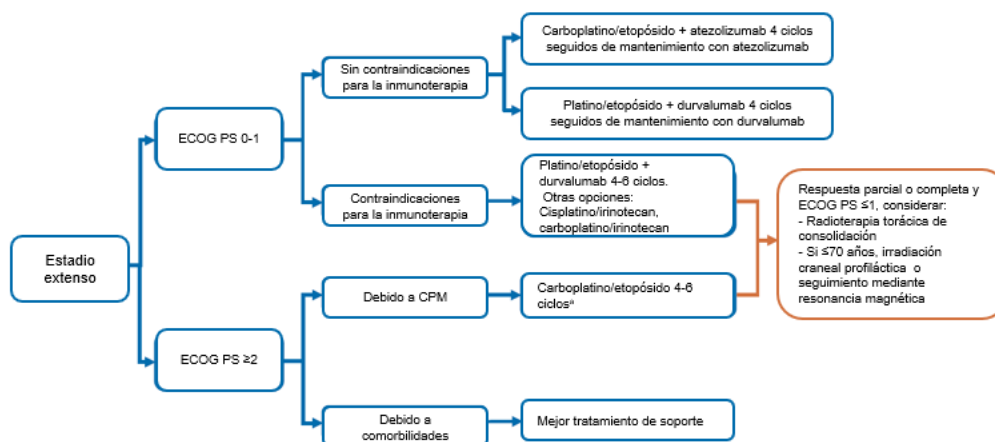
En pacientes con contraindicación para el uso de inmunoterapia, se recomienda como alternativa la administración de regímenes de quimioterapia (QT) basada en platino, concretamente la combinación de carboplatino o cisplatino con etopósido, durante 4 a 6 ciclos. Otras opciones terapéuticas incluyen la combinación de cisplatino o carboplatino con irinotecán (5).

En pacientes con CPM-EE y estado funcional desfavorable (ECOG PS ≥ 2), se recomienda individualizar el tratamiento en función de la causa del deterioro. Si el estado se atribuye a un empeoramiento por el propio tumor, se puede considerar la

administración de carboplatino con etopósido durante 4 a 6 ciclos; mientras que, si el estado se atribuye a comorbilidades no oncológicas, se recomiendan cuidados paliativos (5).

Por tanto, el beneficio clínico observado con inmunoterapia, aunque estadísticamente significativo, sigue siendo limitado, manteniéndose la necesidad de optimizar estrategias terapéuticas.(5)

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de primera línea del CPM-EE



a Considerar el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con ≥ 70 años.

Abreviaturas: CPM: cáncer de pulmón microcítico; CPM-EE: cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso; ECOG PS: estado funcional según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Referencia: adaptado de García-Campelo et al., 2023 (5).

Tislelizumab (Tevimbra®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G4 dirigido frente al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1). A diferencia de otros anticuerpos anti-PD-1, ha sido diseñado para minimizar la interacción con receptores Fc γ en macrófagos, reduciendo potencialmente la fagocitosis mediada por anticuerpos de linfocitos T activados (12). Este diseño pretende optimizar la activación antitumoral del sistema inmune.

El desarrollo clínico de tislelizumab ha demostrado actividad en múltiples tumores sólidos. En el contexto de CPM-EE, el estudio fase III RATIONALE-312 (NCT04005716) evaluó su combinación con etopósido y platino en primera línea (13).

Se administra por vía intravenosa a dosis de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, en combinación con etopósido y platino durante la fase de inducción, seguido de mantenimiento con tislelizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

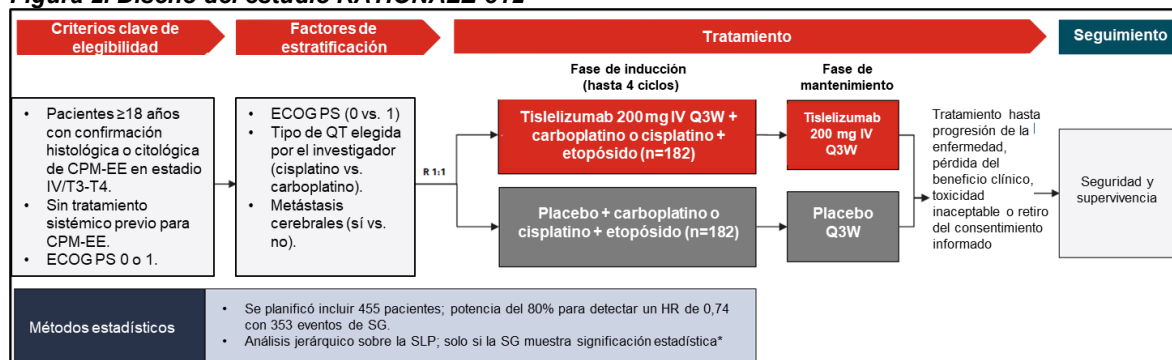
5. EFICACIA

El estudio RATIONALE-312 (NCT04005716) es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino frente a placebo más quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con CPM-EE. (13)

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico histológico o citológico confirmado de CPM-EE, no previamente tratados para enfermedad metastásica, con estado funcional ECOG 0–1 y enfermedad medible según criterios RECIST v1.1. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales tratadas y clínicamente estables. No se realizó selección de pacientes en función de biomarcadores predictivos como la expresión de PD-L1.

Entre marzo de 2020 y enero de 2022, un total de 457 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino ($n=227$) o placebo más etopósido y platino ($n=230$). El tratamiento de inducción consistió en cuatro ciclos de etopósido más cisplatino o carboplatino cada tres semanas, administrándose tislelizumab o placebo de forma concomitante. Posteriormente, los pacientes continuaron con tratamiento de mantenimiento con tislelizumab o placebo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Figura 2. Diseño del estudio RATIONALE-312



*P-valor $< 0,025$.

Abreviaturas: CPM-EE: cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso; ECOG PS: Estado funcional según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: *Hazard ratio*; IV: intravenoso; QT: quimioterapia; Q3W: cada 3 semanas, R: aleatorizado; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; vs.: *versus*.

Referencia: adaptado de Cheng et al., 2024 (13)

Las características basales de la población fueron equilibradas entre ambos brazos. La edad mediana fue de aproximadamente 62 años, con predominio de pacientes varones (alrededor del 80%). La mayoría de los pacientes presentaban ECOG 1 (85%) y enfermedad metastásica estadio IV. Aproximadamente el 79% recibió carboplatino como agente de platino en el tratamiento de inducción.

Tabla 1. Características basales de los pacientes (población ITT)

	Tislelizumab + QT (n=227)	Placebo + QT (n=230)
Edad (años), mediana (IQR)	63 (56-66)	62 (56-67)
<65 años	138 (61%)	149 (65%)
≥65 años	89 (39%)	81 (35%)
Sexo		
Hombres	186 (82%)	186 (81%)
Mujeres	41 (18%)	44 (19%)
ECOG PS		
0	35 (15%)	34 (15%)
1	192 (85%)	196 (85%)
Hábito tabáquico		
No fumador	53 (23%)	59 (26%)
Fumador	151 (67%)	135 (59%)
Ex-fumador	23 (10%)	36 (16%)
Estadio AJCC^{a,b}		
IIIA	4 (2%)	2 (1%)
IIIB	16 (7%)	27 (12%)
IV	207 (91%)	201 (87%)
Número de sitios metastásicos		
1	2 (<1%)	2 (<1%)
2	42 (19%)	64 (28%)
≥3	183 (81%)	164 (71%)
Metástasis hepática		
Sí	64 (28%)	59 (26%)
No	163 (72%)	171 (74%)
Metástasis cerebral		
Sí	1 (<1%)	4 (2%)
No	226 (>99%)	226 (98%)
LDH inicial		
≤ULN	114 (50%)	109 (47%)
>ULN	113 (50%)	121 (53%)
Elección de platino		
Carboplatino	180 (79%)	181 (79%)
Cisplatino	47 (21%)	49 (21%)

Nota: Los datos se presentan como n (%), salvo que se indique lo contrario.

^aLa inclusión en el estudio se definió como la fecha de aleatorización. ^bSegún el Manual de Estadificación del AJCC, Séptima Edición. ^cUn paciente podía presentar múltiples sitios metastásicos.

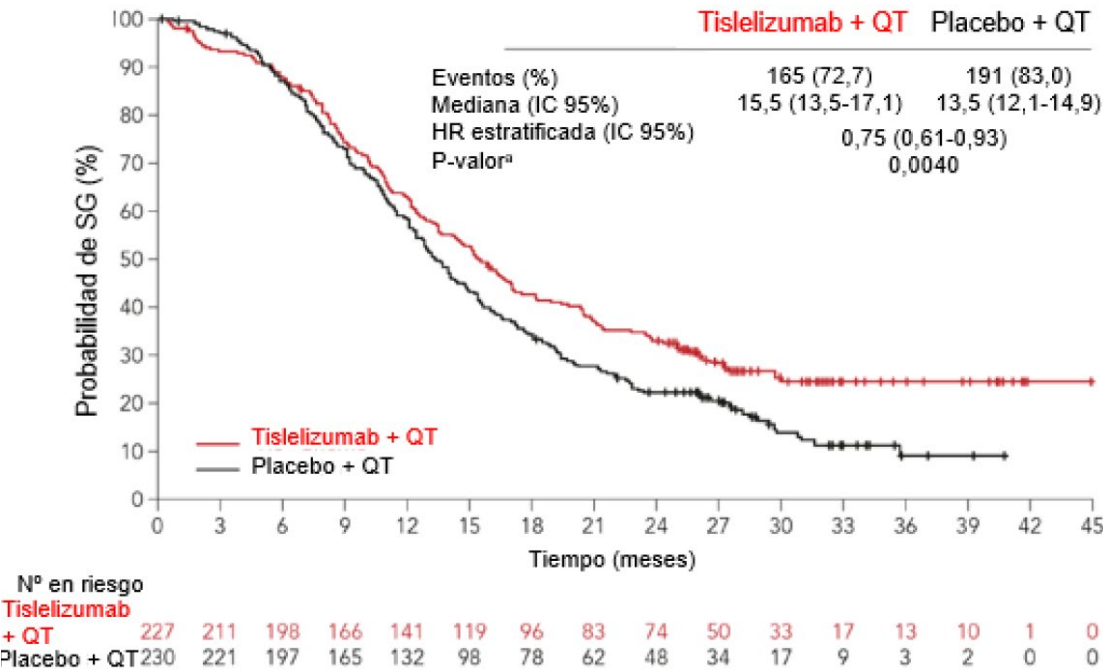
Abreviaturas: AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG PS: estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; IQR: Rango intercuartílico; ITT: Intención de tratar; LDH: Lactato deshidrogenasa; QT: Quimioterapia; ULN: Límite superior de la normalidad.

Referencia: adaptado de Cheng et al., 2024 (13)

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG). Entre los objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por investigador según RECIST v1.1, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta, la calidad de vida relacionada con la salud y la seguridad.

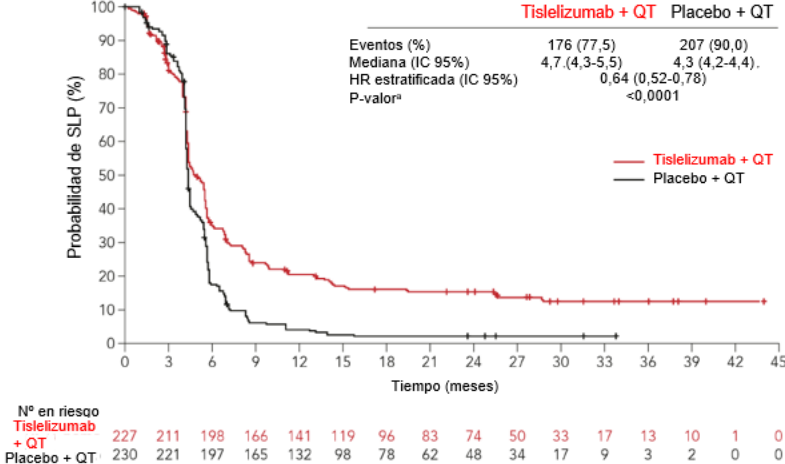
En el análisis final, el tratamiento con tislelizumab en combinación con quimioterapia demostró una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global, con una mediana de SG de 15,5 meses frente a 13,5 meses en el brazo control (HR 0,75; IC95% 0,61–0,93; p=0,004). El análisis de las curvas de Kaplan-Meier sugiere la presencia de un subgrupo de pacientes con beneficio prolongado, reflejado en la separación mantenida de las curvas de supervivencia. Asimismo, se observó una mejora en supervivencia libre de progresión, con una mediana de 4,7 meses frente a 4,3 meses (HR 0,64; IC95% 0,52–0,78; p<0,0001).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SG



Fecha de corte: 19 de abril de 2023 (análisis final).
a P-valor unidireccional obtenido mediante la prueba de log-rank estratificada; umbral de superioridad: 0,0211. Nota: Las HR y los IC del 95% para el análisis primario de la SG se estimaron utilizando un modelo de regresión de Cox estratificado, con el brazo de tratamiento como factor y estratificado según el valor real de los factores de estratificación.
Abreviaturas: HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SG: Supervivencia global. Referencia: adaptado de Cheng et al., 2024 (13).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP)

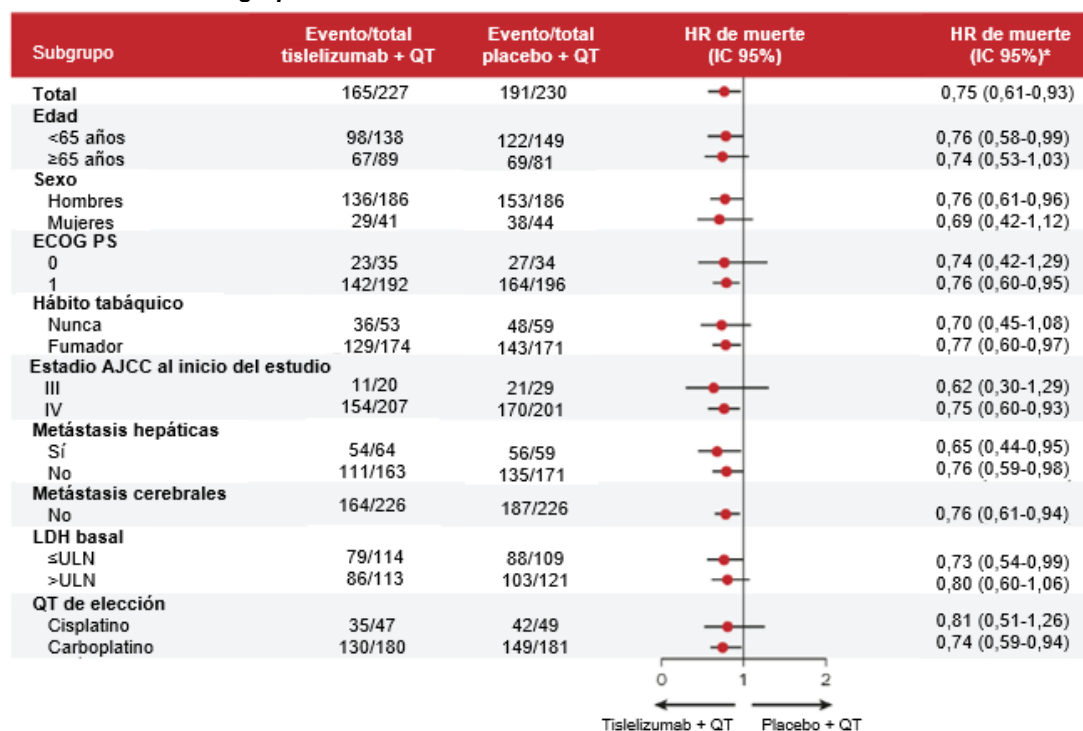


Fecha de corte: 19 de abril de 2023 (análisis final).
a P-valor unidireccional obtenido mediante la prueba de log-rank estratificada; umbral de superioridad: 0,0211. Nota: Las HR y los IC del 95% para el análisis primario de la SLP se estimaron utilizando un modelo de regresión de Cox estratificado, con el brazo de tratamiento como factor y estratificado según el valor real de los factores de estratificación.
Abreviaturas: HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SLP, supervivencia libre de progresión. Referencia: adaptado de Cheng et al., 2024 (13).

La tasa de respuesta objetiva fue del 68% en el brazo de tislelizumab frente al 62% en el brazo control, con una duración mediana de respuesta de 4,3 meses frente a 3,7 meses, respectivamente.

En los análisis por subgrupos preespecificados, el beneficio en supervivencia global fue consistente entre los distintos subgrupos analizados (edad, sexo, estado funcional ECOG, tipo de platino o presencia de metástasis), sin identificarse biomarcadores predictivos asociados a mayor eficacia.

Figura 5. Análisis de subgrupos de SG



Fecha de corte: 19 de abril de 2023 (análisis final).

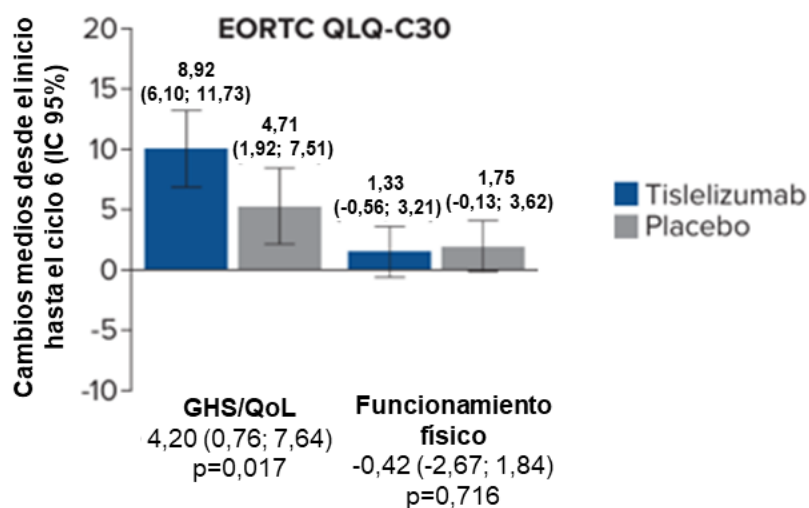
a Las HR y los IC del 95% para el análisis de subgrupos de la SG se estimaron utilizando un modelo de regresión de Cox no estratificado.

Abreviaturas: AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; ECOG PS: Estado funcional según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; LDH: lactato deshidrogenasa; QT: quimioterapia; SG: Supervivencia global; ULN: límite superior de normalidad.

Referencia: adaptado de Cheng et al., 2024 (13).

La calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13, mostró una mejoría significativa en la puntuación global de salud en el brazo tratado con tislelizumab, sin deterioro clínicamente relevante del funcionamiento físico.

Figura 6. Resultados del cuestionario EORTC QLQ-C30 desde el inicio hasta el ciclo 6



Fecha de corte: 19 de abril de 2023 (análisis final).

Nota: Las puntuaciones mayores indican una mejor CVRS o funcionamiento. Un cambio clínicamente significativo se definió como un cambio medio ≥ 5 puntos con respecto al valor inicial.

Abreviaturas: CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; GHS/QoL: estado de salud global/calidad de vida; IC: intervalo de confianza.

Referencia: adaptado de Cheng et al., 2025 (14).

Entre las principales limitaciones del estudio cabe destacar la ausencia de un comparador activo frente a inmunoterapia anti-PD-L1, como atezolizumab o durvalumab, que constituyen actualmente el estándar terapéutico en primera línea del CPM-EE. Este aspecto dificulta establecer comparaciones directas entre tislelizumab y las estrategias inmunoterapéuticas ya disponibles en la práctica clínica. No obstante, la EMA (European Medicines Agency) lo considera aceptable desde el punto de vista regulatorio dado que el reclutamiento comenzó en julio de 2019, antes de la aprobación de los inhibidores de PD-(L)1 en esta indicación. Otras limitaciones destacan la inclusión exclusiva de pacientes asiáticos (estudio realizado en China), una proporción relativamente baja de mujeres (18,6%) frente a otros estudios que tiene proporciones del 30-35%, una elevada proporción de pacientes nunca fumadores (24,5%) en comparación con los datos epidemiológicos occidentales, así como una muy baja prevalencia de metástasis cerebrales basales (1,1%) y una escasa representación de pacientes de edad avanzada ≥ 75 años (2,4%, 11 pacientes). (15)

La irradiación craneal profiláctica (PCI) estaba permitida durante el período de tratamiento de mantenimiento; sin embargo, solo 3 pacientes (1%) en el grupo de tislelizumab y 1 paciente (0,4%) en el grupo placebo recibieron PCI. Esto es coherente con la práctica clínica en China, donde los pacientes con CPCP-EE raramente reciben PCI durante el tratamiento de mantenimiento.

Aunque las características basales fueron comparables a las observadas en otros ensayos en CPM-EE, las posibles diferencias epidemiológicas y de práctica clínica entre regiones deben tenerse en cuenta al interpretar la validez externa de los resultados. (15)

6. SEGURIDAD

La evaluación de seguridad de RATIONALE-312 se realizó en la población de seguridad, definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. En total, se incluyeron 456 pacientes, de los cuales 227 recibieron

tislelizumab + quimioterapia y 229 placebo + quimioterapia. Esto representa el 100% de los pacientes aleatorizados en el brazo experimental y el 99,6% en el brazo control. Los datos de seguridad presentados por la EMA corresponden al análisis actualizado con fecha de corte de 29 de diciembre de 2023. (15)

En cuanto a la exposición al tratamiento, la mediana del número de ciclos recibidos fue de 6 ciclos en ambos brazos para tislelizumab/placebo. No obstante, el número medio de ciclos fue superior en el brazo experimental (12,7 frente a 7,3), lo que refleja una mayor permanencia en tratamiento con tislelizumab. Para la quimioterapia, la mediana de ciclos recibidos fue de 4 en ambos brazos, con una exposición a quimioterapia similar entre grupos. Asimismo, la mediana de duración de exposición a tislelizumab/placebo fue de 19,43 semanas frente a 19,14 semanas, respectivamente.

Tabla 2. Resumen de la exposición al tratamiento con quimioterapia (conjunto de análisis de seguridad)(15).

	Study 312		
	Tislelizumab + Chemotherapy (N = 227)	Placebo + Chemotherapy (N = 229)	Tislelizumab Combination Therapy in 1L Lung Cancer (N = 741)
Duration of Exposure (Months)			
Mean (SD)	2.77 (0.721)	2.80 (0.704)	5.64 (7.521)
Median	2.86	2.89	3.22
Q1, Q3	2.76, 3.06	2.76, 3.06	2.79, 4.76
Min, Max	0.2, 4.6	0.7, 5.6	0.2, 52.6
Number of Cycles Received			
Mean (SD)	3.7 (0.83)	3.7 (0.78)	7.4 (9.91)
Median	4.0	4.0	4.0
Q1, Q3	4.0, 4.0	4.0, 4.0	4.0, 6.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 69
Relative Dose Intensity (%)			
Mean (SD)	88.20 (11.866)	87.89 (12.922)	87.97 (11.274)
Median	90.18	90.15	91.50
Q1, Q3	80.53, 97.99	80.41, 97.85	80.52, 98.61
Min, Max	48.0, 109.0	47.0, 110.2	36.6, 112.2

La incidencia de toxicidad severa grado ≥ 3 fue similar en ambos grupos: 89% con tislelizumab + quimioterapia frente a 90% con placebo + quimioterapia. Del mismo modo, los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 también fueron comparables entre ramas: 85,5% frente a 86,5%, respectivamente. Los EA que causaron la muerte se notificaron en 14 pacientes (6,2%) del brazo de tislelizumab + quimioterapia y en 4 pacientes (1,7%) del brazo control. Cuando se consideran específicamente las muertes relacionadas con el tratamiento, éstas ocurrieron en 8 pacientes (3,5%) del brazo experimental y en ningún paciente (0%) del brazo placebo + quimioterapia. La EMA señala además que, en el estudio, parte de los fallecimientos clasificados como EA incluían signos y síntomas de progresión de la enfermedad, de acuerdo con el protocolo; aun así, el dato de muertes relacionadas con el tratamiento fue de 3,5% frente a 0%.

Tabla 3. Resumen de los eventos adversos (población de seguridad)

	Tislelizumab + QT (n=227)	Placebo + QT (n=229)
Pacientes con ≥ 1 EAET, n (%)	226 (99,6%)	228 (99,6%)
EAET grado ≥ 3	202 (89,0%)	206 (90,0%)
EAET grave	96 (42,3%)	70 (30,6%)
EAET que causó la muerte	14 (6,2%)	4 (1,7%)
EAET que causó la discontinuación del tratamiento	33 (14,5%)	7 (3,1%)
EAET que causó la modificación de dosis	155 (68,3%)	153 (66,8%)
Pacientes con ≥ 1 EART, n (%)	226 (99,6%)	228 (99,6%)
EART grado ≥ 3	194 (85,5%)	198 (86,5%)
EART grave	72 (31,7%)	42 (18,3%)
EART que causó la muerte	8 (3,5%)	0 (0,0%)
EART que causó la discontinuación del tratamiento	27 (11,9%)	4 (1,7%)
EART que causó la modificación de dosis	144 (63,4%)	145 (63,3%)
Pacientes con ≥ 1 EA inmunomediado, n (%)	91 (40,1%)	42 (18,3%)
EA inmunomediado grado ≥ 3	25 (11,0%)	1 (0,4%)
EA inmunomediado que causó la muerte	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Fecha de corte: 29 de diciembre de 2023 (análisis actualizado).

Abreviaturas: EA: Eventos adversos; EAET: eventos adversos emergentes del tratamiento; EART: eventos adversos relacionados con el tratamiento; QT: quimioterapia.

Referencia: European Medicines Agency, 2025 (15)

En relación con los ajustes del tratamiento por toxicidad, la proporción de pacientes con EA que motivaron modificación de dosis fue 68,3% con tislelizumab + quimioterapia y 66,8% con placebo + quimioterapia. Si se analizan solo los eventos relacionados con el tratamiento, las modificaciones de dosis ocurrieron en 63,4% y 63,3% de los pacientes, respectivamente, lo que indica una frecuencia muy similar entre brazos. Por el contrario, la discontinuación del tratamiento por toxicidad fue más frecuente en el brazo experimental: los EAs que causaron discontinuación ocurrieron en 14,5% de los pacientes tratados con tislelizumab + quimioterapia frente a 3,1% en el brazo control; y, restringiendo a EAs relacionados con el tratamiento, la discontinuación fue de 11,9% frente a 1,7%, respectivamente. Los eventos adversos inmunomediados fueron consistentes con los previamente descritos para los inhibidores de PD-1, observándose en el 11% de los pacientes del grupo tislelizumab + quimioterapia frente al 0,4% en el grupo control. (15)

En conjunto, el perfil de seguridad observado con tislelizumab en combinación con quimioterapia fue consistente con el previamente descrito para los inhibidores de PD-1/PD-L1 en combinación con quimioterapia, sin identificarse nuevas señales de seguridad relevantes.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

En el estudio fase III RATIONALE-312, la adición de tislelizumab a quimioterapia basada en platino y etopósido en primera línea del CPCP-EE demostró una mejora estadísticamente significativa en SG frente a quimioterapia sola, con una mediana de SG de 15,5 meses frente a 13,5 meses (HR 0,75; IC95%: 0,61-0,93). Asimismo, se observó una mejora en SLP (4,7 frente a 4,3 meses; HR 0,64; IC95%: 0,52-0,78). La magnitud absoluta del beneficio en SG fue de aproximadamente 2 meses, lo que puede considerarse clínicamente relevante en este contexto de enfermedad, aunque de magnitud moderada.

Desde el punto de vista regulatorio, tislelizumab (Tevimbra) cuenta con autorización de la EMA para el tratamiento de primera línea del CPCP-EE en combinación con etopósido y quimioterapia con platino, basada en los resultados del estudio RATIONALE-312.

En relación con las herramientas de evaluación de beneficio clínico, el estudio RATIONALE-312 ha sido evaluado mediante la escala ESMO-MCBS, obteniendo una puntuación de 2, lo que indica un beneficio clínico limitado-moderado según esta metodología. Actualmente no consta aprobación por la FDA para esta indicación específica de CPCP-EE.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio fase III RATIONALE-312 evaluó la adición de tislelizumab a la quimioterapia estándar basada en platino y etopósido como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCP-EE. Los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa en SG, con una mediana de 15,5 meses frente a 13,5 meses con quimioterapia sola (HR 0,75), lo que supone una ganancia absoluta aproximada de 2 meses. Este beneficio puede considerarse clínicamente relevante aunque de magnitud moderada, en una enfermedad caracterizada históricamente por un progreso terapéutico limitado y una elevada tasa de recaída temprana.

La población diana del estudio incluyó pacientes con CPCP-EE sin tratamiento sistémico previo y con buen estado funcional (ECOG 0-1), lo que coincide con los pacientes candidatos a inmunoquimioterapia en la práctica clínica. No obstante, el informe de evaluación de la EMA señala limitaciones relevantes en la aplicabilidad de los resultados a la población europea, ya que el estudio se realizó exclusivamente en China. Entre las principales diferencias destacan una baja representación de mujeres, una proporción elevada de pacientes nunca fumadores, una muy baja prevalencia de metástasis cerebrales basales y una escasa inclusión de pacientes de edad avanzada. Estas diferencias poblacionales deben tenerse en cuenta al interpretar la generalización de los resultados a la práctica clínica europea.

En relación con el uso de biomarcadores, actualmente no existen biomarcadores predictivos validados que permitan seleccionar a los pacientes con CPCP que obtendrán mayor beneficio de los inhibidores de PD-(L)1. A diferencia de lo observado en el cáncer de pulmón no microcítico, la expresión de PD-L1 no ha demostrado un valor predictivo consistente en CPCP. Por tanto, el tratamiento con tislelizumab se plantea sin necesidad de selección molecular, siendo aplicable a la población global de pacientes con CPCP-EE candidatos a inmunoquimioterapia.

En cuanto al posicionamiento frente a otros tratamientos, el estándar terapéutico actual en primera línea del CPCM-EE incluye ya la combinación de quimioterapia con inhibidores de PD-L1. En España, el único fármaco aprobado y financiado en esta indicación es atezolizumab, basado en los resultados del estudio IMpower133. Aunque durvalumab demostró beneficio en supervivencia en el ensayo CASPIAN, actualmente no se encuentra aprobado ni financiado en España para esta indicación, por lo que atezolizumab constituye el principal comparador terapéutico en la práctica clínica nacional. En ausencia de comparaciones directas, no es posible establecer una superioridad ni equivalencia entre tislelizumab y otros inhibidores de PD-(L)1; no obstante, la magnitud del beneficio observada con tislelizumab parece globalmente comparable a la descrita con estos tratamientos.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio utilizó quimioterapia sola como comparador, lo que se considera aceptable dado que el reclutamiento comenzó en 2019, cuando la inmunoterapia aún no estaba aprobada como tratamiento estándar en primera línea del CPCM-EE. Por este motivo, no se incluyó una rama comparadora con otros inhibidores de PD-(L)1, que en ese momento todavía no formaban parte del estándar terapéutico.

En conjunto, tislelizumab representa una **nueva opción de inmunoterapia en combinación con quimioterapia en primera línea del CPM-EE**. Sin embargo, en el contexto actual del Sistema Nacional de Salud, donde atezolizumab constituye el único inhibidor de PD-L1 aprobado y financiado en esta indicación, su posicionamiento clínico deberá evaluarse teniendo en cuenta la ausencia de comparaciones directas, la magnitud moderada del beneficio observado y las limitaciones en la extrapolación de los resultados señaladas por la EMA. Asimismo, deberán considerarse aspectos relacionados con la práctica clínica, la organización asistencial y la evaluación económica.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. Madrid: SEOM; 2025 [citado 3 mar 2026]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
- 2.- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- 3.- 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*. 2021;32(7):839-853. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.207
- 4.- George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47-53. doi:10.1038/nature14664
- 5.- 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 (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2679-2691. doi:10.1007/s12094-023-03145-3
- 6.- Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):289-297. doi:10.1038/s41568-019-0133-9
- 7.- Passaro A, Leigh N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Peters S. ESMO expert consensus statements on the management of small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):466-487. doi:10.1016/j.annonc.2022.01.004
- 8.- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
- 9.-Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer

(CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6

10.- 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*. 2024 Oct;196:107924. doi:10.1016/j.lungcan.2024.107924.

11.- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted and small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline update 2023. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-357. doi:10.1016/j.annonc.2023.01.012

12.- Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockade. *FEBS Open Bio*. 2021;11(3):782-792. doi:10.1002/2211-5463.13115

13.-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 small-cell lung cancer (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2024;19(7):1073-1085. doi:10.1016/j.jtho.2024.03.002

14.- Cheng Y, Quin T, Chen C, Barnes G, Barnes B. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Patient-Reported Outcomes in the RATIONALE-312 Trial. Montreal, QC, Canada; 2025.

15.- European Medicines Agency. Tevimbra (tislelizumab): EPAR assessment report – variation H-C-005919-II-0016. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe declara haber participado en actividades formativas, asesorías científicas y reuniones de expertos, así como haber recibido financiación para desplazamiento y asistencia a congresos por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Janssen, GSK, Novartis, Sanofi, Regeneron, BeOne Medicines, Takeda y Eli Lilly.