

1. **TÍTULO:** Tislelizumab (TEVIMBRA®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab adyuvante en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva.
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.** En este apartado de no más de 150-200 palabras debería constar:
 - a. Nombre del fármaco (genérico y comercial): Tislelizumab (TEVIMBRA®).
 - b. Indicación: Tislelizumab (TEVIMBRA®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab adyuvante en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva.
 - c. Dosificación: Tislelizumab 200mg IV cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en platino durante 3-4 ciclos previos a la cirugía, y Tislelizumab 400mg IV cada 6 semanas (durante un máximo de 8 ciclos) en monoterapia en la fase adyuvante.
 - d. Destacar si hay biomarcador predictivo para la selección de paciente: ninguno. No requiere selección por biomarcador predictivo (PD-L1 no obligatorio).
 - e. Aprobación EMA: Sí. Tislelizumab recibió la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, para esta indicación el pasado 24 de julio de 2025 y la autorización de comercialización por la Comisión Europea el 21 de agosto de 2025.
 - f. Escala ESMO de beneficio clínico: Escala ESMO-MCBS grado A.
3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** Marzo 2026
4. **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de pulmón (CP) supone un importante problema de salud a nivel mundial. Según las cifras estimadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para 2026, 34.908 nuevos casos de CP serán diagnosticados en España: 23.079 en hombres y 11.829 en mujeres. En este informe se recoge también la mortalidad correspondiente a esta enfermedad en 2024 (23.297 personas), situando al CP como la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos de forma mantenida(1).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El tabaco continúa siendo el principal factor de riesgo, siendo responsable de más del 90% de los casos de cáncer de pulmón. No obstante, se estima que un 25% de los casos se diagnostican en personas que nunca han fumado(2). Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de un cáncer de pulmón, como la exposición al radón residencial, principal factor de riesgo del cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado y segundo factor de riesgo en pacientes fumadores.

El CP se clasifica en función de su histología en dos grandes grupos: el carcinoma microcítico de pulmón (CPM) o de células pequeñas (CPCP) (15-20%) y el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) (80-85%). Dentro del CPNM, se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, CPNM escamoso (25-32%) y el CPNM no escamoso (47-65%), que incluye el adenocarcinoma (37-47%), siendo el más frecuente en la actualidad, y el carcinoma de células grandes (10-18%)(3).

Más de dos tercios de los pacientes con CPNM son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad, con una supervivencia estimada a los 3-5 años variable según el subtipo histológico y la caracterización molecular del tumor.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPNM presentan una enfermedad resecable en el momento del diagnóstico. No obstante, entre el 30% y el 55% de los pacientes que se someten a cirugía presentan recurrencia en los primeros 5 años, siendo esta la principal causa de mortalidad durante el tratamiento posterior a la resección en pacientes con CPNM en estadio temprano.

En el CPNM en estadio temprano, tanto el pronóstico como la estrategia terapéutica, en particular la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, son dependientes del estadio de la enfermedad. El objetivo del tratamiento en pacientes con CPNM en estadio temprano es la curación.

Según las guías ESMO, la resección quirúrgica es el tratamiento estándar del CPNM estadios I-III A. Los pacientes con estadio IIIB son considerados potencialmente operables si las metástasis se limitan a ganglios linfáticos N2. En la enfermedad resecable, la quimioterapia + inmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria se recomienda en CPNM en enfermedad resecable en estadio II-III sin mutación en EGFR o traslocación de ALK. En pacientes con enfermedad resecable en estadio IIIA o IIIB seleccionados, el tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía puede ser apropiado(4). Se aceptan diferentes combinaciones con cisplatino, reservando pemetrexed sólo para histología no escamosa (5). Con la administración de quimioterapia adyuvante se ha observado un beneficio en supervivencia global (SG) a 5 años del 5% en estadios tempranos respecto a cirugía sola (6).

En los últimos años, han recibido opinión positiva por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) varios inhibidores de puntos de control inmunitario para el tratamiento del CPNM temprano. Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM resecable con alto riesgo de recidiva (7). Durvalumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (8). Nivolumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$; y también en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (9). Pembrolizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante; y también está indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (10). Atezolizumab está indicado para el tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto

riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (11).

A nivel nacional se ha publicado recientemente una actualización (octubre 2025) del consenso de expertos del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) para el abordaje del CPNM en estadio temprano (12), donde quedan reflejadas dichas indicaciones.

Tislelizumab (Tevimbra®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G4 que actúa mediante el bloqueo de forma competitiva de la unión de la proteína-1 de muerte celular programada (PD-1) al ligando 1 del receptor de muerte celular programada (PD-L1) y ligando 2 del receptor de muerte celular programada (PD-L2) y fue diseñado para minimizar la unión a los receptores Fc-gamma (Fc γ R) en macrófagos. Esta unión mínima anula la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ni citotoxicidad dependiente del complemento. De esta manera, se evita la eliminación de las células T y, en consecuencia, se obtiene una respuesta eficaz por parte del sistema inmune (13).

Se administra por perfusión intravenosa y para el tratamiento neoadyuvante la dosis recomendada es de 200 mg cada 3 semanas, en combinación con QT durante 3 o 4 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o la aparición de una toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con tislelizumab (400 mg cada 6 semanas) en monoterapia durante un máximo de 8 ciclos o hasta la aparición de recidiva de la enfermedad, metástasis o toxicidad inaceptable. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

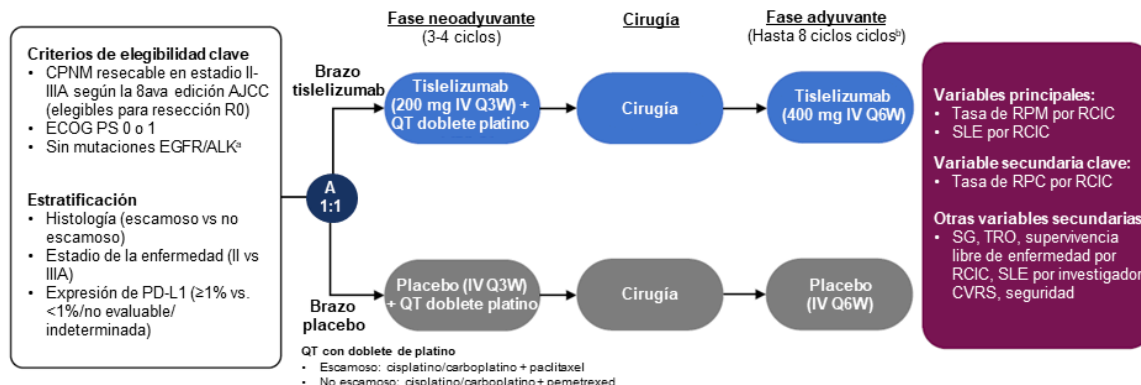
5. EFICACIA

El ensayo clínico (EC) pivotal aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de fase 3 RATIONALE-315 apoya la aprobación de la indicación de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, en adultos para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes debían ser mayores de 18 años, tener CPNM resecable estadio II o IIIA (8ª ed AJCC) de nuevo diagnóstico y ECOG ≤ 1 . Se excluyeron pacientes que hubieran recibido alguna terapia previa para cáncer de pulmón o inhibidores de puntos de control inmunitario. También se excluyeron pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes, mutaciones de EGFR o ALK, enfermedades autoinmunes activas o en riesgo de recaída, tratamiento con corticoides (>10 mg de prednisona diarios o equivalente) u otros inmunosupresores en los 14 días anteriores de la aleatorización. Tampoco fueron elegibles los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis no infecciosa o enfermedades pulmonares no controladas, infecciones crónicas o activas que requirieran antimicrobianos, trasplante de órgano sólido o trasplante alogénico de células madre.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir tislelizumab 200 mg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas durante 3 ó 4 ciclos previos a la cirugía y después 400 mg cada 6 semanas durante 8 ciclos. Además, en la fase neoadyuvante los pacientes recibieron quimioterapia en función de la histología del tumor. Los tumores escamosos podían recibir carboplatino AUC 5 más paclitaxel 175 mg/m². Los pacientes con tumores no escamosos podían recibir pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² o pemetrexed 500 mg/m² más carboplatino AUC 5.

Figura 1. Diseño del estudio RATIONALE 315



La prueba de detección de la mutación EGFR era obligatoria para todos los pacientes con CPNM no escamoso. Sólo recibieron tratamiento adyuvante los pacientes con un ECOG PS de 0 o 1 y una función orgánica adecuada durante ≤ 8 ciclos o hasta que se produjera recurrencia/regresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o fallecimiento, o hasta la decisión de interrumpir el tratamiento por parte del paciente y/o del investigador. Abreviaturas: A: aleatorización; AJCC: American Joint Committee on Cancer; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECOG PS: estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; IV: intravenosa; PD-L1: ligando 1 del receptor de muerte celular programada; QT: quimioterapia; Q3W: cada 3 semanas; Q6W: cada 6 semanas; RPC: respuesta patológica completa; RCIC: revisión central independiente ciega; RPM: respuesta patológica mayor; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; TRO: tasa de respuesta objetiva. Referencia: adaptado de Yue et al., 2024 (14).

Los pacientes se estratificaron según estadio de la enfermedad (estadio II, IIIA) y expresión de PD-L1 ($< 1\%$, $\geq 1\%$, no evaluable/indeterminado).

Los objetivos primarios fueron dos: supervivencia libre de eventos (SLE) evaluada por un comité central independiente, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia del tumor, muerte por cualquier causa o progresión tumoral previa a la cirugía; y respuesta patológica mayor (RPM) evaluada por un comité central independiente, definida como $\leq 10\%$ de tumor viable y nódulos linfáticos resecados en el momento de la cirugía.

Los objetivos secundarios fueron respuesta patológica completa (RPC), definida como la ausencia de tumor viable en el momento de la cirugía; supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la cirugía hasta recurrencia de la enfermedad o muerte por cualquier causa; supervivencia global (SG), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; respuesta patológica objetiva, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial antes de la cirugía; supervivencia libre de enfermedad evaluada por un comité central independiente; supervivencia libre de eventos evaluada por el investigador; seguridad y tolerabilidad del esquema de tratamiento en estudio; y calidad de vida relacionada con la salud, evaluado mediante 3 cuestionarios validados.

Se incluyeron 453 pacientes, 226 en el brazo de tislelizumab y 227 en el brazo de placebo, todos en centros de China.

La mediana de edad fue de 61,6 años, con un 40,0% de los pacientes ≥ 65 años. El 90,5% eran hombres. El 65,3% tenía un ECOG 0 y el 34,4% ECOG 1. El 15,5% nunca había sido fumador, el 21,0% era fumador activo y el 63,6% exfumador. En el momento del diagnóstico,

el 0,2% tenía un tumor en estadio IB, el 40,4% estadio II, el 58,5% estadio IIIA y el 0,9% estadio IIIB. En cuanto a la histología del tumor, el 78,1% era escamoso y el 21,0% no escamoso. El 38,2% tenía una expresión de PD-L1 <1%, el 28,5% era de 1-49% y el 29,4% ≥50%. Se incluyeron 3 pacientes con mutaciones positivas en EGFR en el brazo de placebo. No se incluyó ningún paciente con translocación en ALK conocida. La expresión de EGFR y ALK era desconocida en el 71,1% y 85,2% de los pacientes, respectivamente.

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

	Brazo de Tislelizumab (n=226)	Brazo de placebo (n=227)
Edad		
Mediana (IQR), años	62,0 (57,0-67,0)	63,0 (56,0-68,0)
≥65 años	83 (37%)	98 (43%)
Sexo		
Hombres	205 (91%)	205 (90%)
Mujeres	21 (9%)	22 (10%)
Raza		
Asiática	226 (100%)	227 (100%)
ECOG PS*		
0	142 (63%)	154 (68%)
1	83 (37%)	73 (32%)
Hábito tabáquico		
Fumador	43 (19%)	52 (23%)
Ex-fumador	150 (66%)	138 (61%)
No fumador	33 (15%)	37 (16%)
Estadio de la enfermedad†		
II	92 (41%)	91 (40%)
IIIA	132 (58%)	133 (59%)
Histología‡		
Escamosa	179 (79%)	175 (77%)
No escamosa	45 (20%)	50 (22%)
Otra	2 (1%)	2 (1%)
Estado ganglionar clínico§		
N0	60 (27%)	54 (24%)
N1	84 (37%)	93 (41%)
N2	82 (36%)	79 (35%)
Expresión de PD-L1¶		
<1%	89 (39%)	84 (37%)
≥1%	130 (58%)	132 (58%)
1-49%	59 (26%)	70 (31%)
≥50%	71 (31%)	62 (27%)
No evaluable o indeterminada	7 (3%)	11 (5%)

Nota: Los datos se expresan como n (%), a menos que se especifique lo contrario.

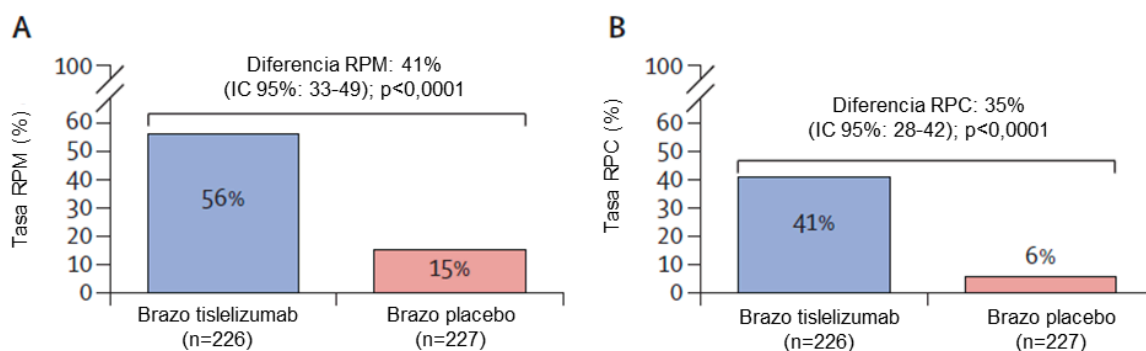
*Falta de datos de un paciente del brazo de tislelizumab. †1 paciente con enfermedad en estadio IB (en el brazo de tislelizumab) y 4 pacientes en estadio IIIB (1 en el brazo de tislelizumab y 3 en el brazo de placebo) fueron incluidos incorrectamente en el estudio. ‡Como se indica en el formulario de notificación de casos, los pacientes con histología mixta se clasificaron como “otros”. §1 paciente en el brazo de placebo se incluyó con N3. ¶CPNM PD-L1 positivo se definió como ≥1% de las células tumorales con tinción de membrana para PD-L1 y el CPNM PD-L1 negativo se definió como <1% de las células tumores con tinción de membrana para PD-L1 (evaluadas mediante el ensayo VENTANA SP263). La categoría de PD-L1 “no evaluable o indeterminada” se definió como pacientes con

cantidad o calidad de muestra insuficiente para realizar la tinción de PD-L1, o aquellos en los que no se pudo determinar la expresión de PD-L1 a pesar de contar con una cantidad adecuada de tejido. Abreviaturas: CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; ECOG PS: estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; IQR: rango intercuartílico; PD-L1: ligando 1 del receptor de muerte celular programada.

Referencia: Yue et al., 2025 (15).

En el primer análisis, con fecha de febrero de 2023, el 56,2% (IC 95% 49,5-62,8) de los pacientes tratados con tislelizumab tuvieron una RPM y el 15,0% (IC 95% 10,6-20,3) de los pacientes del brazo placebo ($p<0,0001$). En el brazo de tislelizumab, el 40,7% de los pacientes (IC 95% 34,2-47,4) alcanzó una RPC evaluada por un comité central independiente, mientras que fue del 5,7% (IC 95% 3,1-9,6) en el brazo de placebo, con odds ratio de 11,54 (IC 95% 6,18-21,54), $p<0,0001$.

Figura 2. Respuesta patológica mayor (RPM) y respuesta patológica completa (RPC)

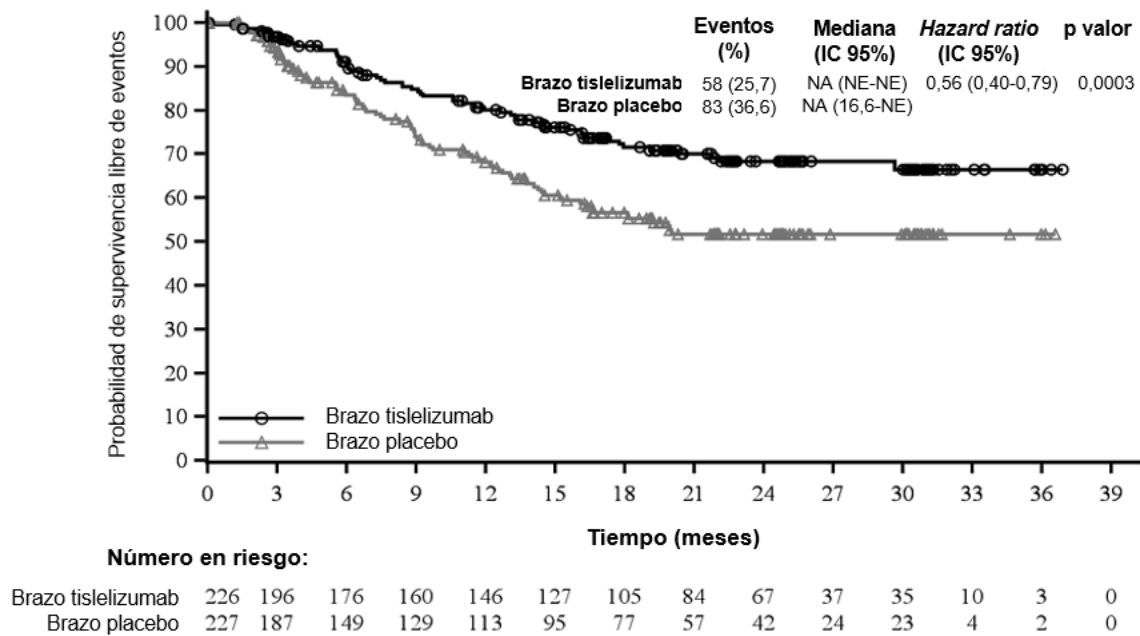


Fecha de corte: 20 de febrero de 2023 (primer análisis intermedio).

Abreviaturas: RPC: respuesta patológica completa; RPM: respuesta patológica mayor.

En cuanto a la SLE evaluada por un comité central independiente en el primer análisis intermedio, no se alcanzó la mediana en el brazo de tislelizumab (IC 95% NA-NA) y tampoco en el brazo de placebo (IC 95% 16,6-NA), con HR 0,56 (IC95% 0,40-0,79), $p=0,0003$. En el análisis final, la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de tislelizumab (IC 95% 50,3-NA) y fue de 30,6 meses (IC 95% 16,6-45,3) en el brazo de placebo.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos (SLE)

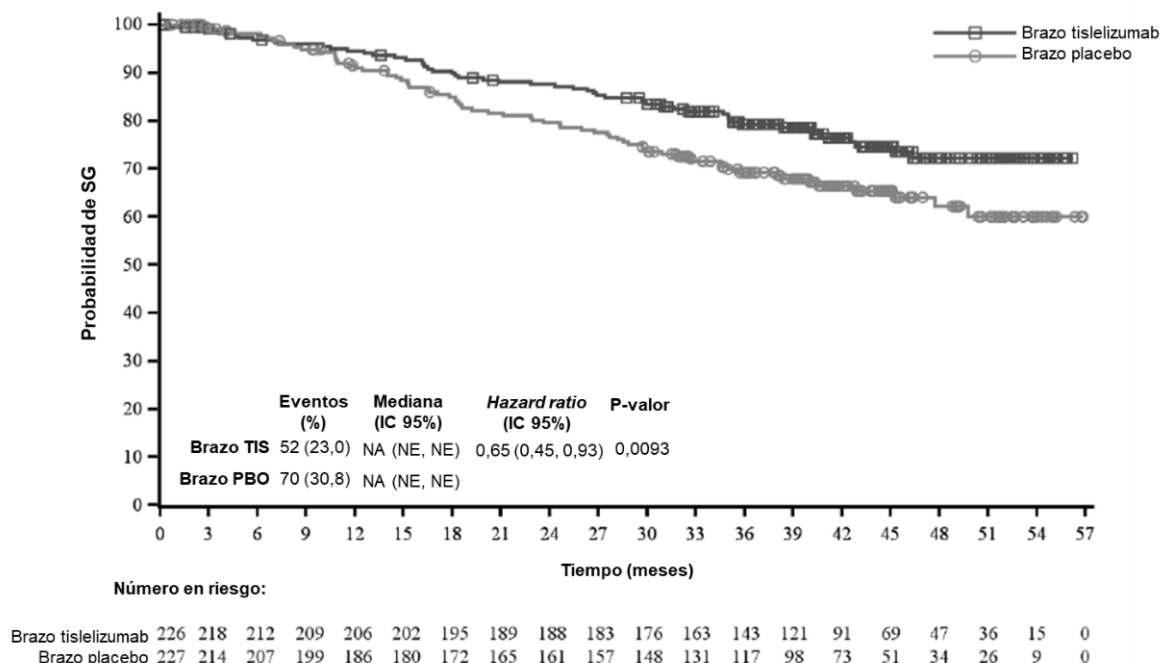


Fecha de corte: 21 de agosto de 2023

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NE: no estimable.

En cuanto a la SG, en el análisis final, la mediana no se alcanzó ni en el brazo de tislelizumab ni en el de placebo.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG)



Fecha de corte: 7 de marzo de 2025 (análisis final).

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NE: no estimable.

La tasa de respuesta objetiva fue del 71,2% (IC 95% 64,9-77,0) en el brazo de tislelizumab y del 55,1% (IC 95% 48,3-61,7) en el brazo control, con odds ratio de 2,06 (IC 95% 1,39-3,08), $p=0,0002$.

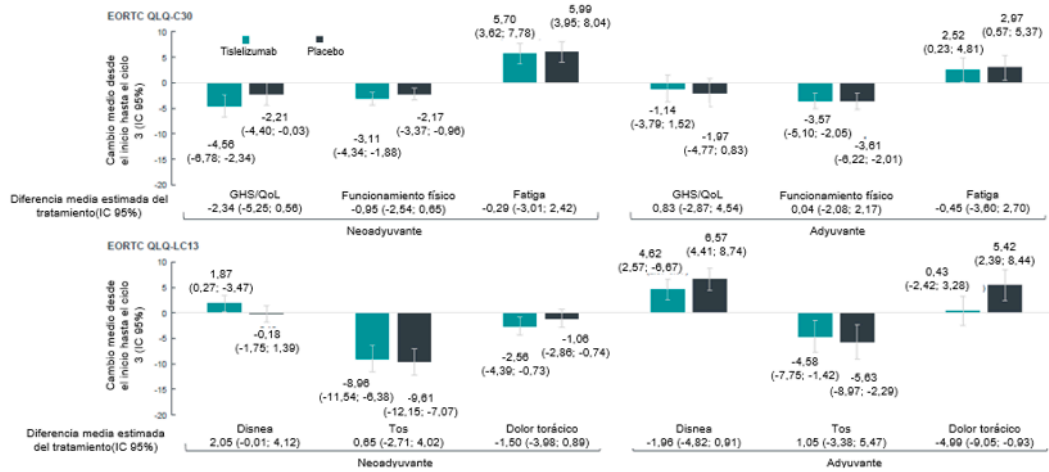
La mediana de supervivencia libre de enfermedad evaluada por un comité central independiente no se alcanzó en ninguno de los brazos en el análisis intermedio, con HR 0,76 (IC 95% 0,49-1,16).

Los resultados reportados por los pacientes se evaluaron de forma descriptiva en el ciclo 3 de la fase neoadyuvante y en el ciclo 7 de la fase adyuvante, utilizando varios cuestionarios. En la fase neoadyuvante, la diferencia en el cuestionario EORTC QLQ-C30 respecto al valor basal en el ciclo 3 fue de -4,56 puntos en el brazo de tislelizumab y de -2,21 puntos en el brazo placebo. En la fase adyuvante, la diferencia en el brazo de tislelizumab es de 1,09 puntos, mientras que es de 1,90 en el brazo placebo.

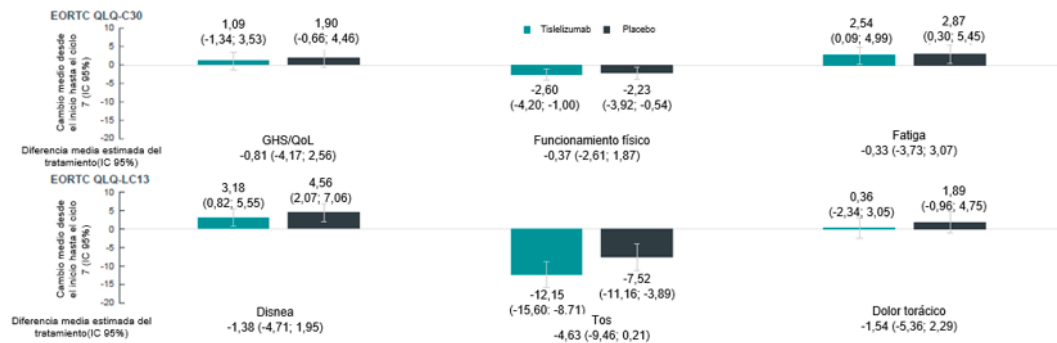
Se evaluó el tiempo hasta el deterioro utilizando el cuestionario EORTC QLQ-LC13. Los resultados mostraron que el grupo tratado con tislelizumab presentaba un menor riesgo de empeoramiento del dolor torácico, mientras que el riesgo de empeoramiento de la disnea y la tos fue similar al del grupo placebo.

Figura 5. Resultados de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 en las fases neoadyuvante y adyuvante

A



B



Fecha de corte: 21 de agosto de 2023 (segundo análisis intermedio). Figura A: Cambio medio desde el inicio hasta el ciclo 3 en las fases neoadyuvante y adyuvante. Figura B: Cambio medio desde el inicio hasta el ciclo 7 en la fase adyuvante.

Abreviaturas: GHS/QoL: estado general de salud/calidad de vida; IC: intervalo de confianza.

Referencia: Capuzzo et al., 2024 (16)

El resultado de la cirugía se midió como un objetivo exploratorio. Más pacientes en el brazo de tislelizumab recibieron cirugía (84,1%) que en el de placebo (76,2%). En ambos brazos, la razón más frecuente de suspensión de la cirugía fue la retirada del consentimiento del paciente.

En el análisis de subgrupos de SG, los resultados son consistentes con el global del estudio y no se observan diferencias significativas en ninguno de ellos.

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron resultados consistentes con los del análisis primario de SG y de SLE.

6. SEGURIDAD

Los datos de seguridad se derivan del EC RATIONALE-315 (N=452) y de 9 estudios de tislelizumab en monoterapia (n=1.952) y en combinación (N=1.950).

El tratamiento con tislelizumab demostró tener un perfil de seguridad manejable y una buena tolerabilidad (17).

La mediana de exposición a tislelizumab y placebo fue similar en ambos brazos, siendo en la fase neoadyuvante de 9,6 (IQR: 9,0-12,1) y 9,4 (IQR: 9,0-12,1) semanas, respectivamente, con una mediana de 3 ciclos administrados por paciente. En la fase adyuvante fue de 48,14 semanas en ambos brazos de tratamiento, con una mediana de 8 ciclos administrados por paciente en ambos brazos.

A lo largo de todo el tratamiento perioperatorio, la mayoría de los pacientes del brazo de tislelizumab (99,6%) y del brazo de placebo (100,0%) experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (EAET) de cualquier grado. A pesar de que la proporción de pacientes con EAET de grado ≥ 3 fue superior en el brazo de tislelizumab frente a placebo, esta diferencia fue inferior al 5% (78,3% frente a 73,5%, respectivamente) (Tabla 2). Los EAET graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$ en cualquiera de los brazos) fueron la neumonía y la neumonitis.

De estos EAET de cualquier grado, la proporción de pacientes con al menos un EAET que causó la discontinuación del tratamiento (15,9% frente a 10,6%) y la modificación de dosis (47,3% frente a 39,8%) fue superior en el brazo de tislelizumab frente a placebo, respectivamente (Tabla 2). Una proporción mayor de pacientes en el brazo de tratamiento de tislelizumab experimentó un EAET que causó la muerte (2,7% frente a 1,3%) (Tabla 2). Se reportaron menos fallecimientos totales en el brazo de tislelizumab que en el brazo de placebo (13,7% frente a 20,4%).

En cuanto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART), la mayoría de los pacientes de ambos brazos de tratamiento presentaron al menos un EART de cualquier grado (99,1% frente a 99,6%) (Tabla 2). La incidencia de EART de grado ≥ 3 fue ligeramente superior en el brazo de tislelizumab frente a placebo (72,6% frente a 66,4%) (Tabla 2), así como EART graves (19% frente a 8%). En el brazo de tislelizumab, los más frecuentes fueron disminución del recuento de neutrófilos (78,3%), disminución del recuento de glóbulos blancos (78,3%), alopecia (46,9%) y anemia (40,3%).

Respecto a los eventos adversos (EA) inmunomediados, se reportaron en el 39,8% de los pacientes del brazo de tislelizumab y en el 17,7% de los pacientes del brazo placebo (Tabla 2), siendo los más frecuentes las reacciones cutáneas (17,3% vs 10,6%), las endocrinopatías (hipotiroidismo: 14,6% vs 2,7%; hipertiroidismo: 7,1% vs 3,1%) y la neumonitis (8,0% vs 1,8%), en línea con el perfil inmunológico establecido de tislelizumab. Una mayor proporción de pacientes presentaron EA inmunomediados de grado ≥ 3 en el brazo de tislelizumab frente a placebo (9,3% frente a 2,7%), siendo los más reportados la neumonitis y las reacciones cutáneas en el brazo de tislelizumab y la hepatitis en el brazo de placebo. Igual ocurrió con los EA inmunomediados graves, que fueron superiores en los pacientes del brazo de tislelizumab (10,2% frente a 2,2%). Sin embargo, solo 2 pacientes (0,9%) en el brazo de tislelizumab notificaron un EA inmunomediado que causó la muerte (debido a neumonitis y enfermedad pulmonar), ambos reportados en la fase neoadyuvante. Los EA inmunomediados que causaron la discontinuación del tratamiento (6,6% frente a 0%) y la modificación de dosis (12,8% frente a 2,7%) fueron superiores en el brazo de tislelizumab frente a placebo.

Tabla 2. Resumen de los eventos adversos (población de seguridad)

Evento Adverso	Brazo de tislelizumab (n=226)	Brazo de placebo (n=226)
Pacientes con EAET, n (%)	225 (99,6%)	226 (100,0%)
EAET grado ≥ 3	177 (78,3%)	166 (73,5%)
EAET grave	70 (31%)	55 (24,3%)
EAET que causó la muerte	6 (2,7%)	3 (1,3%)
EAET que causó la discontinuación del tratamiento	36 (15,9%)	24 (10,6%)
EAET que causó la modificación de dosis,a,b	107 (47,3%)	90 (39,8%)
EAET que causó la cancelación de la cirugía	5 (2,2%)	2 (0,9%)
EAET que causó el retraso de la cirugía	17 (7,5%)	8 (3,5%)
Pacientes con EART, n (%)	224 (99,1%)	225 (99,6%)
EART grado ≥ 3	164 (72,6%)	150 (66,4%)
EART grave	43 (19%)	18 (8%)
EART que causó la muerte	4 (1,8%)	2 (0,9%)
EART que causó la cancelación de la cirugía	1 (0,4%)	1 (0,4%)
EART que causó el retraso de la cirugía	12 (5,3%)	4 (1,8%)
Pacientes con EA inmunomediado	90 (39,8%)	40 (17,7%)
EA inmunomediado grado ≥ 3	21 (9,3%)	6 (2,7%)
EA inmunomediado grave	23 (10,2%)	5 (2,2%)
EA inmunomediado que causó la muerte	2 (0,9%)	0 (0,0%)
EA inmunomediado que causó la discontinuación del tratamiento	15 (6,6%)	0 (0,0%)
EA inmunomediado que causó la modificación de dosis,a,b	30 (13,3%)	6 (2,7%)
Complicaciones postoperatorias, n/M^c	130/190 (68,4%)	111/173 (64,2%)
Relacionado con COVID-19	22 (9,7%)	20 (8,8%)
Reacción relacionada con la infusión	10 (4,4%)	8 (3,5%)

Fecha de corte: 7 de marzo de 2025 (análisis final).

Nota: Un EAET en la "fase perioperatoria" se define como un EA ocurrido desde la primera dosis del tratamiento del estudio hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio o de la cirugía (lo que ocurra más tarde), la fecha de corte de los datos, la fecha de fallecimiento, la fecha de finalización del estudio o la fecha de inicio de una nueva terapia antineoplásica (lo que ocurra primero). Los EA se clasificaron según su gravedad utilizando la versión 5.0 del CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Los EART incluyen aquellos EA que el investigador consideró relacionados con el tratamiento o aquellos cuya relación causal no fue evaluada. Los EA inmunomediados para la fase perioperatoria se definen como aquellos EA que ocurren desde la fecha de la primera dosis del fármaco en estudio hasta 90 días después de la última dosis del mismo. Los EA inmunomediados se identificaron conforme al procedimiento estándar de BeiGene, tal como

se define en el documento Immune-Mediated Adverse Event Identification Charter v1.2 y en el imAE CCQ v2.3.

a La modificación de dosis para tislelizumab/placebo incluyó interrupción de dosis, retraso de dosis, suspensión temporal de dosis en la fase neoadyuvante y disminución de la velocidad de infusión.

b La modificación de dosis para la QT incluyó reducción de dosis, interrupción de dosis, retraso de dosis y disminución de la velocidad de infusión.

c M representa el número de pacientes que se sometieron a la cirugía del estudio.

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

Respecto a la aplicabilidad a la población europea, en el proceso de evaluación de tislelizumab se aportó información sobre la aplicabilidad de los resultados del estudio RATIONALE-315, realizado en población China, a la población europea.

Se realizaron 3 análisis. En la comparación de las características demográficas, se observó que la población europea tenía mayor edad que la incluida en el EC (62,0 vs 66,8 años) y las mujeres estaban más representadas (9,5% vs 41,9%). Respecto a la histología también se observaron diferencias relevantes; en la población europea un 36,6% tenía un carcinoma escamoso (vs 78,1%) y un 58,8% adenocarcinoma (vs 21,0%). Para extrapolar los resultados del tratamiento en la población europea, se seleccionaron 2 estudios para representar a esta población. Los resultados de SLE mostraron estimaciones similares, pero con intervalos de confianza más amplios en comparación con el EC RATIONALE-315. También se ajustó el resultado del EC RATIONALE-315 usando métodos de ajuste de las poblaciones y teniendo en cuenta las diferencias en las características basales de los pacientes de los EC AEGEAN (durvalumab), CheckMate-77T (nivolumab) y Keynote 671 (pembrolizumab). El análisis mostró un resultado consistente de SLE a favor de tislelizumab frente a placebo. Es por esto, que debido a que en ninguno de los análisis se observaron indicios que sugirieran una eficacia menor de tislelizumab, que los resultados demostrados en el estudio RATIONALE-315 se consideran extrapolables a la población europea.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

El ensayo clínico (EC) pivotal aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de fase 3 RATIONALE-315 apoya la aprobación de la indicación de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, en adultos para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia. Este esquema ha demostrado una mayor tasa RPM, 56,2% (IC 95% 49,5-62,8) vs 15,0% (IC 95% 10,6-20,3) de los pacientes del brazo placebo ($p < 0,0001$). Así mismo, se observó un beneficio en la SLE evaluada por un comité central independiente: en el primer análisis intermedio, no se alcanzó la mediana en el brazo de tislelizumab (IC 95% NA-NA) y tampoco en el brazo de placebo (IC 95% 16,6-NA), con HR 0,56 (IC95% 0,40-0,79), $p = 0,0003$; en el análisis final, la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de tislelizumab (IC 95% 50,3-NA) y fue de 30,6 meses (IC 95% 16,6-45,3) en el brazo de placebo.

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v2.0) de las terapias antineoplásicas. Esta escala aporta una orientación para evaluar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien, su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplica el formulario para terapias potencialmente curativas, teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal RATIONALE 315. Tislelizumab en esta indicación obtiene la "categoría A", el valor más alto de una escala de 3 (A, B, C), considerado como beneficio clínico relevante, aunque con los

datos disponibles aún inmaduros. Es necesario esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio, aunque en el seguimiento a más de 3 años, la separación de las curvas mostraron un beneficio relevante en SG.

Actualmente no consta aprobación por la FDA para esta indicación específica.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El ensayo clínico (EC) RATIONALE-315 evaluó la adición de tislelizumab a la quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de tislelizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, en adultos para el tratamiento del CPNM resecable con alto riesgo de recurrencia. El diseño no permite diferenciar la contribución a la eficacia del tratamiento de la fase neoadyuvante frente a la adyuvante. Por lo tanto, no se pueden obtener conclusiones sobre la posibilidad de omisión de alguna de las fases, que podría mantener la eficacia y reducir la toxicidad.

Respecto a la población incluida, la mediana de edad al diagnóstico es inferior comparada con la de otros estudios en poblaciones con CPNM, lo cual concuerda con datos de la literatura que describen que los pacientes asiáticos con CPNM son, en general, más jóvenes que los pacientes caucásicos al momento del diagnóstico (18). Dado que los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico, este desequilibrio podría haber favorecido al grupo de tratamiento con tislelizumab. Sin embargo, en el análisis por subgrupos según la edad no se observan diferencias significativas entre los pacientes menores o mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes del EC tienen un ECOG 0 (65,3%), estadio IIIA (58,6%), expresión de PD-L1 $\geq$ 1% (57,8%) e histología escamosa (78,1%). En EC de otros inhibidores de puntos de control en la misma indicación, la distribución de la histología es aproximadamente 50:50. Los pacientes con CPNM no escamoso están infrarrepresentados en el EC RATIONALE-315, aunque los análisis de subgrupos no indican un efecto diferente según la histología.

Uno de los objetivos primarios fue la RPM, que hasta ahora no ha demostrado suficientemente su validez como variable subrogada de la SLE o de SG, por lo que no se considera un objetivo primario adecuado. Se han descrito numerosos sesgos en la determinación de la tasa de RPM, lo que impide su uso como criterio subrogado validado en el contexto actual. Por otro lado, la SG, que es un objetivo secundario, se considera muy relevante para demostrar un efecto favorable en un entorno curativo.

La SLE, el otro objetivo primario obtuvo un HR 0,56 (IC 95% 0,40-0,79, $p=0,0003$). Un análisis post-hoc siguiendo el principio de intención de tratar, en el que no se censuraron la progresión ni la muerte si ocurrían después de más de una evaluación tumoral omitida o tras el inicio de una nueva terapia antineoplásica, mostró resultados consistentes (SLE HR 0,55; IC 95% 0,40–0,76). Los análisis finales de SLE y SG se realizaron con una duración media de 38,47 meses. Los resultados finales de SLE se mantuvieron consistentes (HR 0,58, IC 95% 0,43-0,79). Las curvas de SG se mantienen separadas a partir del mes 10, con HR 0,65, IC 95% 0,45-0,93, $p=0,0093$. Los resultados de SG en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $<$ 1% no mostraron un beneficio clínicamente relevante (HR 0,91, IC 95% 0,50-1,64 vs HR 0,61, IC 95% 0,38-0,98, en los grupos de PD-L1 $<$ 1% vs $\geq$ 1%). Las curvas de SG en el subgrupo de PD-L1 $<$ 1% muestran una separación mínima tras 24 meses hasta los 36 meses, momento en el que ambas se solapan otra vez y no son interpretables debido al alto número de censuras. Se esperan resultados más maduros de SG para demostrar un beneficio en todos los subgrupos.

En cuanto a la seguridad, la duración media de exposición a tislelizumab y placebo y el número de ciclos fue similar en ambos brazos, tanto en la fase neoadyuvante como en la adyuvante. La exposición a la quimioterapia también fue comparable en los dos grupos.

Más pacientes recibieron cirugía en el brazo de tislelizumab (84,1% vs 76,2%). Lasuspensión de la cirugía debido a un EA fue infrecuente (2,7% en tislelizumab vs 0,9% en placebo). La exposición similar a la quimioterapia y los procedimientos y resultados quirúrgicos reportados en ambos brazos del tratamiento indican que la adición de tislelizumab no tuvo un impacto negativo significativo en la capacidad de recibir quimioterapia neoadyuvante ni en la viabilidad o el riesgo de la cirugía.

Los EA descritos reflejan en general el perfil de seguridad ya conocido de cada componente, relacionado con los diferentes mecanismos de acción de tislelizumab y de la quimioterapia. La adición de fármacos anti-PD-1/PD-L1 ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento de CPNM resecable. Estos resultados han llevado a la aprobación de los siguientes fármacos en la UE: durvalumab neoadyuvante + adyuvante, pembrolizumab neoadyuvante + adyuvante, tislelizumab neoadyuvante + adyuvante, nivolumab neoadyuvante (PD-L1≥1%), atezolizumab adyuvante (PD-L1 ≥50%) y pembrolizumab adyuvante.

En conclusión, tislelizumab representa una nueva opción de tratamiento para pacientes con CPNM resecable con alto riesgo de recidiva.

No existen estudios comparativos directos ni indirectos de la eficacia entre los distintos inhibidores de puntos de control inmunitario en el entorno del CPNM resecable. Basado en los datos disponibles, no es posible determinar si los pacientes se beneficiarían más de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y posteriormente tislelizumab adyuvante, comparado con inmunoterapia únicamente neoadyuvante o adyuvante. No es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de las opciones terapéuticas por la ausencia de comparaciones directas. Por lo tanto, la elección del tratamiento deberá individualizarse para cada paciente considerando que no es posible identificar qué tipo de paciente se beneficiaría más de una estrategia u otra.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2026.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancerstatistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871.
3. NationalCancerInstitute. SEER CancerStatisticsReview 1975-2017: cancer of thelung and bronchus (invasive). Bethesda (MD): 478 NationalCancerInstitute (NCI); 2020.
4. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruysscher D, Garrido P, Gautschi O, Hendriks LE, Jänne PA, Kerr KM, Mascaux C, Mitsudomi T, Peters S, Rolfo C, Sacher A, Senan S, Ugalde P, Leighl NB; ESMO GuidelinesCommittee. Electronicaddress: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locallyadvanced non-small-celllungcancer: ESMO ClinicalPracticeGuidelinefor diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Aug 28:S0923-7534(25)00923-8. doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.003. Epubahead of print. PMID: 40885528.
5. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO GuidelinesCommittee. Electronicaddress: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locallyadvanced non-small-celllungcancer: anupdate of the ESMO ClinicalPracticeGuidelinesfocusingon diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1637-1642. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lungadjuvantcisplatinevaluation: a pooledanalysisbythe LACE CollaborativeGroup. J ClinOncol. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
7. Ficha técnica Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT_1231758001.html (Acceso octubre 2025).
8. Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html (Acceso octubre 2025).

9. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html (Acceso octubre 2025).
10. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso octubre 2025).
11. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html (Acceso octubre 2025).
12. Ospina-Serrano AV, González-Larriba JL, Nadal E, Trancho FH, Bosch-Barrera J, Calvo V, et al. Multidisciplinary approach for patients with early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 2nd Spanish Lung Cancer Group (GECP) expert consensus statement. *Transl Lung Cancer Res.* 2025 Sep;14(9):3299–322.
13. European Medicines Agency. Assessment report: Tizveni (EPAR) . 2024 [cited 2025 Oct 20]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tizveni-epar-medicine-overview_en.pdf
14. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. RATIONALE-315: Event-Free Survival (EFS) and Overall Survival (OS) of Neoadjuvant Tislelizumab (TIS) plus Chemotherapy (CT) with Adjuvant TIS in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). In: ESMO congress. Barcelona; 2024.
15. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2025 Feb;13(2):119–29.
16. Cappuzzo F, Wang C, Wang W, Liu H, Chen Q, Yue D, et al. 1213P: Neoadjuvant Tislelizumab (TIS) Plus Chemotherapy (CT) With Adjuvant TIS Versus Neoadjuvant Placebo (PBO) Plus CT With Adjuvant PBO in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Patient-Reported Outcomes (PROs) in the RATIONALE-315 Trial. *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress*; Barcelona, Spain; 2024.
17. European Medicines Agency. Assessment report: Tevimbra (EPAR) [Internet]. 2025 Mar [cited 2025 Jun 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
18. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer.* 2011 May;30(5):287-92. doi: 10.5732/cjc.011.10106. PMID: 21527061; PMCID: PMC4013393.

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 desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Takeda, Regeneron, Pfizer, GSK, AMGEN, Boehringer Ingelheim, J&J and BeOne Medicines.