

1. TÍTULO: Toripalimab en carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

a. Nombre del fármaco: Toripalimab (Loqtorzi™). Toripalimab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al receptor PD1. Esta interacción bloquea la unión de PDL1 y PDL1 al receptor PD1 y estimula la respuesta inmune inhibida por esta vía.

b. Indicación:

i. Toripalimab, en combinación con cisplatino y gemcitabina está indicado en primera línea de tratamiento para pacientes adultos con carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico no candidatos a tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia.

ii. Toripalimab en combinación con cisplatino y paclitaxel está indicado en primera línea de tratamiento para pacientes adultos con carcinoma escamoso de esófago irresecable, recurrente o metastásico.

c. Dosificación

Toripalimab debe administrarse a dosis de 240 mg cada 3 semanas en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración para la primera perfusión. Si no se producen reacciones significativas relacionadas con la perfusión durante la primera perfusión, las perfusiones posteriores podrán administrarse en 30 minutos.

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses.

d. Asociación a biomarcador: no se asocia a biomarcador predictivo de respuesta.

- e. Aprobaciones: 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. Le ha sido otorgada una magnitud de beneficio de 4 según la escala de beneficio clínico de ESMO (1).

3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** Diciembre de 2025

4. **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma de nasofaringe es un tumor con características diferenciales entre los tumores de cabeza y cuello, tanto en términos de etiología, como de abordaje terapéutico, como de pronóstico. 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 100000 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) y 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 recaen 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. Han sido publicados 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. Asimismo, aunque la expresión de PDL1 se ha asociado en una gran variedad de tumores al beneficio de los ICIs, en ninguno de estos ensayos se demostró un beneficio diferencial ligado a la expresión de PDL1. En el presente informe se discuten los aspectos referentes a toripalimab (Loqtorzi™), anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al receptor PD1.

En cuanto a tislelizumab, el estudio RATIONALE-309 (8), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 263 pacientes y alcanzó significación estadística para su variable primaria que fue SLP evaluada por revisor independiente; fue de 9,6 meses en el brazo experimental frente a 7,4 meses en el brazo control, con un HR de 0,52 (IC 95%: 0,36–0,74; $p=0,0004$). Los datos de SG fueron inmaduros en el análisis primario. En el análisis actualizado, se observó una mejora numérica en la SG con tislelizumab (mediana 45,3 meses) frente al brazo control (31,8 meses); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística en el análisis por intención de tratar sin ajuste por crossover (HR 0,73; IC 95% 0,51-1,05). Con estos datos, la EMA autorizó en mayo de 2025 la combinación de tislelizumab con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico.

Camrelizumab fue testado en un ensayo fase III muy similar: 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 alcanzado 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 (10,11).

5. EFICACIA (7)

Métodos

Toripalimab fue evaluado en el ensayo fase III, randomizado, doble ciego, comparado con placebo, JUPITER-02. El estudio fue diseñado para comparar:

- a. Toripalimab 240 mgr ev día 1 junto con cisplatino 80 mgr/m² ev día 1 y gemcitabina 1000 mgr/m² ev días 1 y 8 cada 3 semanas.
- b. Placebo 240 mgr ev día 1 junto con cisplatino 80 mgr/m² ev día 1 y gemcitabina 1000 mgr/m² ev días 1 y 8 cada 3 semanas.

El tratamiento completo se administró hasta 6 ciclos si no existía progresión, muerte, toxicidad o contraindicación previa y, tras estos 6 ciclos, se continuaba con toripalimab/placebo a las mismas dosis hasta progresión, toxicidad, muerte, otra contraindicación o un máximo de 2 años.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años con carcinoma de nasofaringe con confirmación anatomopatológica, en situación de enfermedad metastásica o con recurrencia local/locorregional no subsidiaria de tratamiento con intención curativa. Los pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento para enfermedad avanzada y tenían que tener un buen estado general (performance status 0-1). Si habían recibido tratamiento quimioterápico para la enfermedad locorregional, debían haber pasado > 6 meses del último tratamiento recibido. No se incluyeron pacientes con afectación metastásica no controlada del sistema nervioso central, que hubieran recibido previamente ICIs o con contraindicación a agentes inmunoestimulantes.

En el proceso de randomización se estratificó a los pacientes según estado funcional (PS 0 vs. 1) y modo de presentación (recurrente vs metastásico)

El objetivo principal del ensayo fue SLP evaluada por un comité revisor independiente y según criterios RECIST v1.1. Los objetivos secundarios fueron SG medida por el investigador, TRO medida por revisor independiente, duración de la respuesta, tasa de control de la enfermedad y toxicidad. No se incluyó evaluación de calidad de vida. Se

calculó un tamaño muestral de 280 pacientes para que, con un total de 200 eventos, se demostrara un beneficio en términos de HR de 0,67 con una potencia del 80% y un nivel de significación de 0,05. Se planificó un análisis interino con 130 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

El estudio fue realizado entre el 18/10/2018 y el 8/5/2022. Se incluyeron 408 pacientes de los que se randomizaron 289 (población por intención de tratar): 146 pacientes recibieron el tratamiento experimental y 143 el tratamiento estándar. Los pacientes no randomizados lo fueron por fallo de screening (108 pacientes) o retirada de consentimiento (9 pacientes). En la fase de tratamiento de combinación (quimioterapia + toripalimab/placebo) todos los pacientes (289) recibieron al menos una dosis del tratamiento en investigación. 57 pacientes discontinuaron el tratamiento en esta fase (32 en la rama de toripalimab y 25 en la de placebo), 20 de ellos por progresión (8 en la rama de toripalimab y 12 en la de placebo) y 17 por eventos adversos (11 en la rama de toripalimab y 6 en la de placebo). En la fase de mantenimiento 232 pacientes recibieron toripalimab (114 pacientes) o placebo (118 pacientes).

El primer análisis interino demostró la superioridad del brazo de toripalimab en términos de SLP, con lo que el ciego fue abierto, los pacientes con toripalimab continuaron recibiendo y los de placebo discontinuaron el placebo. En el segundo análisis interino todos los pacientes habían discontinuado el tratamiento.

El estudio se llevó a cabo íntegramente en Asia, la media de edad al diagnóstico fue de 48 años y el 83% fueron hombres. La práctica totalidad de los pacientes presentaron carcinomas no queratinizantes y el porcentaje de PLD1 positivo (determinación centralizada con test JS311 y plataforma Ventana Benchmark Ultra) fue del 83%. Las características descritas se resumen en la tabla 1.

Characteristic	No. (%)	
	Toripalimab + gemcitabine-cisplatin (n = 146)	Placebo + gemcitabine-cisplatin (n = 143)
Age, median (IQR), y	46 (38-53)	51 (43-57)
≤50	97 (66)	69 (48)
>50	49 (34)	74 (52)
Sex		
Male	124 (85)	116 (81)
Female	22 (15)	27 (19)
Asian	146 (100)	143 (100)
Disease status		
Recurrent	85 (58)	87 (61)
Locally advanced, No./total (%)	19/85 (22)	20/87 (23)
With distal metastasis, No./total (%)	66/85 (78)	67/87 (77)
Primary metastatic ^a	61 (42)	56 (39)
ECOG PS score ^b		
0	83 (57)	81 (57)
1	63 (43)	62 (43)
Histology		
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma	145 (99)	140 (98)
Keratinizing squamous cell carcinoma	1 (1)	2 (1)
Other	0	1 (1)
Metastatic sites at baseline (ITT population)		
Liver	61 (42)	57 (40)
Bone	60 (41)	55 (39)
Lung	59 (40)	56 (39)
Current or former smoker	76 (52)	59 (41)
Current or former alcohol use	30 (21)	18 (13)
Prior treatment		
Radiation therapy	85 (58)	87 (61)
Concurrent chemotherapy to radiation	65 (45)	68 (48)
Neoadjuvant therapy	54 (37)	49 (34)
Surgery	38 (26)	43 (30)
Adjuvant therapy	24 (16)	21 (15)
Disease-free interval, y, No./total (%) ^c		
≤2	48/75 (64)	45/79 (57)
>2	27/75 (36)	34/79 (43)
PD-L1 status positive, No./total (%) ^d	109/130 (84)	109/133 (82)
Baseline plasma EBV DNA copy No., IU/mL ^e		
<2000	54 (37)	54 (38)
≥2000	92 (63)	89 (62)

Tabla 1: características de los pacientes en el ensayo JUPITER-02

Resultados

El análisis final para el objetivo principal de **SLP evaluada por revisor externo** se realizó el 8 de junio de 2021. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 65,7 semanas para la

rama de toripalimab y de 37,3 semanas para la rama de placebo. La mediana de SLP fue de 21,4 meses (IC 95% 11,73-NA) en la rama de toripalimab frente a 8,2 meses (IC 95% 7,03-9,79) en la rama de placebo (HR=0,52; IC 95% 0,37-0,72, $p<0,0001$). Figura 1

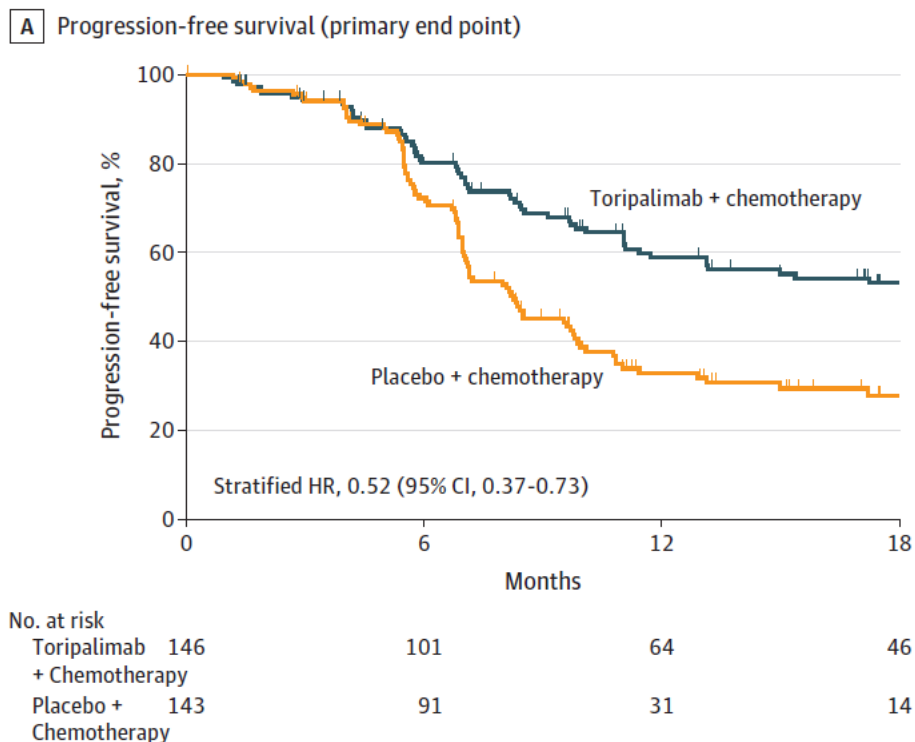


Figura 1: SLP en población por intención de tratar en ensayo JUPITER-02

En cuanto a **SG**, en el análisis del 8 de mayo de 2022 no se había alcanzado el número suficiente de eventos, se reportó un análisis posterior a fecha 10 de marzo de 2023 con madurez de los datos de 46% en el que se realizó formalmente el plan estadístico final. Así, la mediana de SG fue no alcanzada (IC 95% 38,7-NA) en la rama de toripalimab y de 33,7 meses (IC 95% 27-44,2) en la rama de placebo (HR = 0,63; IC 95% 0,44-0,89). Figura 2

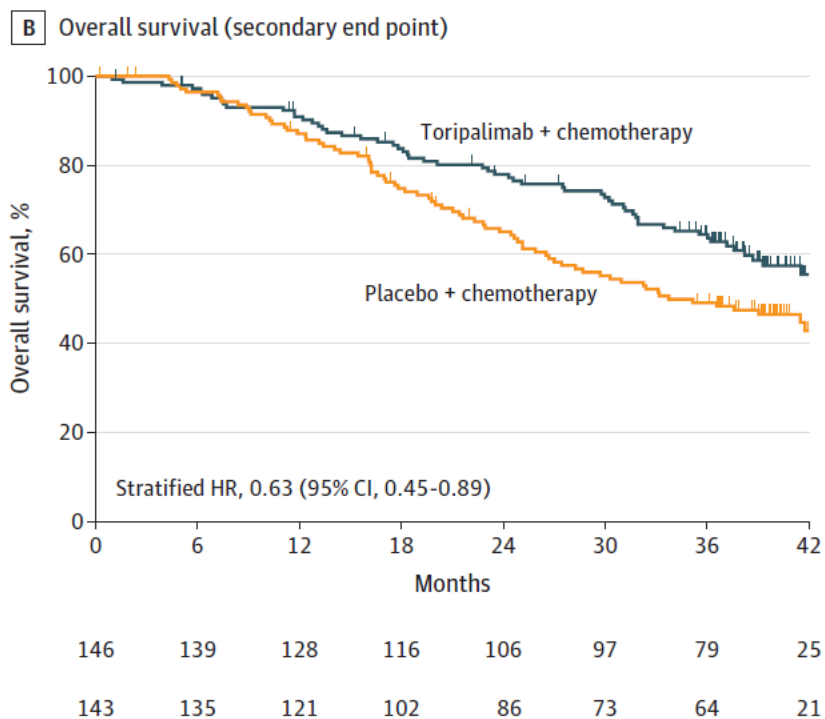


Figura 2: SG en población por intención de tratar en ensayo JUPITER-02

La **tasa de respuestas evaluadas por revisor externo** fue 78,8% (IC 95% 71,24-85,09) en la rama de toripalimab frente a 67,1% (IC 95% 58,79-74,75) en la rama de placebo ($p = 0,0221$).

En el análisis por subgrupos no se identificó ningún subgrupo de población con un beneficio diferencial (Figura 3), tampoco en el análisis según la expresión de PDL1 medida en célula tumoral o/y célula inmune (Tabla 2).

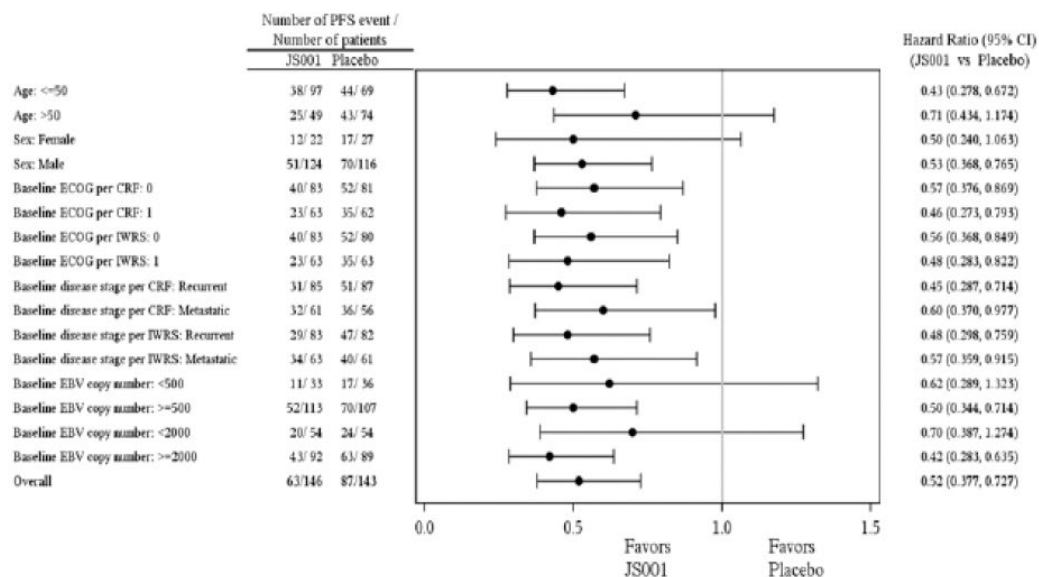


Figura 3: SLP por subgrupos en el ensayo JUPITER-02

Cutoffs for PD-L1 Status	No. of Patients	PFS		OS	
		Hazard Ratio (95% CI)	Median in month, Toripalimab vs Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	Median in month, Toripalimab vs Placebo
TC ≥ 1% or IC ≥ 1%	218	0.59 (0.405, 0.859)	19.4 vs. 8.3	0.71 (0.480, 1.043)	NE vs. 35.2
TC < 1% and IC < 1%	45	0.37 (0.168, 0.799)	NE vs. 6.8	0.36 (0.138, 0.953)	NE vs. 24.6
TC ≥ 1%	190	0.66 (0.444, 0.989)	15.4 vs.9.5	0.76 (0.503, 1.148)	NE vs. 33.7
TC < 1%	73	0.32 (0.165, 0.622)	NE vs. 7.0	0.37 (0.171, 0.800)	NE vs. 30.3
IC ≥ 1%	196	0.65 (0.433, 0.963)	19.4 vs. 9.5	0.76 (0.503, 1.140)	NE vs. 37.6
IC < 1%	67	0.32 (0.163, 0.610)	21.2 vs. 6.8	0.35 (0.162, 0.775)	NE vs. 24.6

Tabla 2: análisis de SLP y SG según expresión de PDL1 en célula tumoral (TC) o/y célula inmune (IC)

Por tanto, se trata de un ensayo fase III bien diseñado en su planteamiento formal (fase III aleratorizado doble ciego comparado con placebo) con un comparador que es considerado adecuado (cisplatino-gemcitabina) (6). Asimismo, 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 en la eficacia que aporta el tratamiento actual. Los objetivos del ensayo también son adecuados, aunque no se incluye evaluación de calidad de vida. Los grupos tras la randomización resultan bien balanceados. El estudio cumple su objetivo principal de SLP evaluada por revisor independiente y alcanza significación en SG en un análisis posterior. Sin embargo, hay que destacar que se realiza íntegramente en Asia y que la práctica totalidad de los pacientes presentan tumores del tipo no queratinizante. Esta circunstancia podría crear incertidumbre en la extrapolación de los resultados al entorno occidental y a los tumores queratinizantes. Sin embargo, las guías internacionales no distinguen un abordaje distinto para los carcinomas de nasofaringe recurrentes/metastásicos queratinizantes o no queratinizantes (10,11). La población anciana está infrarrepresentada en este ensayo ya que se limitaba la inclusión a pacientes menores de 76 años y el porcentaje de pacientes entre 65 y 75 años fue bajo (7 de 146 pacientes en la rama de toripalimab). Por último, la determinación de PDL1, pese a hacerse de forma centralizada, no se realiza según los scores establecidos (fundamentalmente CPS o TAP).

Los ensayos RATIONALE-309 (8) y CAPTAIN-1st (9) se alinean en los resultados de este estudio, ya que demuestran también beneficio en la combinación de ICI con quimioterapia frente a quimioterapia sola. También la cohorte 7 del ensayo POLARIS-02 (12) que evaluaba la combinación de toripalimab con cisplatino y gemcitabina en primera línea mostró unos resultados en su objetivo principal, tasa de respuestas, en concordancia con los resultados del ensayo JUPITER-02 (tasa de respuestas del ensayo POLARIS-02 75.0%, IC 95% 42,8-94,5)

6. SEGURIDAD (7)

La población incluida en el estudio de seguridad fue la misma que la población por intención de tratar, ya que todos los pacientes recibieron al menos un ciclo del tratamiento en investigación (toripalimab/placebo).

Ambos grupos recibieron una media de 6 ciclos de quimioterapia y el 80% de los pacientes en cada rama continuó con toripalimab/placebo. La mediana de tiempo de

tratamiento fue de 15,1 meses en la rama de toripalimab frente a 8,6 meses en la rama de placebo. Esta diferencia estuvo condicionada por la apertura del ciego y la discontinuación de placebo tras el primer análisis interino. Se detalla la exposición a cada uno de los fármacos en la Tabla 3.

	Toripalimab + GC N = 146	Placebo + GC N = 143
Toripalimab/Placebo		
Median Duration of Exposure (range)	14.5 months (0.07- 24.1)	7.9 months (0.03- 22.6)
Median Dose Intensity ¹ (range)	75.5 mg/week (11.6-82.8)	NA
Cisplatin		
Median Duration of Exposure (range)	4.2 months (0.7- 7.6)	4.2 months (0.7- 6.7)
Median Dose Intensity ¹ (range)	38.2 mg/week (21-53)	37.7 mg/week (22-55)
Gemcitabine		
Median Duration of Exposure (range)	4.4 months (0.7- 7.8)	4.5 months (0.7- 6.7)
Median Dose Intensity ¹ (range)	836.8 mg/week (331-1209)	845.4 mg/week (316, 1298)
GC=gemcitabine/cisplatin ¹ Dose intensity = actual cumulative dose/actual duration of exposure; NA=not applicable		

Tabla 3: exposición a cada uno de los fármacos administrados en el ensayo JUPITER-02

La toxicidad global y $\geq$ grado 3 se detalla en la Tabla 4. Todos los pacientes presentaron, al menos un evento adverso. Los eventos adversos que fueron más frecuentes en la rama de toripalimab frente al tratamiento estándar fueron hipotiroidismo, infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía. Los eventos adversos $\geq$ grado 3 ocurrieron en el 89,7% de los pacientes en la rama de toripalimab y en el 90,2% en la rama estándar. Los eventos adversos graves fueron similares en ambas ramas (43,8% y 43,4%). En cuanto a los eventos adversos inmunorrelacionados, fueron de 54,1% en la rama del toripalimab frente al 21,7% en la rama estándar ($\geq$ grado 3: 9,6% frente a 1,4%). Sufrieron eventos adversos fatales el 3,4% de los pacientes en la rama de toripalimab frente al 2,8% en la rama estándar. Las reacciones infusionales fueron del 4,1% en la rama de toripalimab frente al 4,2% en la rama estándar.

Adverse event, No. of patients (%) ^a	Toripalimab + gemcitabine-cisplatin (n = 146)		Placebo + gemcitabine-cisplatin (n = 143)	
	Any grade	≥Grade 3 ^b	Any grade	≥Grade 3
Any treatment-emergent adverse event ^{c,d}	146 (100)	131 (89.7)	143 (100.0)	129 (90.2)
Leukopenia	133 (91.1)	90 (61.6)	135 (94.4)	84 (58.7)
Anemia	130 (89.0)	72 (49.3)	135 (94.4)	58 (40.6)
Neutropenia	126 (86.3)	86 (58.9)	133 (93.0)	91 (63.6)
Nausea	103 (70.5)	2 (1.4)	121 (84.6)	4 (2.8)
Vomiting	99 (67.8)	3 (2.1)	94 (65.7)	3 (2.1)
Thrombocytopenia	94 (64.4)	49 (33.6)	88 (61.5)	41 (28.7)
Decreased appetite	81 (55.5)	1 (0.7)	90 (62.9)	0
Constipation	58 (39.7)	0	66 (46.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	58 (39.7)	2 (1.4)	45 (31.5)	2 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	56 (38.4)	2 (1.4)	57 (39.9)	0
Fatigue	54 (37.0)	3 (2.1)	54 (37.8)	3 (2.1)
Hypothyroidism	53 (36.3)	1 (0.7)	25 (17.5)	0
Rash	51 (34.9)	5 (3.4)	39 (27.3)	3 (2.1)
Pyrexia	47 (32.2)	2 (1.4)	35 (24.5)	1 (0.7)
Diarrhea	45 (30.8)	2 (1.4)	33 (23.1)	0
Neuropathy peripheral	45 (30.8)	0	45 (31.5)	1 (0.7)
Cough	41 (28.1)	0	38 (26.6)	0
Hyponatremia	38 (26.0)	13 (8.9)	53 (37.1)	6 (4.2)
Musculoskeletal pain	37 (25.3)	0	36 (25.2)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	37 (25.3)	5 (3.4)	20 (14.0)	4 (2.8)
Hypokalemia	35 (24.0)	12 (8.2)	36 (25.2)	11 (7.7)
Insomnia	35 (24.0)	0	26 (18.2)	0
Stomatitis	34 (23.3)	1 (0.7)	27 (18.9)	1 (0.7)
Dizziness	32 (21.9)	0	31 (21.7)	1 (0.7)
Blood creatinine increased	28 (19.2)	1 (0.7)	34 (23.8)	1 (0.7)
Headache	27 (18.5)	0	32 (22.4)	0
Hypochloremia	27 (18.5)	2 (1.4)	37 (25.9)	0

Tabla 4: eventos adversos en en ensayo JUPITER-02

Se discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el 11,6% de los pacientes en la rama de toripalimab y en el 4,9% en la rama estándar.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

En el ensayo clínico JUPITER-02 se demuestra 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, en el análisis interino preespecificado. Además, los datos de SG en

el análisis final de SG también demuestran 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. Le ha sido otorgada una magnitud de beneficio de 4 según la escala de beneficio clínico de ESMO (1).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El carcinoma de nasofaringe es una patología grave y poco frecuente. En el estadio recurrente/metastásico no tributario de tratamiento con intención radical, el tratamiento estándar había sido la quimioterapia con unos resultados modestos en términos de SLP y SG. El ensayo clínico JUPITER-02 se plantea en este escenario. Así, la combinación de toripalimab con cisplatino y gemcitabina aporta beneficio en SLP y SG respecto a la quimioterapia sola. El beneficio encontrado es consistente en todos los subgrupos, incluidos aquellos que evalúan PDL1 en célula tumoral +/- inmune. El porcentaje de pacientes con tumores queratinizantes y mayores de 65 años está infrarrepresentado, lo que es consecuencia de que la población incluida en el ensayo es 100% asiática y que como criterio de inclusión se estableció 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 (4,11).

Se han testado en el mismo escenario clínico y junto a la misma quimioterapia tislelizumab y camrelizumab (8,9). Sin embargo, no existen comparaciones directas ni indirectas entre los distintos ICIs. Camrelizumab no ha sido comercializado fuera del entorno asiático, pero tislelizumab sí ha sido aprobado por la EMA en mayo de 2025 en este mismo escenario. Ambos ensayos se alinean según sus resultados en que la adición de los ICIs a la quimioterapia estándar supone un beneficio en términos de SLP para los pacientes con carcinoma de nasofaringe recurrente/metastásico.

Por tanto, se recomienda el tratamiento de toripalimab junto con cisplatino y gemcitabina como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de nasofaringe recurrente o metastásico no subsidiarios de tratamiento radical.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. ESMO [Internet]. [cited 2025 Nov 29]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=354>
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, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Nov 25];32(4):452–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358989/>
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. 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/>
 12. Wang FH, Wei XL, Feng J, Li Q, Xu N, Hu XC, et al. Efficacy, Safety, and Correlative Biomarkers of Toripalimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Clinical Trial (POLARIS-02). *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Nov 29];39(7):704–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492986/>

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

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

Consultoría: MSD, Bristol

Promoción de formación: MSD, Merck