

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-402/V1/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tislelizumab (Tevimbra®) en combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma nasofaríngeo recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción.....	1
Tislelizumab (Tevimbra®) (18).....	3
Farmacología (18).....	4
Eficacia (13,18).....	4
Seguridad (13,18).....	7
Discusión.....	8
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	21

Introducción

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es un tipo poco común de cáncer de cabeza y cuello con características epidemiológicas únicas. La distribución de la enfermedad demuestra una clara prevalencia regional, racial y de género. En 2022, se registraron 120 434 casos nuevos de CNF y 73 482 muertes a nivel mundial, en Europa es relativamente raro, 0,4–0,6 casos por 100 000 habitantes, con aproximadamente 5 000 nuevos casos al año en todo el continente. Las tasas de incidencia global más altas se observan en el sudeste asiático (especialmente en el sur de China), Micronesia/Polinesia, este de Asia y norte de África. En las últimas décadas (1970–2007), la incidencia de CNF ha disminuido a nivel mundial, con reducciones sustanciales en el sur y este de Asia, Norteamérica y los países nórdicos. En España, la tasa ajustada de incidencia es de 0,89 casos por 100 000 habitantes y año, lo que confirma que se trata de un tumor infrecuente (1,2).

El CNF presenta características que difieren según la región geográfica. Por ejemplo, la distribución por edad varía entre áreas de baja y alta incidencia: En áreas de baja incidencia (como la Unión Europea), la incidencia aumenta con la edad y presenta un patrón bimodal, con un primer pico en adolescentes y adultos jóvenes y un segundo pico después de los 65 años. En áreas endémicas, la incidencia aumenta a partir de los 30 años, alcanzando su máximo entre los 40 y 59 años, y desciende posteriormente. La incidencia es de dos a tres veces mayor en hombres que en mujeres (2).



El origen del CNF se sitúa en el epitelio de la nasofaringe, región anatómica que conecta la vía aérea superior con el tracto digestivo. La presentación clínica del CNF es compleja porque los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos: obstrucción nasal, epistaxis, hipoacusia unilateral y adenopatías cervicales indoloras. Esta inespecificidad contribuye a que una proporción considerable de pacientes sea diagnosticada en fases localmente avanzadas o metastásicas. Desde el punto de vista histológico, la OMS clasifica el CNF en tres tipos: carcinoma escamoso queratinizante (tipo I), carcinoma no queratinizante diferenciado (tipo II), carcinoma no queratinizante indiferenciado (tipo III) y un cuarto llamado escamoso basaloide añadido en 2005 con muy pocos casos reportados. En áreas de alta incidencia más del 95% de los casos corresponden al tipo III, mientras que en poblaciones occidentales predomina el tipo I. Estas diferencias sugieren que no se trata de una entidad homogénea, sino de un espectro de procesos tumorales condicionados por factores etiológicos diversos (3-5).

Entre los factores etiológicos, el virus de Epstein-Barr (EBV) ocupa un lugar central. La infección por EBV es prácticamente universal, pero solo en determinadas circunstancias se convierte en un detonante oncogénico. En pacientes con CNF se han descrito títulos elevados de anticuerpos frente a antígenos del virus, que pueden preceder al diagnóstico en varios años. En un estudio prospectivo en Taiwán con más de 9600 varones, los niveles séricos elevados de IgA frente al antígeno de la cápside viral y la DNasa del EBV se asociaron de forma independiente con un riesgo significativamente mayor de CNF, con una clara relación dosis-respuesta. Sin embargo, la universalidad del virus hace evidente que se requieren cofactores adicionales. Entre ellos destacan el consumo de pescado en salazón y otros alimentos preservados (ricos en nitrosaminas y mutágenos), la exposición a humo de tabaco o de combustión doméstica, y la susceptibilidad genética ligada a determinados haplotipos HLA. En poblaciones occidentales, donde el pescado salado no forma parte de la dieta habitual, el tabaco, el alcohol o la infección por virus adquieren un papel más relevante, especialmente en el subtipo escamoso queratinizante (3,4,6,7).

La evolución del CNF depende en gran medida del estadio al diagnóstico. En regiones de baja incidencia, la supervivencia global a cinco años se sitúa en torno al 50%, aunque existen diferencias según la edad y el subtipo histológico. Los pacientes jóvenes presentan mejores resultados, mientras que en mayores de 65 años la supervivencia desciende notablemente. Además, la enfermedad se presenta en mayor proporción en los hombres, con tasas de incidencia de dos a tres veces superiores respecto a las mujeres (3).

El manejo clínico del CNF se centra en la radioterapia, que sigue siendo el tratamiento de referencia del CNF debido a su localización anatómica y a su radiosensibilidad. En estadios iniciales, la radioterapia exclusiva es suficiente, mientras que en enfermedad localmente avanzada se recomienda la combinación de quimiorradioterapia concurrente (CCRT, por sus siglas en inglés) basada en cisplatino y se ha consolidado como la base del tratamiento en pacientes con CNF localmente avanzado (CNF-LA). Sin embargo, en este grupo de pacientes algunos siguen presentando un alto riesgo de recaída a distancia; por ello, la combinación de quimioterapia de inducción y regímenes de quimioterapia adyuvante junto con CCRT ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia y se ha incorporado como estrategia en estadios III-IV (3,8).

En el contexto de recaída o enfermedad metastásica, los regímenes de cisplatino y gemcitabina han representado el estándar de tratamiento hasta la aparición de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), las guías internacionales recomendaban la combinación de gemcitabina más cisplatino (GC) como el régimen de tratamiento más adecuado en la primera línea, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7 meses y una tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) del 64%. Sin embargo, el beneficio a largo plazo de la combinación de gemcitabina y cisplatino es limitado, con una tasa de SLP a 12 meses de solo un 20% y una mediana de supervivencia global (SG) de 22 meses (2,9-12).

Los objetivos del tratamiento en enfermedad avanzada son la prolongación de la supervivencia junto con la preservación de la calidad de vida. En este sentido, los avances en inmunoterapia han abierto nuevas vías: anti-PD-1 como camrelizumab, toripalimab o tislelizumab han mostrado eficacia clínica y se posicionan como alternativas en la

práctica clínica. Su papel se está consolidando como parte de los algoritmos terapéuticos recomendados en guías internacionales, aportando una nueva dimensión al tratamiento del CNF (2,8-10).

En el escenario de primera línea, tres estudios de fase 3 evaluaron el uso de anti-PD-1 en combinación con gemcitabina+cisplatino, mostrando resultados positivos:

- Tislelizumab (RATIONALE-309) (13,14).
- Toripalimab (JUPITER-02) (15,16).
- Camrelizumab (CAPTAIN-1st) (17).

Todos estos ensayos alcanzaron su objetivo principal (SLP evaluada por IRC). En julio de 2024, la UE autorizó toripalimab en combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CNF recurrente no susceptible de cirugía o radioterapia, o metastásico, basado en los resultados del ensayo fase 3 JUPITER-02. Posteriormente, en mayo de 2025 la UE autorizó tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico basado en los resultados del ensayo fase 3 RATIONALE-309. Camrelizumab, a fecha de elaboración de este informe, no ha sido autorizado en la UE y no es considerado en este informe como comparador. Los tratamientos disponibles en la actualidad para el tratamiento del CNF en esta indicación vienen recogidos en la tabla A1 del anexo.

A raíz de los hallazgos de estos ensayos fase 3, las guías clínicas internacionales se han actualizado para recomendar el tratamiento con ICI más quimioterapia como una opción en primera línea en pacientes con CNF recurrente o metastásico (9,10).

Tislelizumab (Tevimbra®) (18)

Tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico. Esta indicación es el objeto de este informe de posicionamiento. Además, tiene las siguientes indicaciones autorizadas:

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM resecable con alto riesgo de recidiva. En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan: CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico. En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan: CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o CPNM metastásico. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.
- Cáncer de pulmón microcítico (CPM): en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM en estadio extenso.
- Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE): en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en pacientes

adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de positividad del área tumoral (TAP, por sus siglas en inglés) ≥ 5 %.

- Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE): en combinación con quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del CCEE irreseccable, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación de TAP ≥ 5 %. Tislelizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irreseccable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.

Tislelizumab se encuentra disponible en España en forma de concentrado para solución en viales de 100 mg/10 ml. En combinación con quimioterapia, la dosis recomendada de tislelizumab en esta indicación es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos. Cuando tislelizumab y la quimioterapia se administran el mismo día, tislelizumab debe administrarse antes de la quimioterapia. Es necesario consultar la posología en la ficha técnica (FT) del medicamento quimioterápico, así como las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides como medicación previa para prevenir las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia. Los pacientes deben recibir tratamiento con tislelizumab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en esta indicación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con tislelizumab en función de la seguridad y la tolerabilidad tal como se describe en la ficha técnica (18).

Farmacología (18)

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal variante humanizado de tipo IgG4 frente a PD-1, que se une al dominio extracelular del PD-1 humano con alta especificidad y afinidad ($KD = 0,15$ nM). Bloquea de manera competitiva la unión tanto de PD-L1 como de PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y potenciando la actividad funcional de las células T en ensayos celulares in vitro. Tislelizumab no se une a los receptores Fc gamma ni a C1q y, por lo tanto, no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ni citotoxicidad dependiente del complemento.

Eficacia (13,18)

La eficacia de tislelizumab para esta indicación se evaluó únicamente en el estudio BGB-A317-309 (RATIONALE-309), un estudio de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que comparó la eficacia y la seguridad de tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino (T+GC) frente a placebo en combinación gemcitabina y cisplatino (P+GC) como tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico. El diseño del estudio se encuentra en la figura A1 del anexo.

En el estudio pivotal RATIONALE-309 se aleatorizaron 263 pacientes con CNF recurrente o metastásico, distribuidos en una proporción 1:1 entre el brazo tislelizumab más gemcitabina y cisplatino ($n=131$) y el brazo placebo más gemcitabina y cisplatino ($n=132$), los factores de estratificación fueron el sexo (hombre vs mujer) y la presencia de metástasis hepáticas (sí vs no). Para los pacientes del grupo placebo + GC, se permitió el cambio a monoterapia con tislelizumab tras la progresión de la enfermedad confirmada por el IRC. A criterio del investigador, los pacientes que recibieron tislelizumab podían continuar el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad, bajo las condiciones definidas en el protocolo.

Todos los pacientes incluidos en el ensayo eran de origen asiático, predominantemente de China (94%). La mediana de edad de los participantes fue de 50 años (rango 23–74), con una mayoría de hombres (78%). En cuanto a la situación clínica, un 62% de los pacientes presentaba recurrencia tras tratamiento previo, mientras que un 33% tenía enfermedad metastásica de novo. El estado funcional basal según ECOG fue de 0 en aproximadamente el 37% y de 1 en el 63%. Respecto a las características tumorales, el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma no queratinizante indiferenciado (73%), seguido del diferenciado no queratinizante (13%) y el carcinoma escamoso queratinizante (7%). Entre las localizaciones de metástasis más comunes se encontraron hueso (44%), hígado (43%), pulmón (46%) y ganglios linfáticos (57%). La mayoría de los pacientes presentaba niveles elevados de ADN del EBV (≥ 500 IU/mL) (76%) y una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 10\%$ (62%).

El estudio incluyó a pacientes adultos diagnosticados de CNF recurrente o metastásico, confirmado histológicamente, que no hubieran recibido quimioterapia sistémica previa para enfermedad avanzada. Los participantes debían presentar al menos una lesión medible según criterios RECIST v1.1, con un estado funcional ECOG de 0 o 1 y una esperanza de vida mínima estimada en 12 semanas. Se requirió además una adecuada función hematológica, renal y hepática, así como disponibilidad de datos sobre expresión tumoral de PD-L1 y nivel basal de ADN del EBV.

Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con ICI (anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4) o quimioterapia sistémica en el contexto metastásico. También quedaron fuera aquellos con enfermedad autoinmune activa o antecedentes de trasplante de órganos, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no controladas, y quienes presentaran infecciones activas graves. Asimismo, se excluyeron sujetos con toxicidades no resueltas de tratamientos oncológicos previos, con condiciones médicas significativas que pudieran interferir en la participación segura en el ensayo, o que hubieran recibido previamente radioterapia paliativa o cirugía mayor en un periodo cercano al inicio del estudio.

Se aleatorizó (1:1) a un total de 263 pacientes para recibir:

- Brazo experimental: tislelizumab 200 mg IV cada 3 semanas+gemcitabina (1.000 mg/m², días 1 y 8) +cisplatino (80 mg/m², día 1), hasta 4–6 ciclos, seguido de tislelizumab en monoterapia (200 mg cada 3 semanas) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Brazo control: placebo+gemcitabina (1.000 mg/m², días 1 y 8) +cisplatino (80 mg/m², día 1), hasta 4–6 ciclos, seguido de placebo en monoterapia cada 3 semanas, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal del estudio RATIONALE-309 fue la SLP evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC, por sus siglas en inglés) en la población con intención de tratar (ITT), de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias clave incluyeron la SG, la supervivencia libre de progresión después de la siguiente línea de tratamiento (SLP2), la ORR y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés), todas ellas evaluadas según RECIST v1.1. Asimismo, se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento, junto con medidas de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-H&N35.

El análisis de eficacia se planificó sobre la población ITT, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. La SLP se analizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado, con estimaciones de hazard ratio (HR) e intervalos de confianza del 95%. En el análisis intermedio (análisis principal, corte de datos: 26 de marzo de 2021) y en el análisis actualizado (de tipo exploratorio, corte de datos: 8 de diciembre de 2023), se observaron resultados consistentes. Los datos de eficacia de la variable principal de los análisis intermedio y actualizado se encuentran en la tabla A2 del anexo.

Los resultados de eficacia del análisis principal se basan en el análisis intermedio pre-planificado realizado con fecha de corte del 26 de marzo de 2021, momento en el que se habían producido un total de 152 (57,8%) eventos de SLP según RECIST v1.1 evaluados por el IRC en la población ITT (65 eventos en el brazo T+GC y 87 eventos en el brazo P+GC).

El estudio alcanzó su objetivo principal. El análisis principal de la SLP evaluada por el IRC en la población ITT demostró un beneficio estadísticamente significativo de tislelizumab más GC frente a placebo más GC, con una tasa de eventos del 49,6 % y 65,9 %, respectivamente, y una mediana de SLP de 9,2 meses para tislelizumab más GC frente a 7,4 meses para placebo más GC (HR estratificada=0,52 [IC del 95 %: 0,38–0,73], $p < 0,0001$), la mediana del tiempo de seguimiento del estudio fue de 10,25 meses (rango: 0,3 a 23,3 meses) para el brazo experimental y de 9,77 meses (rango: 0,1 a 20,9 meses) para el brazo control. La tasa de SLP a los 12 meses fue de 35,7% (25,2-46,4) para tislelizumab+quimioterapia frente a 12,2% (5,6-21,4) para quimioterapia. La gráfica de Kaplan-Meier de la SLP del análisis principal se encuentra en la figura A2 del anexo.

Además, se aportó información de eficacia en un análisis actualizado de carácter descriptivo, con aproximadamente 17 meses adicionales de mediana de seguimiento del estudio, a fecha de finalización del mismo, el 8 de diciembre de 2023. En el análisis actualizado la mediana de SLP fue de 9,6 meses en el grupo tislelizumab+quimioterapia frente a 7,4 meses en el grupo placebo+quimioterapia, con un HR de 0,50 (IC95%: 0,37–0,68; $p < 0,0001$). Todas las variables secundarias de eficacia se presentaron en el análisis intermedio. Además, en el análisis actualizado se presentaron datos de eficacia de la SG, SLP2 evaluada por investigador y PRO.

A fecha de corte de datos del análisis principal, el tiempo medio de seguimiento para la SG fue de 10,3 meses (IC 95 %: 9,8 a 11,2 meses) en el brazo experimental y de 9,8 meses (IC 95 %: 9,3 a 10,5 meses) en el brazo control, los datos de SG fueron inmaduros. Se registraron un total de 34 muertes (12,9 %) en la población ITT (18 en el brazo experimental y 16 en el brazo control). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos. La HR estratificada estimada fue de 0,97 (IC 95 %: 0,49 a 1,92). A la fecha de finalización del estudio, el 8 de diciembre de 2023, con un seguimiento medio de la supervivencia global de aproximadamente 41 meses, se habían registrado 119 eventos de SG (45,2 %) en la población ITT (42,0 % en el brazo T+GC frente a 48,5 % en el brazo P+GC), con una mediana de SG para el brazo de T+GC de 45,3 meses (33,4, NE) y de 31,8 (25,0, NE) en el brazo de P+GC (HR 0,73; IC 95%:0,51, 1,05).

En el análisis principal, la ORR fue mayor en el brazo experimental 69,5% (IC 95%: 60,8, 77,2) vs. 55,3% (IC 95 %:46,4, 64,0) y la DoR fue de 8,5 meses (IC 95%: 6,5, NE) frente a 6,1 meses (IC 95%: 4,7, 6,2) en el brazo control. Los resultados de SLP2 evaluada por investigador eran inmaduros, habiéndose registrado únicamente 51 eventos de SLP2 (19,4 %) en la población ITT (19 eventos [14,5 %] en el brazo T+GC y 32 eventos [24,2 %] en el brazo P+GC). La mediana de SLP2 no se alcanzó (IC 95 %: 16,1, NE) para el brazo T+GC y fue de 16,1 meses (IC 95 %: 12,5, NE) para el brazo P+GC.

En el análisis actualizado, la ORR en el brazo de T+GC fue del 68,7% (IC 95%: 60,0, 76,5) vs. 55,3% (IC 95 %:46.4, 64,0) en el brazo P+GC. Los resultados en este corte de la SLP2 evaluada por el investigador eran más maduros y registraron 44 eventos (33,6%) en el brazo experimental, y 58 (43,9%) en el brazo control, en cuanto a las medianas, en el brazo de tislelizumab fue de 45,3 meses (31,5, NE) y de 20,5 meses en el brazo placebo (HR 0,51; IC 95%: 0,34, 0,75) (13,9, 27,2).

Respecto a las terapias subsiguientes recibidas, 78 pacientes (59,5%) del brazo T+GC y 32 (24,2%) del brazo P+GC recibieron terapias sistémicas posteriores; y 69 pacientes (52,3%) pasaron del brazo de placebo a recibir tislelizumab (*crossover*). Al cierre del estudio (8 diciembre de 2023), el uso de terapias sistémicas anticancerígenas posteriores utilizadas por $\geq 2\%$ de los pacientes en cualquier grupo fue mayor en el grupo de T+GC y estuvo dominado por quimioterapia. Lo más frecuente (T+GC vs P+GC) fue: capecitabina 19,8% vs 6,1%, nab-paclitaxel 19,1% vs 6,8%, cisplatino 12,2% vs 6,1%, carboplatino 9,2% vs 3,8%, docetaxel 6,9% vs 0,8%; también hubo nedaplatino y paclitaxel (ambos 5,3% vs 4,5%), gemcitabina (3,1% vs 2,3%) y S-1 (3,1% vs 2,3%).

En general, los resultados del análisis por subgrupos fueron consistentes con los observados en la población ITT, mostrando un beneficio de tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino frente al control en la mayoría de los subgrupos evaluados. En aquellos subgrupos donde no se observó un efecto favorable, los tamaños muestrales fueron muy reducidos, con amplios intervalos de confianza y posibles desequilibrios basales, por lo que no es posible extraer conclusiones firmes. Estos análisis deben interpretarse como exploratorios. La calidad de vida fue evaluada con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Los resultados no mostraron diferencias clínicamente significativas

entre T+GC y P+GC. El tiempo al deterioro mostró recuentos de eventos similares, sin señales clínicamente relevantes a favor/en contra de ninguno de los dos brazos.

Seguridad (13,18)

El perfil de seguridad de tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino para la indicación de tratamiento de primera línea en CNF recurrente o metastásico se evaluó a partir de los datos de la población tratada del estudio pivotal RATIONALE-309: n=133 en el grupo tislelizumab más quimioterapia y n=130 en el grupo placebo más quimioterapia. Los datos de seguridad que se presentan se basan en el análisis final del estudio (con fecha de corte de datos del 8 de diciembre de 2023), con un tiempo medio de seguimiento de 27,5 meses.

Se observaron exposiciones similares a quimioterapia en ambos brazos del RATIONALE-309 (duración mediana de exposición: 4,14 meses tanto en el brazo T+GC como en el brazo P+GC; número mediano de ciclos recibidos: 6,0 en ambos brazos).

Todos los pacientes de ambos brazos del RATIONALE-309 ($\geq 99\%$) presentaron ≥ 1 eventos adversos (EA). Los más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$ en cualquiera de los brazos) fueron: anemia (87,2% en T+GC frente a 90,8% en P+GC), descenso de neutrófilos (61,7% frente a 59,2%), descenso de leucocitos (61,7% frente a 63,1%), náuseas (58,6% frente a 72,3%), trombocitopenia/descenso de plaquetas (54,1% frente a 61,5%), pérdida de apetito (48,1% frente a 50,0%), neutropenia (35,3% frente a 29,8%), tos/tos productiva (37,3% frente a 17,7%), estreñimiento (34,6% frente a 46,2%), hiponatremia (30,8% frente a 28,5%), hipotiroidismo (30,8% frente a 15,4%), aumento de aspartato aminotransferasa (29,3% frente a 23,8%), aumento de alanina aminotransferasa (28,6% frente a 20,8%), fiebre (26,3% frente a 10,0%), exantema (25,6% frente a 22,3%), prurito (21,8% frente a 13,8%), malestar general (21,8% frente a 23,8%) e hipopotasemia (22,6% frente a 23,1%).

Las tasas de EA \geq grado 3 fueron similares en ambos brazos (85,0% en T+GC frente a 85,4% en P+GC). Los más comunes (incidencia $\geq 5\%$ en cualquiera de los brazos) fueron: anemia (30,8% frente a 33,1%), descenso de leucocitos (30,1% frente a 39,2%), descenso de neutrófilos (29,3% frente a 37,7%), neutropenia (22,6% frente a 17,7%), leucopenia (21,8% frente a 15,4%), trombocitopenia/descenso de plaquetas (20,3% frente a 25,4%), descenso de linfocitos (10,5% frente a 13,8%), hipopotasemia (5,3% frente a 6,2%) y trombocitopenia (4,5% frente a 7,7%).

La incidencia global de EA graves (SAE, por sus siglas en inglés) fue comparable en ambos brazos, 35,3% en el brazo T+GC y 35,4% en el brazo P+GC. Los más frecuentes ($\geq 2\%$ en cualquiera de los brazos) fueron: descenso de plaquetas (6,8% frente a 10,8%), sepsis (3,0% frente a 0%), trombocitopenia (3,0% frente a 2,3%), anemia (2,3% frente a 3,8%), descenso de neutrófilos (2,3% frente a 3,1%), descenso de leucocitos (2,3% frente a 3,8%) y neumonía (1,5% frente a 3,1%). Se detectaron 2 casos de neutropenia febril en el brazo T+GC.

La mayoría de las muertes ocurrieron más de 30 días después de la última dosis. La enfermedad en estudio fue la principal causa en ambos brazos (27,1% frente a 13,8%). La incidencia de EA con desenlace mortal fue del 4,5% (6 pacientes) en T+GC y 1,5% (2 pacientes) en P+GC. Estos incluyeron: muerte accidental, disminución del nivel de consciencia, hipoxia y neumonía aspirativa, síndrome mielodisplásico, hemorragia faríngea y muerte por causa desconocida. Los eventos fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos del tratamiento y/o de la enfermedad subyacente o comorbilidades.

Los EA considerados relacionados causalmente con tislelizumab/placebo ocurrieron en 78,2% de los pacientes en T+GC y en 74,6% en P+GC. Las incidencias de EA \geq grado 3 y de EA graves relacionados fueron comparables entre T+GC y P+GC (24,1% vs. 22,3% / 9,8% vs. 11,5% respectivamente). Los EA mortales considerados relacionados fueron más frecuentes en T+GC (3,1% frente a 0%).

Una mayor proporción de pacientes interrumpió tratamiento por un EA en T+GC (16,5%) frente a P+GC (10,8%). Los más frecuentes fueron: leucopenia, miocarditis, descenso de neutrófilos, descenso de plaquetas, trombocitopenia y descenso de leucocitos (1,5% cada uno).

El perfil de EA refleja los ya conocidos de los componentes individuales, vinculados al distinto mecanismo de acción de tislelizumab y de los agentes quimioterápicos.

La incidencia global de acontecimientos adversos inmunomediados fue mayor en T+GC que en P+GC (53,4% frente a 37,7%). En el brazo T+GC se notificaron: hipotiroidismo (29,3%), reacciones cutáneas (29,3%), hipertiroidismo (4,5%), neumonitis (2,3%), miocarditis (1,5%), miositis (1,5%), colitis (0,8%) y hepatitis (0,8%).

Se observaron frecuencias más altas de EA en pacientes ≥ 65 años en ambos brazos, con todos los mayores de 65 presentando EA graves. No se incluyeron pacientes >75 . La tasa de SAE se duplicó en esta población (33% en ≤ 65 frente a 60% en ≥ 65). Se observó una tendencia a mayor incidencia en todas las categorías de EA en los pacientes ≥ 65 años, aunque el bajo número de pacientes (n=10) limita las conclusiones.

El perfil de seguridad en <50 y ≥ 50 años fue comparable, salvo mayor incidencia de eventos adversos inmunomediados en <50 (60% vs. 47,1%). 5 de los 6 fallecimientos por EA ocurrieron en el grupo de <50 años.

Las alteraciones en la bioquímica clínica que empeoraron en ≥ 2 grados de toxicidad CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) respecto al inicio fueron comparables entre los dos brazos para la mayoría de los parámetros, observándose diferencias ($\geq 2\%$) únicamente en aumento de creatinina y descenso de glucosa. Las alteraciones en bioquímica clínica más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$, todos los grados) en el brazo T+GC fueron el aumento de aspartato aminotransferasa, el aumento de creatinina y el descenso de potasio, en el brazo P+GC la más frecuente (incidencia $\geq 5\%$) fue el descenso de albúmina.

Discusión

El CNF es un tumor epitelial maligno que se origina en la mucosa de la nasofaringe, con una distribución geográfica muy heterogénea. Aunque en Europa y América es poco frecuente, presenta una elevada incidencia en el sudeste asiático, el norte de África y algunas regiones del Ártico, lo que refleja la interacción de factores genéticos, ambientales e infecciosos en su etiología. Su asociación con la infección por EBV es bien conocida y constituye un elemento clave tanto en la patogénesis como en la investigación de biomarcadores y estrategias terapéuticas (2).

A pesar de que hay varios subtipos de CNF según la OMS, el tipo I (escamoso queratinizante) más común en zonas no endémicas o el tipo III (no queratinizante indiferenciado) en zonas endémicas, actualmente no existe un tratamiento distinto dependiendo del subtipo, de la positividad del EBV o de otros factores como la positividad o no del virus del papiloma humano (VPH). Las recomendaciones de las guías clínicas para el tratamiento del CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico abordan la enfermedad como una única entidad en cuanto al tratamiento de la misma se refiere, aunque se sepa que es muy heterogénea y que los resultados podrían diferir dependiendo de algunos de los factores citados, se considera que es necesaria más investigación para poder personalizar el tratamiento de este tumor en el futuro (2,8-10).

El tratamiento sistémico, con gemcitabina y cisplatino constituye, hasta la aparición de la inmunoterapia, el tratamiento estándar en primera línea para el CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico (2,8-10).

El estudio RATIONALE-309, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (realizado únicamente en Asia), incluyó 263 pacientes y evaluó la eficacia y la seguridad de añadir tislelizumab al régimen de quimioterapia de gemcitabina-cisplatino durante de 4 a 6 ciclos y continuar después con tislelizumab en monoterapia hasta progresión frente a placebo más gemcitabina-cisplatino durante de 4 a 6 ciclos y continuar con placebo en

monoterapia hasta progresión para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico (14).

El estudio alcanzó la significación estadística para su variable principal, la SLP evaluada por IRC por criterios RECIST v1.1 en la población ITT en el análisis intermedio pre especificado (fecha de corte de datos: 21 de marzo de 2021) y que se consideró el análisis principal en adelante. La mediana de la SLP fue de 9,2 meses (7,6-10,1) en el brazo de T+GC con una tasa de eventos del 49,6% y de 7,4 meses (5,6-7,5) en el brazo de P+GC con una tasa de eventos del 65,9 % (HR de 0,52 [IC 95%: 0,38, 0,73] $p < 0.0001$). En el análisis actualizado (fecha de corte de datos: 8 de diciembre de 2023) con un seguimiento medio adicional de 17 meses, los resultados fueron consistentes con el análisis principal, con una mediana de SLP de 9,6 meses (7,6-11,6) en el brazo de tislelizumab frente a 7,4 meses (5,6-7,6) en el brazo placebo (HR de 0,53 [IC 95%: 0,39, 0,71]) (13).

En general, el beneficio en SLP a favor del brazo tislelizumab más GC es evidente en todos los subgrupos, excepto en el de pacientes de ≥ 65 años. El HR de SLP evaluado por el IRC en este subgrupo de pacientes indica que podría no haber beneficio (HR de SLP = 1,89 [IC 95%: 0,74 – 4,83]), aunque debe tenerse en cuenta el bajo tamaño muestral (solo el 8,4% [N=22] de los pacientes tenían ≥ 65 años), que también es un factor que difiere entre poblaciones de bajo y alto riesgo y/o entre regiones geográficas, en el contexto europeo, según la evidencia disponible, se anticipa una mayor proporción de pacientes ≥ 65 años. La ficha técnica señala que los datos de pacientes con CNF de 65 años o más son demasiado limitados para extraer conclusiones en esta población (13,18,19).

No se realizó un análisis estadístico con el objetivo de demostrar superioridad en SG, debido a que se permitió el cruce a monoterapia con tislelizumab en el brazo control, lo cual se consideró un posible factor de confusión en el efecto sobre la SG. Los datos de SG en el momento del análisis intermedio eran inmaduros y, por lo tanto, a partir de ese momento, el análisis pasa a ser exploratorio. El análisis de SG en la fecha de cierre del estudio reveló una mejora en la SG de los pacientes tratados con T+GC en comparación con los pacientes tratados con P+GC (HR = 0,73 [IC 95%: 0,51, 1,05]), con una mediana de SG de 45,3 meses para el brazo con tislelizumab vs. 31,8 meses para el brazo con placebo, a pesar de que el 52,3% de los pacientes del brazo control pasaron a recibir monoterapia con tislelizumab tras la progresión confirmada de la enfermedad. No obstante, debe señalarse que las curvas de SG de Kaplan-Meier no se separaron a favor del brazo tislelizumab hasta 12 meses después del inicio del tratamiento. Debe tenerse en cuenta que la posibilidad de cruce a monoterapia con tislelizumab tras progresión dificulta la interpretación de los resultados (13,14).

El hecho de que los pacientes tuvieran la oportunidad de pasar al brazo experimental tras progresión dificulta la interpretación de los resultados de SG. A pesar de que el TAC realizó dos análisis complementarios para tener en cuenta el cambio de tratamiento, ambos presentan debilidades y se basan en supuestos que en última instancia no pueden verificarse. Además, los análisis de apoyo no estaban pre-especificados en el protocolo y son únicamente descriptivos (13).

Se realizaron dos análisis de SG suplementarios para ajustar el efecto del *crossover* y estimar el beneficio de T+GC en SG suponiendo que ningún paciente del brazo control hubiera pasado a monoterapia con tislelizumab tras la progresión. Los análisis de SG basados en el método RPSFT (Rank-Preserving Structural Failure Time) y el método de dos etapas revelaron estimaciones de HR numéricamente algo mejores que en el análisis principal de SG, lo que indica que el efecto del cruce podría haber impactado en la magnitud del efecto del tratamiento. Sin embargo, ambos métodos aplicados tienen limitaciones y se basan en supuestos que en última instancia no pueden verificarse (13).

En cuanto a las características de la población incluida en el estudio, esta era predominantemente masculina (78,3%) y con una edad mediana de 50,0 años. La mayoría tenía histología no queratinizante (CNF tipos II y III) (86,3%) y EBV positiva (76%). Estas características son típicas de una población con CNF en una región endémica, aunque algunas de ellas, distintas a las características de la enfermedad en zonas no endémicas como Europa (con un pico bimodal de edad y mayor proporción de CNF queratinizante o tipo I) (2,20).

De forma similar, el tamaño muestral del subgrupo con histología queratinizante (tipo I) en el RATIONALE-309 fue extremadamente pequeño y por tanto no permite extraer conclusiones del mismo. Aunque el subtipo no queratinizante de CNF es el más prevalente tanto en regiones endémicas como no endémicas, el porcentaje de CNF queratinizante es mayor en la población europea (hasta 25%) en comparación con poblaciones endémicas (incluyendo el RATIONALE-309 con un 100% de población de raza asiática y con solo un 6,5% de pacientes con histología queratinizante). El tamaño muestral de pacientes con CNF queratinizante también fue muy limitado ($\leq 1\%$) en estudios realizados con otros inhibidores de PD-1 en la misma indicación (camrelizumab, toripalimab). Estas diferencias regionales en la distribución del subtipo de CNF, combinadas con los datos clínicos limitados disponibles en este subgrupo, generan incertidumbre sobre la eficacia clínica de tislelizumab en pacientes con histología queratinizante. Sin embargo, los datos reportados hasta ahora en este subgrupo no indican una ausencia de beneficio del tratamiento anti-PD-1 en este subgrupo. A pesar de esta limitación, es importante recalcar que ninguna guía clínica de manejo de estos pacientes, ni nacional ni internacional hace distinción a la hora de elegir el tratamiento entre los subtipos descritos por la OMS (2,9,13,14,16,21).

Con el fin de aportar más evidencia sobre la aplicabilidad de los datos del RATIONALE-309 a la población europea, el titular de la autorización de comercialización (TAC) realizó revisiones de literatura y análisis estadísticos para extrapolar los efectos observados. En un análisis inicial de la literatura científica y médica sobre pacientes europeos con CNF, se encontró que las características basales y de enfermedad eran globalmente comparables, salvo una mayor frecuencia de histología queratinizante y una menor proporción de pacientes EBV-positivos en la población europea en comparación con la del RATIONALE-309 (13).

Las diferencias en el estado de EBV se consideran de menor relevancia, dado que los análisis de subgrupos del RATIONALE-309 no mostraron diferencias en el efecto del tislelizumab+GC en pacientes EBV-positivos (ADN ≥ 500 UI/mL) o EBV-negativos (< 500 UI/mL) (HR de SLP [IC 95%] de 0,52 [0,36–0,75] vs. 0,45 [0,21–0,94]). Además, las recomendaciones actuales de tratamiento son idénticas para todos los subtipos de CNF recurrente o metastásico, independientemente de la asociación con EBV. También se señala que el 25% de los pacientes europeos revisados tenían estado de EBV desconocido, lo que podría haber contribuido a las diferencias detectadas (2,8–10,18,22).

En el análisis estadístico que evaluó si los resultados del estudio RATIONALE-309 pueden aplicarse a pacientes europeos, se usó un modelo de regresión de resultados. Este modelo intentaba predecir el efecto del tratamiento (tanto en SLP como en SG) en población europea, a partir de datos publicados del estudio original. El análisis tiene varias limitaciones importantes: El modelo solo tuvo en cuenta edad y EBV como posibles factores que modifican el efecto del tratamiento, y estadio de la enfermedad y metástasis hepáticas (solo para SLP) como factores pronósticos. Otros aspectos relevantes, como el subtipo histológico, no se consideraron. El estudio incluyó muy pocos pacientes mayores de 65 años y excluía a los mayores de 75, lo que limita la extrapolación a poblaciones de mayor edad, más frecuentes en Europa (13).

A diferencia de otros métodos (como el de ponderación por propensión), los modelos de regresión permiten predecir efectos incluso cuando no hay suficiente solapamiento de características entre poblaciones. Sin embargo, esto implica un riesgo: cuando se extrapola fuera del rango real de los datos, los resultados pueden ser poco fiables. El modelo asume que no hay factores no medidos que modifiquen el efecto del tratamiento. Si este supuesto no se cumple (y no puede confirmarse), el resultado puede estar sesgado. Además, este modelo no puede capturar diferencias genéticas entre poblaciones asiáticas (de donde proceden todos los pacientes del RATIONALE 309) y europeas, que podrían influir en la eficacia del tratamiento (13).

En general, los datos históricos sugieren que el CNF no endémico presenta un peor pronóstico en comparación con el subtipo endémico. Los factores implicados pueden incluir factores genéticos, características ambientales y la asociación de la infección por EBV con este último. Los estudios de perfil molecular también han identificado

frecuencias más altas de mutaciones somáticas como BRCA1 en el CNF no endémico que en el endémico, lo que puede conferir un peor pronóstico (4,8).

En el estudio RATIONALE-309, probablemente debido a que todos los pacientes incluidos eran de una región endémica, no se hace ninguna mención a la infección por el VPH, que se ha demostrado, tiene asociación con la aparición de CNF en pacientes de regiones no endémicas como Europa. Si bien el CNF positivo para VPH representa una entidad clínica distinta, sigue siendo controvertido si los resultados clínicos de esta entidad difieren de los del CNF positivo para EBV. Cabe destacar que los estudios que informaron una diferencia significativa en la SG entre CNF positivo para EBV y CNF positivo para VPH incluyeron mayoritariamente pacientes caucásicos, y que los pacientes con enfermedad negativa para ambos virus presentaron el peor pronóstico. Una variedad de factores, entre ellos el tamaño reducido de las muestras, el desequilibrio entre subgrupos, la etnicidad, la geografía, las variaciones en la duración del seguimiento, la falta de homogeneidad en las pruebas de EBV y VPH entre los estudios y los tratamientos dispares, podrían haber influido en las diferencias en las tasas de supervivencia. Hasta la fecha, no existen datos prospectivos que comparen las respuestas al tratamiento según el estado de EBV y VPH en el CNF, y en general, los enfoques terapéuticos para el CNF localmente avanzado y recurrente/metastásico no endémico se han adaptado a partir de los datos y la práctica del CNF endémico (8,23–25).

Los comparadores de tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en primera línea para el tratamiento del CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico son aquellos que tienen, a fecha de este informe, autorización de comercialización en la UE: toripalimab en combinación con gemcitabina-cisplatino, y gemcitabina-cisplatino. Toripalimab fue autorizado en la UE en julio de 2024 en base a los resultados obtenidos en el estudio JUPITER-02 en el que toripalimab en combinación con gemcitabina y cisplatino hasta máximo 6 ciclos y posteriormente en monoterapia hasta progresión, toxicidad inaceptable o hasta los 24 meses de tratamiento, demostró un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo más gemcitabina y cisplatino. Hasta la aparición de los ICI el tratamiento estándar en práctica clínica ha sido gemcitabina y cisplatino, es uno de los regímenes recomendados en esta población por las principales guías de práctica clínica internacionales por lo que también es comparador de tislelizumab en esta indicación.

A fecha del presente informe, a pesar de los resultados del estudio CAPTAIN-1st con camrelizumab que comparaba, al igual que tislelizumab y toripalimab, el uso de este anti-PD1 con gemcitabina y cisplatino vs placebo más gemcitabina y cisplatino, este, no ha sido autorizado en la UE y solo aparece designado como medicamento huérfano para el tratamiento del hepatocarcinoma en julio de 2024 (26).

El estándar de tratamiento hasta la aparición de la inmunoterapia ha sido la combinación de gemcitabina y cisplatino, un ensayo fase III demostró una mejoría en los resultados con cisplatino y gemcitabina en comparación con cisplatino y 5-fluorouracilo cada tres semanas. Se incluyeron 362 pacientes asiáticos, la mayoría de ellos (83%) con CNF no queratinizante indiferenciado (tipo III). La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7 meses (4,4–10,9) en el brazo experimental frente a 5,6 meses (3–7) en el brazo control (HR 0,55; IC 95% 0,44–0,68; $p < 0,0001$), alcanzando así el objetivo principal del estudio. La mediana de la SG también fue superior en el brazo experimental (29,1 meses [12–31,5] frente a 20,9 meses [0,45–0,84]). La tasa de respuesta fue mayor en el grupo cisplatino-gemcitabina (64% frente a 42%). Se describieron distintos eventos adversos de grado 3–4 relacionados con el tratamiento, observándose más toxicidad hematológica en el brazo de gemcitabina y más mucositis en el de fluorouracilo (12,27).

Los puntos que se han considerado críticos para poder comparar de manera indirecta las poblaciones de los estudios RATIONALE-309 y JUPITER-02 son: el % de EBV, el % de pacientes ≥ 50 años, y el % de pacientes de cada subtipo de CNF incluidos. Los dos estudios tenían la misma variable principal (SLP evaluada por IRC) y mismo brazo control (gemcitabina y cisplatino) además de ir en combinación con esta misma quimioterapia en el brazo experimental.

El estudio JUPITER-02 fue un ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego realizado únicamente en pacientes de raza asiática, que comparó toripalimab o placebo añadidos a gemcitabina-cisplatino en primera línea en CNF recurrente o metastásico. Tras hasta 6 ciclos de quimioterapia, los pacientes continuaban con toripalimab o placebo en mantenimiento. La variable principal fue la SLP por IRC, que mostró una mediana de 21,4 meses con toripalimab frente a 8,2 meses con placebo, con un HR de 0,52 (IC 95%: 0,37–0,73; $p < 0,001$), acompañado además de un beneficio significativo en SG, la mediana no se alcanzó en el grupo de toripalimab, mientras que fue de 33,7 meses en el grupo placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,45–0,89; $p = 0,008$) y mejoras en la ORR y DoR. En el estudio JUPITER-02 el crossover del brazo placebo al brazo de de toripalimab no estaba permitido. Toripalimab es el único ICI hasta la fecha con datos positivos en SG en esta población. En cuanto a las características basales, prácticamente todos los pacientes fueron EBV positivos, el 99% tenía carcinoma no queratinizante, principalmente tipo III, (71,3%) con menos del 2% de carcinoma queratinizante. El porcentaje de pacientes mayores de 50 años estaba poco balanceado entre los brazos (34% brazo experimental y 52% brazo control) (15,16).

Toripalimab presenta un perfil de seguridad coherente con otros inhibidores de PD-1. En el ensayo JUPITER-02 casi la totalidad de los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (99%). Predominaron las toxicidades hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea/colitis, estreñimiento); también fueron muy frecuentes la fatiga, la pérdida de apetito, la erupción cutánea y las alteraciones en pruebas hepáticas y electrolitos. En el ensayo JUPITER-02 hubo una incidencia notablemente mayor de hipotiroidismo en el brazo con toripalimab. Se notificaron EA grado ≥ 3 en el 89,7% de los tratados con toripalimab+quimioterapia frente al 90,2% con placebo+quimioterapia. Los acontecimientos adversos grado ≥ 3 con una incidencia superior al 5% en el brazo de toripalimab+gemcitabina/cisplatino fueron fundamentalmente hematológicos: leucopenia en el 60,3%, neutropenia en el 58,7%, anemia en el 50,0%, linfopenia en el 56,8% y trombocitopenia en el 33,8%. Entre las alteraciones bioquímicas destacaron la hiponatremia (9,0%), la hipopotasemia (11,8%) y la elevación de alanina aminotransferasa (6,9%). Respecto a los EA de especial interés, en este ensayo se documentaron reacciones inmunomediadas en el 41,1% de los pacientes, con un 6,8% de grado ≥ 3 . Se notificaron 5 fallecimientos (3,4% de los pacientes) en el brazo de toripalimab+gemcitabina-cisplatino, las causas fueron infección pulmonar ($n=2$), neumonitis inmunomediada ($n=1$), miocarditis inmunomediada ($n=1$) y hemoptisis ($n=1$) de las 5 muertes, 4 se consideraron relacionadas con el tratamiento con toripalimab. En el brazo placebo+gemcitabina-cisplatino hubo 3 fallecimientos (2,1% de los pacientes), las causas fueron progresión de la enfermedad ($n=2$) y ataque cerebral ($n=1$). Todas ellas en los 60 días tras la última dosis de tratamiento(15,28).

Aunque no será considerado comparador en este informe, el estudio CAPTAIN-1st fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, realizado únicamente en pacientes de raza asiática que evaluó camrelizumab o placebo en combinación con gemcitabina-cisplatino como primera línea en CNF recurrente o metastásico. Los pacientes recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia más camrelizumab o placebo, seguidos de mantenimiento. La variable principal fue la SLP evaluada por IRC, mostró una mediana de 9,7 meses con camrelizumab frente a 6,9 meses con placebo, con un HR de 0,54 (IC 95%: 0,39–0,76; $p < 0,0001$), lo que refleja una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte (21).

La única comparación directa de tislelizumab con gemcitabina-cisplatino es el estudio RATIONALE-309, sin embargo, hay varios meta-análisis que comparan los regímenes de inmunoterapia más quimioterapia en esta población, algunos incluyen varios estudios hasta la fecha (negativos y positivos y en varias líneas distintas de tratamiento) y otros no incluyen al tislelizumab, uno de estos meta-análisis incluyó los ensayos de los tres anti-PD1 que hemos citado en este informe.

Este meta-análisis, publicado en enero de 2024, incluyó los tres ensayos fase III (CAPTAIN-1st, JUPITER-02 y RATIONALE-309) con un total de 815 pacientes con CNF avanzado tratados en primera línea. La adición de inhibidores de PD-1 a quimioterapia con gemcitabina y cisplatino redujo de manera significativa el riesgo de progresión o muerte

en un 48% (HR 0,52; IC 95%: 0,43–0,63; $p < 0,0001$), y aunque los datos de supervivencia global eran inmaduros, se observó una reducción del riesgo de muerte del 37% (HR 0,63; IC 95%: 0,47–0,84; $p = 0,002$). También se incrementaron las tasas de respuesta objetiva (78,1% vs. 67,3%; OR 1,75; IC 95%: 1,28–2,41; $p = 0,0006$) y de respuesta completa (13,6% vs. 7,2%; OR 2,08; IC 95%: 1,29–3,34; $p = 0,003$). El beneficio de la inmunoterapia fue consistente independientemente de la presentación de la enfermedad (recidiva o de novo), los niveles basales de EBV, la expresión de PD-L1 y el estado funcional ECOG, sin aumentar la incidencia de eventos adversos graves frente a la quimioterapia sola. Los resultados respaldaban el uso de quimioterapia más inmunoterapia en primera línea para el CNF avanzado, aunque se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar el impacto en supervivencia global (29).

No se encontró evidencia científica que comparase los anti-PD1 entre sí para esta indicación, por lo que la comparación indirecta se basa en los resultados por separado de ambos ensayos pivotaes.

La última actualización de las guías ESMO-EURACAN para el tratamiento de CNF recurrente o metastásico es de 2022 y no recogen los resultados de tislelizumab, si tienen en cuenta el tratamiento con los otros dos anti-PD1 (camrelizumab y toripalimab) y consideran que la adición de inmunoterapia debería ser una opción a la espera de los resultados a largo plazo sobre el beneficio en supervivencia global, de la evaluación del papel de la terapia de mantenimiento y de la aplicabilidad de los resultados a pacientes con CNF en áreas no endémicas, otorgándole un grado de recomendación [II, A] a ambos anti-PD1. Respecto al otro comparador en este informe, gemcitabina-cisplatino, la recomendación es [I, A] según estas guías (9).

Las guías SEOM para CNF son de 2021, y recomiendan el uso de gemcitabina-cisplatino como estándar de tratamiento en esta población, en el momento de elaboración de las mismas había datos preliminares de camrelizumab y toripalimab y recogen el aumento de SLP en población asiática en estos estudios y la necesidad de esperar a los resultados finales (2).

Las guías NCCN para cáncer de cabeza y cuello y que recogen las recomendaciones de tratamiento sistémico para el cáncer nasofaríngeo recurrente o metastásico son de agosto de 2025. Recomiendan como régimen preferido con categoría 1 el uso de gemcitabina-cisplatino+toripalimab y mantenimiento con toripalimab. En otros regímenes recomendados, también con categoría 1, recomienda el uso de gemcitabina-cisplatino, y de gemcitabina-cisplatino+ otros anti-PD1 (2A). Recomienda con categoría 2B el uso de gemcitabina-cisplatino+tislelizumab (10).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal RATIONALE-309, con el formulario 2b, se obtendría una valoración de “2” de una escala de 1 a 5. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal JUPITER-02, con el formulario 2a, se obtendría una valoración de “4” de una escala de 1 a 5 (30–32).

Conclusión

Tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico (18).

El estudio RATIONALE-309, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 263 pacientes y alcanzó significación estadística para su variable principal, la SLP, mostrando una mediana de SLP evaluada por IRC de 9,2 meses en el brazo tislelizumab+gemcitabina-cisplatino frente a 7,4 meses en el brazo de gemcitabina-cisplatino, con un HR de 0,52 [IC del 95 %: 0,38–0,73], $p < 0,0001$. El beneficio en SLP se mantuvo de forma consistente en los análisis de subgrupos y en el seguimiento prolongado. En cuanto a la SG, los datos fueron inmaduros en el análisis principal, el análisis actualizado reveló una mejora en la SG en el brazo con tislelizumab en comparación con el brazo control (HR = 0,73 [IC 95%: 0,51, 1,05]), con una mediana de SG de 45,3 meses para el brazo con tislelizumab vs. 31,8 meses para el brazo con placebo, a pesar de que el 52,3% de los pacientes del brazo control pasaron a recibir monoterapia con tislelizumab tras la progresión confirmada de la enfermedad. Las curvas de SG de Kaplan-Meier no se separaron a favor del brazo tislelizumab hasta 12 meses después del inicio del tratamiento (13).

El perfil de seguridad observado para tislelizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico en primera línea fue coherente con el perfil de seguridad ya conocido de tislelizumab y con los perfiles de seguridad conocidos de los componentes de la quimioterapia, así como con la toxicidad adicional esperada de tislelizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia. No se han identificado nuevas señales de seguridad para tislelizumab en esta indicación.

La comparación directa con gemcitabina-cisplatino se realizó únicamente en el estudio RATIONALE-309, sin que haya más evidencia de comparación directa entre ambos tratamientos. Existen comparaciones indirectas de anti-PD1 en combinación con gemcitabina-cisplatino vs la quimioterapia sola, en las que se incluyen los datos del RATIONALE-309 y del JUPITER-02. En un meta-análisis se observó que la adición de inhibidores de PD-1 a gemcitabina-cisplatino redujo el riesgo de progresión o muerte en un 48% (HR 0,52; IC 95%: 0,43–0,63; $p < 0,0001$), y aunque los datos de supervivencia global eran inmaduros, se observó una reducción del riesgo de muerte del 37% (HR 0,63; IC 95%: 0,47–0,84; $p = 0,002$). De los tres ensayos incluidos, sólo el JUPITER-02 tenía datos positivos de SG con significación estadística (14,16,21,29).

No se han encontrado comparaciones directas ni indirectas de tislelizumab+gemcitabina-cisplatino frente a toripalimab+gemcitabina-cisplatino. Ambos ensayos pivotaes (RATIONALE-309 y JUPITER-02) tenían una población con características similares (sólo se incluyó población de regiones endémicas, asiática en concreto, %EBV muy altos, pocos pacientes ≥ 65 años, y el subtipo I de CNF propio de regiones no endémicas apenas estaba representado, en el estudio RATIONALE-309 el 6,5% de los pacientes era de subtipo I y el 1% en el JUPITER-02), el mismo brazo control (placebo+gemcitabina-cisplatino) y la misma variable principal (SLP evaluada por IRC).

En el estudio RATIONALE-309, la mediana de la SLP evaluada por IRC fue de 9,2 meses en el brazo tislelizumab+gemcitabina-cisplatino frente a 7,4 meses en el brazo control, con un HR de 0,52 (IC 95%: 0,38–0,73; $p < 0,0001$). En cuanto a la SG, los datos fueron inmaduros en el análisis principal; mientras que el análisis actualizado no se alcanzó la significación estadística en la SG en el brazo con tislelizumab en comparación con el brazo control (HR = 0,73 [IC 95%: 0,51, 1,05]), con una mediana de SG de 45,3 meses para el brazo con tislelizumab vs. 31,8 meses para el brazo con placebo. En este estudio se permitió el *crossover* del brazo control a recibir tislelizumab en monoterapia tras progresión (52,3% de los pacientes incluidos en el brazo control) y a pesar de los análisis post-hoc realizados por el TAC, a partir del análisis principal, el estudio ya no es ciego y por tanto los resultados en adelante de la SG, aunque será importante conocerlos, serán descriptivos.

En el estudio JUPITER-02, la mediana de la SLP por IRC fue de 21,4 meses con toripalimab+GC frente a 8,2 meses con placebo+GC, con un HR de 0,52 (IC 95%: 0,37–0,73; $p < 0,001$), acompañado además de un beneficio en SG con una mediana que no se alcanzó en el grupo de toripalimab, mientras que fue de 33,7 meses en el grupo placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,45–0,89; $p = 0,008$). En este estudio no se permitió el *crossover* del brazo control a recibir toripalimab en monoterapia tras progresión (13–16).

Por otro lado, la población incluida en el ensayo RATIONALE-309, no es totalmente representativa de la población europea, no solo porque todos los pacientes incluidos en el estudio fueran de raza asiática, si no, porque como se ha discutido a lo largo del informe, el CNF presenta distintas características dependiendo de la región, si es endémica (como es China) o no (Europa). El TAC hizo análisis para demostrar la extrapolación de los resultados a la población europea, pero son análisis no pre planificados y el modelo que se utilizó asume que no hay factores no medidos que modifiquen el efecto del tratamiento. Si este supuesto no se cumplía (y no puede confirmarse), el resultado podría estar sesgado (13).

Aunque el tratamiento del CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico no varía dependiendo de los subtipos descritos por la OMS, la representación del tipo I en el estudio es del 6,5%, alejado del 25% de este tipo en regiones no endémicas, además, la edad de los pacientes, también es representativa del CNF endémico pero en el CNF en regiones no endémicas, aunque la mediana de edad sea similar (alrededor de 50 años) la

incidencia presenta un pico bimodal: el primero en adolescentes y adultos jóvenes, y el segundo después de los 65 años. grupo de edad que está muy poco representado en el estudio. Existe evidencia científica de que el CNF en regiones no endémicas tiene un peor pronóstico, lo que genera mayor incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento en el contexto de la población europea. El perfil de seguridad tislelizumab es conocido, pero añade la toxicidad propia de la inmunoterapia a los eventos adversos de la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (4,13,19,23–25,29).

Por tanto, aunque en la comparación directa tislelizumab ha demostrado una mejoría en la SLP en pacientes tratados en primera línea con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico, la magnitud del beneficio puede considerarse limitada y será necesario disponer de datos maduros de SG que justifiquen su incorporación junto al incremento de toxicidad asociado. Además, las diferencias entre la población del estudio pivotal RATIONALE-309 y la población con CNF en regiones no endémicas generan incertidumbre respecto a la validez externa en el contexto europeo y a la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica real de nuestro entorno. En este contexto, la combinación de tislelizumab con gemcitabina y cisplatino puede contemplarse como una opción terapéutica al estándar de tratamiento actual con gemcitabina y cisplatino.

Respecto al toripalimab, se considera que toripalimab en combinación con gemcitabina y cisplatino es una opción preferente frente a tislelizumab+ gemcitabina y cisplatino en pacientes con CNF recurrente, no susceptible de cirugía curativa ni radioterapia, o metastásico, aunque presentó las mismas limitaciones en cuanto a la población incluida en su ensayo pivotal, la magnitud de beneficio en SLP fue superior y demostró eficacia a largo plazo en SG con un perfil de toxicidad muy parecido al de tislelizumab.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Tislelizumab (Tevimbra)+gemcitabina+cisplatino (18,33,34)	Toripalimab (Loqtorzi)+gemcitabina+cisplatino (28,33,34)	Gemcitabina+cisplatino (33,34)
Presentación	<p>Tislelizumab 100 mg concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml)</p> <p>Cisplatino: 1 vial de 10 (10 mg), 50 (50mg) o 100 (100mg) ml de concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Gemcitabina: 200, 1000, 1500 y 2000 mg concentrado para solución para perfusión</p>	<p>Toripalimab: Un vial de concentrado para solución para perfusión contiene 240 mg de toripalimab. Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de toripalimab.</p> <p>Cisplatino: 1 vial de 10 (10 mg), 50 (50mg) o 100 (100mg) ml de concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Gemcitabina: 200, 1000, 1500 y 2000 mg concentrado para solución para perfusión</p>	<p>Cisplatino: 1 vial de 10 (10 mg), 50 (50mg) o 100 (100mg) ml de concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Gemcitabina: 200, 1000, 1500 y 2000 mg concentrado para solución para perfusión</p>
Posología	<p>Tislelizumab 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable</p> <p>Cisplatino: 75 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos</p> <p>Gemcitabina: 1.000 mg/m², días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos.</p>	<p>Toripalimab: La pauta posológica recomendada de toripalimab es de 240 mg cada 3 semanas (c3sem) 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</p> <p>Cisplatino: 75 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos</p> <p>Gemcitabina: 1.000 mg/m², días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos.</p>	<p>Cisplatino: 75 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos</p> <p>Gemcitabina: 1.000 mg/m², días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 a 6 ciclos.</p>
Indicación autorizada	Sí	Sí	Sí



<p>Efectos adversos</p>	<p>Muy frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, fatiga, disminución del apetito, tos, erupción, fiebre, aumento de AST, ALT y bilirrubina, diarrea.</p> <p>Frecuentes: hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, hipertiroidismo, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, miocarditis, artralgia, mialgia, aumento de fosfatasa alcalina y creatinina.</p>	<p>Muy frecuentes: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia., náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, disminución del apetito, pérdida de peso, erupción, prurito, neuropatía, hipotiroidismo, hiponatremia, hipoproteinemia, hipopotasemia.</p> <p>Frecuentes: neumonía, infecciones urinarias, otitis, herpes simple o zóster, hipocloremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, linfopenia, cefalea, mareo, disgeusia, visión borrosa, estomatitis, disfagia, reflujo gastroesofágico, alopecia, vitiligo, trastornos de la pigmentación, debilidad muscular, artritis, hipertensión o hipotensión, neumonitis, epistaxis.</p>	<p>Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, anemia, disnea, vómitos, náuseas, elevación de transaminasas hepáticas, alopecia, rash, hematuria, proteinuria leve,</p> <p>Frecuentes: neutropenia febril, anorexia, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, infecciones, tos, rinitis, diarrea, estomatitis, estreñimiento, bilirrubina elevada, prurito, sudoración, dolor de espalda, mialgia, fiebre, astenia.</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Administrado en Hospital de día</p>	<p>Administrado en Hospital de día</p>	<p>Administrado en Hospital de día</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Tislelizumab: No se recomiendan reducciones de dosis de tislelizumab en monoterapia o en combinación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con tislelizumab en función de la seguridad y la tolerabilidad</p> <p>Gemcitabina: La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede considerarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. El tratamiento puede posponerse, según el criterio del médico, hasta que la toxicidad se haya resuelto.</p> <p>Cisplatino: induce nefrotoxicidad que es acumulativa. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente.</p>	<p>Toripalimab: Las modificaciones de dosis se deben hacer según ficha técnica.</p> <p>Gemcitabina: La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede considerarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. El tratamiento puede posponerse, según el criterio del médico, hasta que la toxicidad se haya resuelto.</p> <p>Cisplatino: induce nefrotoxicidad que es acumulativa. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente</p>	<p>Gemcitabina: La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede considerarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. El tratamiento puede posponerse, según el criterio del médico, hasta que la toxicidad se haya resuelto.</p> <p>Cisplatino: induce nefrotoxicidad que es acumulativa. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente</p>

Tabla A2. Resultados de eficacia de la variable principal del ensayo RATIONALE-309: análisis intermedio a fecha de corte: 26 de marzo de 2021 y análisis actualizado fecha corte de datos: 8 de diciembre de 2023.

	Análisis Intermedio (26-mar-2021)		Análisis actualizado (8-dic-2023)	
	Tislelizumab+GC (N = 131) n (%)	P+GC (N = 132) n (%)	Tislelizumab+GC (N = 131) n (%)	P+GC (N = 132) n (%)
Variable principal: SLP evaluada por IRC (ITT)				
Número de acontecimientos (%)	65 (49,6)	87 (65,9)	95 (72,5)	106 (80,3)
Mediana, meses (IC del 95 %)	9,2 (7,6, 10,1)	7,4 (5,6, 7,5)	9,6 (7,6, 11,6)	7,4 (5,6, 7,6)
HR (IC del 95 %)	0,52 (0,38, 0,73)		0,53 (0,39, 0,71)	
Valor de p	<0,0001		-	

Figura A1. Diseño del estudio BGB-A317-309 (RATIONALE-309)

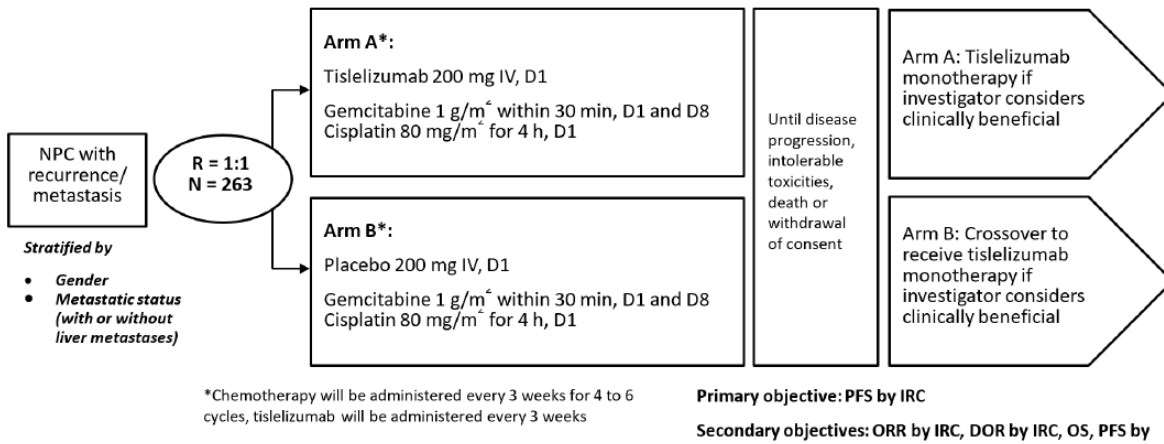
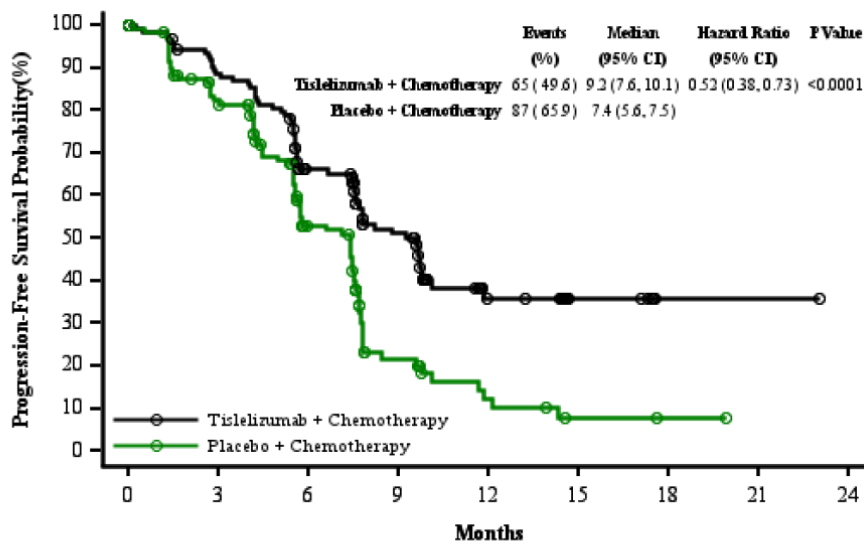


Figura A2. Resultados del análisis principal de SLP en el estudio RATIONALE-309. Fecha corte de datos: 26 de marzo de 2021



Number At Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tislelizumab + Chemotherapy	131	108	70	42	13	6	1	1	0
Placebo + Chemotherapy	132	98	50	14	6	2	1	0	0

Data cutoff: 26Mar2021. Data extraction: 29Apr2021.

Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; ITT, intent-to-treat; PFS, progression-free survival.

Tislelizumab + Chemotherapy: tislelizumab in combination with gemcitabine plus cisplatin.

Placebo + Chemotherapy: placebo in combination with gemcitabine plus cisplatin.

Hazard ratio was estimated from stratified Cox model with Placebo + Gemcitabine + Cisplatin group as reference group.

Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. 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 [citado 13 de agosto de 2025];24(4):670-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986714/>
3. Chang ET, Adami HO. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 11 de octubre de 2006 [citado 13 de agosto de 2025];15(10):1765-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0353>
4. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, Swanson GM, Berwick M, Lynch CF, et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de agosto de 1996;5(8):587-93.
5. AK EN, JKC C, JR G, T T, PJ S. WHO Classification of Head and Neck Tumours [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
6. Xu FH, Xiong D, Xu YF, Cao SM, Xue WQ, Qin HD, et al. An Epidemiological and Molecular Study of the Relationship Between Smoking, Risk of Nasopharyngeal Carcinoma, and Epstein-Barr Virus Activation. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 19 de septiembre de 2012 [citado 13 de agosto de 2025];104(18):1396-410. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs320>
7. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 1 de diciembre de 2002 [citado 13 de agosto de 2025];12(6):421-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X02000858>
8. Chua MLK, Zhang X, Wong KCW, Marret G, Spreafico A, Ma B. Updates on Treatments and Management of Nasopharyngeal Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK-25-472460>
9. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease [Internet]. [citado 13 de agosto de 2025]. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(22\)04759-7/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)04759-7/pdf)
10. NCCN Guidelines Head and Neck Cancers Version 5.2025 [Internet]. [citado 26 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
11. 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 Lond Engl*. 15 de octubre de 2016;388(10054):1883-92.
12. Hong S, Zhang Y, Yu G, Peng P, Peng J, Jia J, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de octubre de 2021;39(29):3273-82.
13. European Public Assessment Report (EPAR) for Tevimbra. International non-proprietary name: tislelizumab.
14. 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*. 12 de junio de 2023;41(6):1061-1072.e4.
15. European Public Assessment Report (EPAR) for Loqtorzi. International non-proprietary name: toripalimab [Internet]. [citado 27 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. 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*. 28 de noviembre de 2023;330(20):1961-70.
17. 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]. 1 de agosto de 2021 [citado 27 de agosto de 2025];22(8):1162-74. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00302-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00302-8/abstract)

18. Ficha Técnica Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión.
19. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. septiembre de 2008;17(9):2356-65.
20. van Velsen JS, van der Vegt B, Plaat BEC, Langendijk JA, Epskamp-Kuijpers CCHJ, van Dijk BAC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: nationwide trends in subtype-specific incidence and survival over 3 decades in a non-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 29 de enero de 2024 [citado 2 de septiembre de 2025];150(2):49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10824861/>
21. 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*. agosto de 2021;22(8):1162-74.
22. Raghupathy R, Hui EP, Chan ATC. Epstein-Barr Virus as a Paradigm in Nasopharyngeal Cancer: From Lab to Clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2014 [citado 13 de agosto de 2025]; Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2014.34.149
23. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, Walline HM, Komarck C, Feng FY, et al. Nonendemic HPV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Association With Poor Prognosis. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 13 de agosto de 2025];88(3):580-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301613036079>
24. Hung SH, Yang TH, Cheng YF, Chen CS, Lin HC. Association of Nasopharynx Cancer with Human Papillomavirus Infections. *Cancers*. 13 de agosto de 2023;15(16):4082.
25. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, Rath TJ, Assaad AM, Chiosea SI. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck*. abril de 2014;36(4):511-6.
26. EU/3/24/2943 - orphan designation for treatment of hepatocellular carcinoma | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-24-2943>
27. 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 Lond Engl*. 15 de octubre de 2016;388(10054):1883-92.
28. Ficha Técnica Loqtorzi 240 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 27 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_es.pdf
29. Guven DC, Stephen B, Sahin TK, Cakir IY, Aksoy S. Immunotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Laryngoscope* [Internet]. 2024 [citado 25 de agosto de 2025];134(1):7-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.30754>
30. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0) [Internet]. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00166-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00166-8/fulltext)
31. ESMO-MCBS Scorecard RATIONALE-309 [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=503>
32. ESMO-MCBS Scorecard JUPITER-02 [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=354>
33. Ficha Técnica Gemcitabina Accord 200 mg, 1.000 mg, 1.500 mg, 2.000 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 27 de agosto de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76166/76166_ft.pdf



34. Ficha Técnica Cisplatino Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 27 de agosto de 2025].
Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/FichaTecnica_72609.html.pdf