



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**UTILIZACIÓN, EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LOS
INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL
INMUNITARIO, EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER, EN CONDICIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA.**

Alumno: Juana Inés García Soler

Tutor: Patricio Más Serrano

2018-2019

ÍNDICE

1.	Centros participantes	6
2.	Resumen	6
3.	Abstract	7
4.	Introducción. Justificación	8
5.	Antecedentes	8
6.	Hipótesis de trabajo	15
7.	Objetivos	15
	7.1. Generales	15
	7.2. Específicos	16
8.	Metodología	16
	8.1. Diseño	16
	8.2. Población a estudio	16
	8.3. Ámbito y tiempo	16
	8.4. Criterios de inclusión y exclusión	17
	8.5. Tamaño de la muestra y muestreo	17
	8.6. Descripción de las variables	17
	8.7. Recogida de variables y fuentes de datos.	20
	8.8. Análisis de datos	20
	8.9. Dificultades y limitaciones	21
9.	Aspectos éticos. Protección de datos.	22
10.	Plan de trabajo	22
11.	Financiación.	23
12.	Utilidad y viabilidad	23
13.	Bibliografía	25
14.	Anexos	30
	14.1. Compromiso del investigador	30
	14.2. Hoja de recogida de datos	31

Listado de acrónimos

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.

EE: Enfermedad estable.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EP: Enfermedad en progresión.

IBP: Inhibidor de la bomba de protones

ICI: Inhibidores de los puntos de control inmune.

iEE: Enfermedad estable según criterios iRECIST.

iEPC; Enfermedad en progresión confirmada según criterios iRECIST.

iEPNC: Enfermedad en progresión no confirmada según criterios iRECIST.

iRC: Respuesta completa según criterios iRECIST.

iRECIST: Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

iRP: Respuesta parcial según criterios iRECIST.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

MMRd: Mismatch repair deficiency.

MSI: Inestabilidad de microsatélites.

PD-L1: Programmed Death-ligand 1 o ligando 1 de muerte programada.

PD-1: Receptor de muerte programada.

RC: Respuesta completa.

RECIST1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1.

RP: Respuesta parcial.

SBRT: Radioterapia estereotáctica extracraneal.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

TTF: Tiempo hasta fallo de tratamiento.



1. Centros y Servicios participantes

- CENTROS:
 - Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- SERVICIOS:
 - Servicio de Farmacia
 - Servicio de Oncología Médica.



2. Resumen

Título: Utilización, efectividad y toxicidad de los inhibidores de los puntos de control inmunitario, empleados para el tratamiento del cáncer, en condiciones de práctica clínica.

Antecedentes: Con la introducción de inhibidores de los puntos de control inmune (ICIs) en el tratamiento de algunas neoplasias, se ha conseguido aumentar la supervivencia en algunas enfermedades con mal pronóstico. Sin embargo, estos beneficios se observan en un número reducido de pacientes. Aunque estas terapias presentan buena tolerancia a priori, se han descrito reacciones inmunomediadas, que pueden ser graves o incluso mortales.

Objetivos:

- Describir la presencia en la población de factores relevantes que pueden influir en la respuesta a estos fármacos.
- Analizar la posible influencia de estos factores en los resultados obtenidos en la población del estudio.
- Valorar los costes de la terapia y utilización en nuestro centro.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo que incluye a todos los pacientes tratados con un ICI desde su primer uso en el centro hasta diciembre de 2018. Se recogieron variables de caracterización del paciente, de la enfermedad y del tratamiento. Como variables resultado se calculó la efectividad a través de la respuesta tumoral evaluada según criterios RECIST1.1 o iRECIST y tiempo hasta su obtención; tiempo hasta fallo de tratamiento, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG). La toxicidad se evaluó según las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento, retrasos y suspensiones del tratamiento. Los costes se evaluarán según el coste medio por paciente e indicación.

Palabras clave: “Inmunoterapia”, “ipilimumab”, “neoplasias”, “cancer”, “carcinoma”.

3. Abstract

Title: Use, effectiveness and toxicity of checkpoint inhibitors, used for the treatment of cancer, under clinical practice conditions.

Background: The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of some neoplasms has supposed an increased survival in some diseases which had a poor prognosis. However, only a small number of patients benefit from these results. Although these therapies look to be well tolerated initially, it has been described immune-mediated adverse reactions, which can be severe or even fatal.

Purpose:

- To describe the presence of relevant factors in the population that may impact drugs response.
- To analyze the influence of these factors on the results obtained from the sample.
- To evaluate the costs of therapy and its use in our center.

Methods: Observational, descriptive, retrospective study that includes all patients treated with an ICI from its first use in our center until December-2018. Characterization variables of the patient, the disease and the treatment were collected. As outcome variables, it was evaluated the effectiveness through the tumor response according to RECIST1.1 or iRECIST criteria and time to get it and to the treatment failure. It was calculated the progression free survival (PFS) and the overall survival (OS) too. Toxicity was evaluated according to adverse reactions that appeared during the treatment, delays in the treatment and suspensions of the treatment. Costs were evaluated according to the average cost per patient and indication.

Keywords: “Immunotherapy“, “ipilimumab,” “neoplasms”, “cáncer”, “carcinoma”.

4. Introducción. Justificación.

La introducción de los nuevos enfoques de tratamiento con inmunoterapia en el campo de la Oncología, en particular el uso de inhibidores de los puntos de control inmune (ICIs), ha supuesto en los últimos años un cambio de paradigma en el tratamiento de múltiples neoplasias, en particular aquellas más refractarias al tratamiento quimioterápico y con mayor implicación del sistema inmunitario, como melanoma o cáncer de células renales.

Los nuevos fármacos han conseguido resultados espectaculares en neoplasias previamente refractarias al tratamiento convencional, mejorando la supervivencia global (SG) y la tolerancia. Sin embargo, los beneficios de estas terapias se circunscriben a un grupo reducido de pacientes [20-25% (1)], difícilmente identificable a priori ya que no contamos con biomarcadores predictivos suficientemente fiables (2).

Por otra parte, aunque la tolerancia global es aceptable, estos fármacos presentan un perfil de toxicidad nada desdeñable, con fatiga y reacciones inmunomediadas, que pueden ser graves o incluso mortales (3,4).

La aparición de beneficio muy relevante en un grupo reducido de pacientes ha llevado a que se estudien y se incorporen, en determinados escenarios, asociaciones de fármacos que aumentan la eficacia, pero también la toxicidad de los tratamientos (5).

El estudio de las condiciones de utilización de estos fármacos y los resultados de efectividad y toxicidad en práctica clínica nos permitirá comprobar los beneficios y riesgos en nuestro entorno inmediato, permitiendo, además, identificar posibles ineficiencias. Estos estudios resultan fundamentales en un ámbito donde, además, existe el problema añadido del alto impacto económico para el Sistema de Salud que supone la incorporación masiva de estas estrategias de tratamiento.

5. Antecedentes

El agente anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) ipilimumab, fue el primer ICI que mostró un aumento de la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. Posteriormente, en base a la supervivencia prolongada que ha sido observada en los ensayos de fase III y las tasas de respuesta en la fase II, los inhibidores de PD-1 (programmed death

receptor o receptor de muerte programada); pembrolizumab, nivolumab y PD-L1 (Programmed Death-ligand 1 o ligando 1 de muerte programada); atezolizumab, avelumab y durvalumab han sido aprobados para una serie de indicaciones clínicas y su uso está siendo evaluado en otras neoplasias.

Los agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1 han mostrado tasas de aparición de efectos adversos de cualquier grado en el 67,6% de los pacientes tratados, siendo de grado 3, 4 o 5 en el 11,4%. Como consecuencia de esto, la suspensión del tratamiento por toxicidad se ha registrado en un 4,5% de los pacientes (6). En pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab, las reacciones adversas inmunomediadas de cualquier grado han llegado a afectar al 85% de los pacientes, de los cuales, un 19% ha precisado suspender el tratamiento y un 35% requirió tratamiento sistémico corticoideo o la adición de otro inmunosupresor (7).

La toxicidad secundaria al tratamiento con anti-PD-1 y anti-PD-L1, ha producido la muerte del 0,36% y 0,38% de los pacientes respectivamente (4). De forma similar aunque con tasas superiores de mortalidad ocurre en los tratados con ipilimumab o con su combinación con un anticuerpo anti-PD-1, que afectan al 1,08% y 1,23% en cada caso.

La colitis ha sido la causa de muerte inmunorrelacionada secundaria a ipilimumab más frecuente, seguida de los eventos adversos cardiovasculares y la hepatitis autoinmune, mientras que la pneumonitis y las cardiopatías fueron las responsables de la mayoría de las muertes secundarias al uso de anti-PD-1 o anti-PD-L1 o la combinación de fármacos. De forma general, la aparición de los síntomas suele ser temprana aunque es variable según se utilice la combinación de fármacos (mediana de 14,5 días) o monoterapia con un agente anti-CTLA4 o un anti-PD-1/PD-L1 (mediana de 40 días) (4).

Para la evaluación de la respuesta antitumoral y/o la progresión de la enfermedad tras el uso de la quimioterapia convencional se han utilizado los criterios de respuesta RECIST. Estos criterios son aplicables tanto a las lesiones diana como a las no diana o las de nueva aparición, permitiendo diferenciar si se producía una respuesta completa o parcial, si la enfermedad permanecía estable, o si había progresado. El mecanismo de acción de los ICIs presenta patrones de respuesta inusuales como puede ser la pseudoprogresión transitoria. Este tipo de respuesta presenta características similares a la progresión de la enfermedad y está originada por la infiltración tumoral, inflamación o necrosis de células inmunitarias. Tras su aparición, la

enfermedad puede permanecer estable o aparecer una respuesta de larga duración por lo que sería necesaria su confirmación antes de decidir si se debería suspender el tratamiento o no. Ante la complejidad del manejo de estos pacientes y la variabilidad observada en la respuesta por su componente inmunológico, el modelo de evaluación de la respuesta RECIST fue actualizado hasta surgir los criterios iRECIST (8).

A continuación se resumen algunos datos de eficacia para las principales indicaciones de estos fármacos:

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

La primera línea para el cáncer avanzado de pulmón no microcítico se ha basado tradicionalmente en un doblete de quimioterapia que incluía un platino. En pacientes con CPNM no escamoso con una expresión tumoral de PD-L1 superior al 50%, pembrolizumab ha reemplazado a la quimioterapia citotóxica con tasas de respuesta del 45,2% y supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,3 meses frente a respuestas del 19,4% y SLP de 3,7 meses en aquellos con expresiones inferiores de PD-L1 (9).

La adición de pembrolizumab a la primera línea de tratamiento con platino y pemetrexed en CPNM no escamoso mostró superioridad en cuanto a supervivencia, frente a placebo. Los pacientes recibieron cuatro ciclos del doblete de platino, seguido de mantenimiento con pemetrexed, asociados a pembrolizumab ó placebo, obteniéndose tasas de supervivencia tras un año del 69,2% (IC95% 64,1-73,8) en el grupo que recibió pembrolizumab, frente al 49,4% (IC95% 42,1-56,2) en aquellos que no lo recibieron. La SLP también fue superior en la rama de pembrolizumab con una mediana de 8,8 meses (IC95%, 7,6-9,2) frente a una mediana de 4,9 meses (IC95%, 4,7-5,5) en la rama de placebo. Se reportaron efectos adversos de grado 3-4 en el 67,2% de los que recibieron el ICI y 65,8% en el caso del placebo (10).

En un ensayo fase III en CPNM no escamoso, tras progresar a una primera línea de tratamiento basada en un doblete de platino, se aleatorizó la administración de nivolumab a 3 mg/kg cada dos semanas frente a docetaxel 75 mg/m² cada tres semanas. Aunque las medianas de SLP fueron similares en ambos grupos, nivolumab mostró superioridad frente a docetaxel en SG ,con una mediana de 12,2 meses (IC95% 9,7-15) versus 9,4 meses (IC95% 8,1-10,7), y en supervivencia tanto al año de tratamiento; 51% (IC95% 45-56) versus 39% (IC95% 33-45)

como a los 18 meses, que fue del 39% (IC95% 34-45) versus 23% (IC95% 19-28). Las diferencias en cuanto a eficacia se mantuvieron en todos los subgrupos con niveles de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Además, en el grupo de nivolumab, los eventos adversos de grado 3 o 4 aparecieron en un menor número de pacientes (10% vs. 54%) (11).

Independientemente de la expresión de PD-L1, atezolizumab administrado a dosis de 1200 mg cada 3 semanas, ha mostrado una supervivencia superior a docetaxel en pacientes con CPNM escamoso o no, previamente tratados con una o más líneas de tratamiento. La mediana de SG de los tratados con este anti-PD-L1 fue de 13,8 meses (IC95% 11,8-15,7) frente a los 9,6 meses de docetaxel (IC95% 8,6-11,2). Esta diferencia se mantuvo también en aquellos pacientes con baja o nula la expresión de PD-L1, siendo de 12,6 meses en los tratados con atezolizumab y de 8,9 meses en los tratados con docetaxel; HR 0,75 (IC95% 0,59-0,96). Además, el perfil de toxicidad fue favorable para atezolizumab donde un 15% de los pacientes presentaron efectos adversos de grado 3-4 frente a un 43% de los tratados con docetaxel (12).

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Los pacientes con carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello presentan mal pronóstico y limitaciones terapéuticas tras progresar a la quimioterapia con platino. La aleatorización de estos pacientes en un ensayo fase III a recibir nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas frente a quimioterapia estándar, mostró una SG de 7,5 meses (IC95% 5,5-9,1) para nivolumab frente a los 5,1 meses (IC95% 4,0-6,0) en el régimen estándar, aunque la SLP fue ligeramente inferior para nivolumab: 2 meses (IC95% 1,9-2,1) frente a los 2,3 (IC95% 1,9-3,1) de la quimioterapia. No obstante, se observó respuesta en un 13,3% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 5,8% en los tratados con terapia estándar. Así también, el perfil de toxicidad fue favorable para los tratados con nivolumab ya que solo un 13,1% de los pacientes presentaron reacciones adversas grado 3 o 4 frente al 35,1% de los pacientes tratados con quimioterapia (13).

Carcinoma de células renales

En pacientes con carcinoma de células renales avanzado, nivolumab ha demostrado mejores resultados que everólimus en pacientes que habían recibido una o dos líneas de tratamiento antiangiogénico previo. Tras la aleatorización de los pacientes a recibir nivolumab

3 mg/kg cada dos semanas frente a everólimus 10 mg/día, no hubo grandes diferencias en la SLP, que fue de 4,6 meses para nivolumab (IC95% 3,7-5,4) y 4,4 meses en los tratados con everólimus (IC95% 17,6-23,1). Sin embargo, se observó una mediana de SG de 25 meses para nivolumab (IC95% 21,8-no alcanzado) frente a 19,6 meses (IC95% 17,6-23,1) en el grupo de everólimus. Igualmente ocurrió con la tasa de respuesta, que fue cinco veces superior para nivolumab con un 25% frente al 5% de everólimus: OR 5,98 (IC95% 3,68-9,72, $p < 0,001$). Los efectos adversos de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de everólimus, llegando a afectar al 37% de los pacientes, mientras que en el grupo de nivolumab se vieron afectados un 19% (14).

Carcinoma urotelial

La SG de los pacientes con carcinoma urotelial tratados con quimioterapia convencional basada en régimen con platino oscilaba entre los 9 y 15 meses, tras el diagnóstico, según el agente utilizado. Una segunda línea con taxanos frente a continuar con tratamiento de soporte aumentaría en dos meses esta supervivencia. En esta situación, se realizó un ensayo fase III, con pacientes con carcinoma urotelial que hubiesen progresado a una primera línea con platino, en el que 542 pacientes fueron aleatorizados a recibir 200 mg de pembrolizumab cada tres semanas o quimioterapia estándar. No se observaron diferencias en la SLP, pero sí en la mediana de SG, que fue de 10,3 meses (IC95% 8-11,8) en el grupo de pembrolizumab y 7,4 meses (IC95% 6,1-8,3) en el grupo que recibió quimioterapia estándar. En aquellos pacientes en los que el tumor expresaba más del 10% de PD-L1 la SG fue de 8,0 meses en el grupo de pembrolizumab (IC95% 5,0-12,3) frente a 5,2 meses (IC95% 4,0-7,4) en el grupo de quimioterapia estándar. La aparición de efectos adversos de cualquier grado fue inferior en el grupo de pembrolizumab que en el tratado con quimioterapia convencional; 60,9% versus 90,2%, al igual que ocurrió con las reacciones adversas de grado 3, 4 y 5; 15% frente a 49,4%, respectivamente (15).

Atezolizumab ha sido autorizado en el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con una expresión de PD-L1 superior al 5%, tras progresar a un platino o en aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir cisplatino (16).

La administración de atezolizumab (1200 mg cada 3 semanas) fue comparada frente a la administración de quimioterapia intravenosa en pacientes que habían progresado a una primera

línea basada en platino a través de un ensayo fase III. En él, los pacientes fueron estratificados según si su expresión de PD-L1 fuese menor del 1%, menor del 5% y mayor o igual al 5%. La supervivencia global en aquellos con una expresión de PD-L1 mayor del 5%, no difirió demasiado entre los tratados con atezolizumab con respecto a los tratados con quimioterapia intravenosa; 11,1 meses (IC95% 8,6-15,5) y 10,6 meses (IC95% 8,4-12,2), respectivamente, con un HR de 0,87 (IC95% 0,63-1,21), sin observarse diferencias estadísticamente significativas; $p=0,41$. Al evaluar las tasas de respuesta objetiva tampoco se observaron grandes diferencia entre ambos grupos, con un 23% de respuesta objetiva en el grupo de atezolizumab y un 22% en el grupo de quimioterapia. La duración de la respuesta sí fue superior en los tratados con atezolizumab con una mediana de 15,9 meses (IC95% 10,4-no estimable) frente a 8,3 meses (IC95% 5,6-13,2). Tanto la aparición de efectos adversos grado 3 y 4 como las interrupciones del tratamiento por toxicidad fueron inferiores en el grupo de atezolizumab con 20% y 7%, respectivamente, frente al 43% y 18% en el grupo que recibió quimioterapia intravenosa (17).

La indicación en primera línea, en pacientes no candidatos a recibir cisplatino, se basó en resultados de ensayos Fase II. En base a los resultados preliminares de los estudios en fase III que todavía están en curso, con atezolizumab (IMVIGOR130) y pembrolizumab (KEYNOTE-361), su uso en primera línea de tratamiento del carcinoma urotelial se ha restringido a pacientes con expresión de PD-L1 mayor del 5% para atezolizumab y expresión combinada (combined positive score, CPS) de PDL-1 mayor del 10% para pembrolizumab, ya que aquellos con una menor expresión del ligando PD-1 mostraron una menor supervivencia tras el tratamiento con estos ICIs que tras la administración de quimioterapia estándar.

Melanoma avanzado

Hasta la aprobación de ipilimumab en la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado, la supervivencia de estos pacientes era inferior a un año tras el diagnóstico. En el ensayo fase III previo a su autorización, se aleatorizaron tres grupos a recibir ipilimumab a dosis de 3 mg/kg con o sin una vacuna peptídica y un grupo que únicamente recibió la vacuna peptídica, todos ellos administrados cada tres semanas. La SG fue de 10 meses para los tratados con ipilimumab más la vacuna, 10,1 meses para ipilimumab en monoterapia y 6,4 meses para los tratados únicamente con la vacuna; sin apreciarse diferencias entre los grupos que recibieron ipilimumab. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

ocurrieron en el 10-15% de los tratados con ipilimumab y 3% de los tratados con la vacuna. Hubo un total de 14 muertes (2,1%); 7 de ellas por reacciones inmunomediadas (18).

Posteriormente, se evaluó su uso como tratamiento adyuvante en melanoma estadio III. En este ensayo fase III, la administración de ipilimumab a 10 mg/kg cada tres semanas se comparó frente a placebo en pacientes en los que se había realizado una resección completa. En él, se describió una tasa de supervivencia a los cinco años del 65,4% en los tratados con ipilimumab y del 54,4% en los tratados con placebo, sin recurrencias en el 40,8% y 30,3% de los pacientes, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a los cinco años fue también superior para ipilimumab siendo del 48,3% frente al 38,9%. Sin embargo, la aparición de eventos adversos de grado 3 o 4 también fue más frecuente en los tratados con el anti-CTLA4 afectando al 41,6% de los pacientes frente al 2,7% en el grupo tratado con placebo. Como consecuencia de esta toxicidad, un 1,1% de los pacientes (n=5) tratados con ipilimumab fallecieron por reacciones adversas inmunorrelacionadas (12).

Pembrolizumab ha mostrado mejoras en la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado con una menor toxicidad que ipilimumab. En el estudio KEYNOTE-006, un fase III que evaluó su uso en melanoma avanzado, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipilimumab cada tres semanas o pembrolizumab cada dos o cada tres semanas. Tras un seguimiento de 22,9 meses, la mediana de SG fue de 16 meses en los tratados con ipilimumab, no alcanzándose en ninguno de los grupos que recibieron pembrolizumab. A los 24 meses, la supervivencia fue del 55% para pembrolizumab independientemente de que se administrase cada dos o cada 3 semanas y del 43% en los tratados con ipilimumab (19).

Tanto la monoterapia con nivolumab como su combinación con ipilimumab presentan indicación en el tratamiento del melanoma avanzado. En pacientes no tratados previamente, nivolumab se comparó con dacarbazina en un ensayo fase III. En él, nivolumab presentó una tasa de supervivencia del 72,9% (IC95% 65,5-78,9) al año de iniciar el tratamiento mientras que en los tratados con dacarbazina fue del 42,1% (IC95% 33,0-50,9) (20).

La adición de nivolumab a la terapia con ipilimumab potencia su actividad antitumoral en melanoma metastásico. En un ensayo fase III, 945 pacientes con melanoma estadio III o IV no resecable, fueron aleatorizados a recibir una primera línea de tratamiento con la combinación de ICIs, ipilimumab o nivolumab en monoterapia. La mediana de SLP fue de 11,5 meses

(IC95% 8,9-6,7) para nivolumab junto a ipilimumab, 2,9 meses (IC95% 2,8-3,4) para ipilimumab y 6,9 meses (IC95% 4,3-9,5) para nivolumab. Los pacientes que recibieron la combinación de fármacos y nivolumab en monoterapia cuyos tumores expresaban PD-L1 presentaron una SLP de 14 meses. 5,3 meses (IC95% 2,8-7,1). Las reacciones adversas de grado 3 y 4 fueron reportadas en el 55% de los pacientes tratados con ipilimumab y nivolumab, y en el 27,3% y 16,3% de los pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab o nivolumab, respectivamente (5).

Actualmente, el uso de ICIs o la terapia dirigida en pacientes con mutación BRAF con inhibidores selectivos de BRAF, como vemurafenib y dabrafenib solos y/o en combinación con inhibidores de MEK como cobimetinib o trametinib se han convertido en el estándar de tratamiento en el melanoma metastásico. Nivolumab también ha sido autorizado por la EMA en el ámbito de la adyuvancia, estando pendiente su financiación.

Se ha descrito la posible influencia de múltiples factores en la efectividad del tratamiento con ICIs, incluyendo la edad, el sexo, el hábito tabáquico o determinados biomarcadores (21–27). La presencia de metástasis cerebrales, la administración de radioterapia previa así como el uso de determinados fármacos de forma concomitante, también se han relacionado con diferencias en la respuesta a la terapia con ICIs (28–34). Además, la variabilidad en la aparición de reacciones adversas secundarias al tratamiento y la gravedad de algunas de ellas, podrían estar influida por la presencia de enfermedades autoinmunes previas (35).

6. Hipótesis

La utilización de ICIs en condiciones de práctica clínica estará ofreciendo unos resultados, en términos de efectividad y toxicidad, similares a los reportados en los ensayos clínicos en los que se basó su aprobación o en los estudios relevantes que dieron soporte al uso en condiciones fuera de ficha técnica, en su caso.

7. Objetivos

7.1. Objetivos generales

- Analizar/describir la efectividad de los fármacos ICIs, en condiciones de práctica asistencial, en las distintas indicaciones oncológicas.

- Analizar/describir los efectos adversos asociados al tratamiento con ICIs.

7.2. Objetivos específicos

- Describir la presencia en la población de factores relevantes que pueden influir en la respuesta.
- En las indicaciones mayoritarias analizar la posible influencia de estos factores en los resultados obtenidos en la población del estudio.
- Valorar los costes directos.
- Describir el perfil de utilización de los ICIs en el centro.

8. Metodología

8.1. Diseño

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

8.2. Población a estudio

Se incluirán todos los pacientes tratados con inmunoterapia con ICIs: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab o ipilimumab, a cargo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

8.3. Ámbito y tiempo

Se recogerán los datos de todos los pacientes susceptibles de estudio que hayan iniciado tratamiento con ICI, desde su primer uso en el centro, fuera de un ensayo clínico hasta el 31 de Diciembre de 2018. El centro del estudio será el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Este complejo hospitalario cuenta con alrededor de 1000 camas y además de ser el centro hospitalario de referencia de la Región de Murcia, tiene un área de influencia aproximada de 550.000 habitantes.

8.4. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:

Pacientes adultos que hayan iniciado tratamiento o tenga un primer contacto con algún ICI en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde su primer uso en el centro.

- Criterios de exclusión:

Pacientes en tratamiento con un ICI a través de un ensayo clínico.

Pacientes con enfermedad hematológica.

8.5. Tamaño de la muestra y muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo teniendo en cuenta todos los inicios de tratamiento con ICIs en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde la primera vez que fueron usadas en el centro. Según los ensayos pivotaes de estos fármacos, el porcentaje de pacientes que muestran respuesta objetiva confirmada es del 24,4% frente al 13% observado en los tratados con quimioterapia convencional. Estimando una respuesta objetiva del 24%, y considerando un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, se requeriría un total de 280 pacientes. Asumiendo que la proporción de pérdidas esperada es del 15%, el tamaño mínimo de la muestra sería de 330 pacientes.

8.6. Descripción de las variables

- a) Variables de caracterización del paciente:

- Variables demográficas: edad y sexo (variables cuantitativa y cualitativa, respectivamente).
- Medidas antropométricas: peso e IMC (variables cuantitativas).
- Hábito tabáquico expresado en paquetes-año (PA) (variable cuantitativa):

$$PA = \left(\frac{n^{\circ} \text{ cigarrillos/día}}{20} \right) \times n^{\circ} \text{ de años que la persona ha fumado}$$

- Historia de enfermedad autoinmune previa (variable cualitativa).

- Comorbilidades u otras patologías de interés (variable cualitativa).

b) Variables relacionadas con la enfermedad:

- Diagnóstico de base.
 - Histología (variable cualitativa).
 - Estadio (variable cualitativa).
- Biomarcadores (dependiendo de la indicación):
 - Expresión de PDL-1 (variable cuantitativa).
 - Inestabilidad de microsatélites (MSI) o deficiencia en los mecanismos de reparación de bases (mismatch repair deficiency, MMRd) (variable cualitativa).
 - Mutaciones en EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), reordenamiento en ALK o translocación ROS1 (variable cualitativa).
 - Mutaciones B-RAF (variable cualitativa).
 - Linfocitos infiltrantes del tumor (variable cuantitativa).
 - Carga mutacional (variable cuantitativa).
 - Otros.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) antes de iniciar del tratamiento (variable cuantitativa).
- Recuento absoluto de neutrófilos (variable cuantitativa).
- Recuento absoluto de linfocitos (variable cuantitativa).
- Índice neutrófilos-linfocitos (variable cuantitativa).
- Presencia de metástasis cerebrales (variable cualitativa).

c) Variables relacionadas con el tratamiento:

- Líneas de tratamiento previas (variable cuantitativa).
- Descripción de líneas previas (variable cualitativa).
- Esquema de tratamiento (variable cualitativa).

- Número de ciclos administrados (variable cuantitativa).
- Uso de radioterapia (variable cualitativa), incluyendo radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT).
- Uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides, antibióticos, o agentes inmunosupresores (variable cualitativa). durante el tratamiento o en las semanas previas al inicio.
- Líneas de tratamiento posteriores (variable cuantitativa).

d) Variables resultado:

- Según la indicación, se calcularán medidas de efectividad:
 - Respuesta tumoral, indicando si esta se ha evaluado según criterios RECIST1.1 o iRECIST (variable cualitativa) y tiempo hasta obtención de respuesta (variable cuantitativa). Según los criterios RECIST1.1 se diferenciaría respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP), mientras que la evaluación a través de los criterios iRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) incluiría respuesta completa (iRC), respuesta parcial (iRP), progresión de la enfermedad no confirmada (iEPNC), progresión de la enfermedad confirmada (iEPC) y enfermedad estable (iEE) (8).
 - Tiempo hasta el fallo de tratamiento (TTF): tiempo transcurrido (variable cuantitativa) desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión del tratamiento por progresión de la enfermedad, deterioro clínico, toxicidad inaceptable o muerte.
 - Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo transcurrido (variable cuantitativa) desde el primer tratamiento con cada uno de los ICIs hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos serán expresados en meses. Aquellos datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio, último contacto o cambio de tratamiento por otro motivo.
 - Supervivencia global (SG): tiempo transcurrido (variable cuantitativa) desde el inicio de tratamiento con cada uno de los ICIs hasta la muerte por cualquier causa. Los datos serán expresados en meses. Aquellos datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio o último contacto.

- Para todas las indicaciones, se recogerán medidas de toxicidad/seguridad:
 - Reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento (variable cualitativa), con especial interés en las reacciones inmunomediadas, expresando su gravedad según los Common Toxicity Criteria versión 5.0 (36).
 - Retrasos en el tratamiento y motivos (variable cuantitativa).
 - Suspensión del tratamiento y motivos (variable cualitativa).

- Se calculará en coste medio por paciente en las distintas indicaciones analizadas, considerando el nº medio de ciclos administrados y el coste medio/ciclo.

8.7. Recogida de variables y fuentes de datos

Los datos se recogerán de la historia clínica del paciente tanto manual como informatizada (Selene®) y de los programas de gestión de la farmacoterapia oncológica Farhos Oncología® y Farmis Oncofarm.

8.8. Análisis de datos

El análisis estadístico se llevará a cabo con el programa informático SPSS 25.0 para Windows®. Todos los resultados se considerarán significativos para un nivel α menor de 0,05.

Estadística descriptiva:

Se realizará una estadística descriptiva de cada variable obteniendo la distribución de frecuencias absoluta y relativa y, en los casos de variables cuantitativas, se calcularán los parámetros característicos de tendencia central y dispersión: media, desviación típica, mediana, máximo y mínimo. Se presentarán los intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas de resultados asociados a los objetivos.

Estadística inferencial:

Para variables cualitativas, se utilizará el test chi-cuadrado, corrigiendo por el contraste de Continuidad de Yates en el caso de tablas 2x2 y de Fisher cuando, en estas tablas de contingencia, más del 20% de las celdas tenga una frecuencia esperada inferior a 5. Cuando queramos estudiar un contraste de medias, se aplicará el test de la T-Student cuando la numérica se distribuya normalmente (análisis que comprobaremos a priori usando el test de Kolmogorov-Smirnov); de lo contrario se aplicará la U-Mann Whitney (para datos no pareados) o test de Wilcoxon (para datos pareados). Se realizará un análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación de más de dos medias. En caso de no normalidad de la variable numérica, se utilizará el test de Kruskal Wallis. Cuando las variables dependiente e independiente sean numéricas, haremos un estudio de correlación calculando el coeficiente de Pearson o Spearman.

Diseñaremos un modelo multivariante utilizando un análisis de regresión logística entre la variable dependiente dicotómica [Toxicidad] y las variables categóricas que hayan mostrado significación estadística previamente. Odds ratio e IC95%.

Se describirá la SLP y SG de los sujetos a través de un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, calculando la tabla de supervivencia y su gráfico, además de calcular la media y la mediana con sus intervalos de confianza al 95%. Se comparará la probabilidad de supervivencia por diferentes variables aplicando el contraste de Log-Rank.

8.9. Dificultades y limitaciones

Por la existencia de varios profesionales involucrados y recogida de los datos, puede haber cierta disparidad y subjetividad que condicione la recogida de determinadas variables. Las diversas formas en el modo de trabajar y la existencia de diversas fuentes, puede alterar el tratamiento, comunicación y cesión de los datos, pudiendo haber determinados datos no identificados o perdidos.

Para evitar el posible sesgo que se pueda producir, en la interpretación de determinados valores con carácter subjetivo, se recurrirá a escalas normalizadas siempre que sea posible.

Para el análisis de supervivencia; ya sea libre de progresión o global, aquellos datos censurados, harán referencia a fecha de fin del estudio o último contacto. En el caso de

supervivencia libre de progresión también podría aludir al cambio de tratamiento por otro motivo.

9. Aspectos éticos. Protección de datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, los investigadores, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias pertinentes.

El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevará a cabo de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma.

En la hoja de recogida de datos, los pacientes se identificarán exclusivamente por un número. En ningún momento existirá la posibilidad de identificar al paciente a partir de los datos del estudio.

10. Plan de trabajo

El estudio será llevado a cabo durante un tiempo establecido de 18 meses; desde enero de 2019 a junio de 2020. Para lo cual se llevará a cabo el siguiente plan de trabajo:

1. Enero de 2019. Reunión y planificación del proyecto entre todas las personas implicadas; investigador principal y tutores. Una vez definidos los objetivos del estudio y concretados los métodos de trabajo, la decisión se comunicó a los Jefes de Servicio de Farmacia Hospitalaria y Oncología Médica, los cuales autorizaron el inicio del estudio.

2. Enero-Febrero de 2019. Revisión de las distintas guías usadas en la práctica clínica habitual; SEOM, ESMO, ASCO y NCCN y búsqueda bibliográfica exhaustiva de todas aquellas publicaciones relevantes sobre ICIs en Oncología desde 2012 hasta el momento actual. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Biblioteca Cochrane Plus, PLoS ONE y Web of Sciences antes de proceder a su lectura.
3. Marzo-Mayo 2019:
 - Redacción del proyecto, solicitud de su autorización al Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
 - Solicitud a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la clasificación del estudio como un “Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de Seguimiento prospectivo (EPA-OD)”
4. Mayo 2019: Elaboración de una base de datos a través de una tabla Excel.
5. Junio-Septiembre de 2019: Recogida de datos y variables de la muestra.
6. Octubre-Diciembre de 2019: Análisis estadístico.
7. Enero-Junio de 2020: Análisis e interpretación de resultados. Comparación con la evidencia disponible.

11. Financiación.

El estudio no requiere financiación.

12. Utilidad y viabilidad

Una vez que el estudio haya finalizado, éste será la base para la elaboración de los manuscritos que se deseen publicar en revistas médicas.

Respecto a las condiciones de comunicación y publicación de resultados, se observarán las siguientes normas:

- El orden de autores en las publicaciones será el siguiente: primero los investigadores principales del estudio, después los colaboradores.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los casos incluidos en el estudio.

- Los resultados o conclusiones de este estudio clínico se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.



13. Bibliografía

1. Rossi S, Toschi L, Castello A, Grizzi F, Mansi L, Lopci E. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(13):2310-25.
2. Sawahashi M, Kishiyama Y, Morimoto A, Nishikawa D, Tanno M. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;17(3):26-34.
3. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(9).
4. Wang DY, Salem J-E, Cohen J V., Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(12):1721-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2701721>.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(1):23-34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030>.
6. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2017;22(4):470-9. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2016-0419>.
7. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193-8.
8. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(3):e143-52. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8).
9. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al.

Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(21):2018-28. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501824>

10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(22):2078-92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>.

11. H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhäufel, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, and JRB. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 21 de abril de 2019];373(17):1627-39. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1507643>

12. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J Von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;389:255-65.

13. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de noviembre de 2016 [citado 24 de abril de 2019];375(19):1856-67. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>.

14. R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi JAS, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gaurer, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma for the C 025 I. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.

15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(11):1015-26. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>.

16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en carcinoma urotelial [Internet].

2018.

Disponible

en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-carcinoma-urotelial.pdf>.

17. Powles T, Durán I, Heijden MS Van Der, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi U De, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;391:748-57.

18. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wol UW. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.

19. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 [citado 9 de mayo de 2019];390:1853-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>.

20. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *NEJM.org N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 9 de mayo de 2019];372:320-50. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1412082>.

21. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(6):737-46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4).

22. Calles A, Liao X, Sholl LM, Rodig SJ, Freeman GJ, Butaney M, et al. Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1726-35.

23. Xu J, Jinhui W, Li C, Xu H, Yan X, Zhang S, et al. Prognostic Factors for Checkpoint Inhibitor Based Immunotherapy: An Update With New Evidences. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9(September):1-17. Disponible en: www.frontiersin.org.

24. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment-A review from the melanoma perspective and beyond. *Front Immunol.* 2018;9(1474):1-17.
25. Carbognin L, Pilotto S, Milella M, Vaccaro V, Brunelli M, Calìò A, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): Sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One.* 2015;10(6):1-16.
26. Tang Y, Fang W, Zhang Y, Hong S, Kang S, Yan Y, et al. The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Oncotarget* [Internet]. 2015;6(16):14209-19. Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/3694>.
27. Bylicki O, Paleiron N, Margery J, Guisier F, Vergnenegre A, Robinet G, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol.* 2017;12(5):563-9.
28. Berghoff AS, Ricken G, Wilhelm D, Rajky O, Widhalm G, Dieckmann K, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in brain metastases of small cell lung cancer (SCLC). *J Neurooncol* [Internet]. 2016;130(1):19-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-016-2216-8>.
29. Tallet A V., Dhermain F, Rhun E Le, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: Toxicities and efficacy. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2962-76.
30. Michael B. Bernstein, Sunil Krishnan, James W. Hodge and JYC. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(8):516-24.
31. Mukherjee S, Ibrahimi S, Khalid B, Roman D, Zhao D, Aljumaily R. Do proton pump inhibitors modulate the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy? A retrospective study. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2018;0(0):1-3. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218771152>.
32. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in

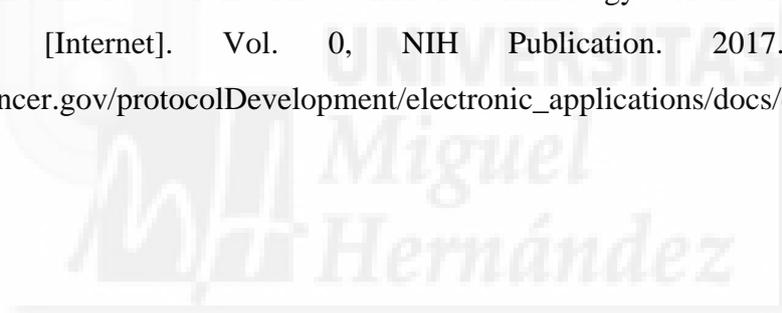
patients with non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872-8.

33. Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018;00(00):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1507670>.

34. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, Hackl H, Hutarew G, Gampenrieder SP, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer [Internet]. 2018 [citado 17 de mayo de 2019]. (23). Report No.: 9. Disponible en: www.oncotarget.com.

35. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(2):368-76.

36. National Institute of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Vol. 0, NIH Publication. 2017. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.



14. Anexos

A. Compromiso del investigador

Doña Juana Inés García Soler

Servicio: Farmacia Hospitalaria

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Hace constar:

Que acepta participar como investigador principal en el estudio titulado “Utilización, efectividad y toxicidad de los inhibidores de los puntos de control inmunitario, empleados para el tratamiento del cáncer, en condiciones de práctica clínica” con fecha de la versión 29 de Mayo de 2019.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.

En Murcia, a 29 de Mayo de 2019.

Firmado:

Dña. Juana Inés García Soler.

B. Hoja de recogida de datos

Información sobre el paciente									
Código		Sexo		Edad		Peso		Talla	
Enfermedad autoinmune						Tabaco			
Comorbilidades						IMC			

IMC: Índice de masa corporal

Información sobre la enfermedad										
Diagnóstico					Estadio					
Histología					Metástasis cerebrales					
Biomarcadores (Resultado/técnica)		PD-L1			LDH al inicio					
		MMRd			RAL				NLR	
		MSI			RAN					
MUTACIONES		Carga		ROS-1		ALK		EGFR		BRAF

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos. RAL: Recuento absoluto de linfocitos. NLR: Índice neutrófilo-linfocitos

Información sobre el tratamiento									
ESQUEMA									
Fármaco				Periodicidad				Dosis	
Fecha de inicio				Fecha de fin				Nº de ciclos	
TRATAMIENTOS									
		RDT		IBP		Corticoides		Antibióticos	IS
Tipo/fármaco									
Fechas (duración)									
LÍNEAS PREVIAS					LÍNEAS POSTERIORES				
Nº	Descripción			Nº	Descripción				

RDT: Radioterapia. IBP: Inhibidor de la bomba de protones, IS: Inmunosupresores

Resultados					
Respuesta tumoral / criterios					
Fin tratamiento (fecha)	Retrasos (fecha)	Éxito (fecha)	SLP	SG	TTF
Motivo suspensión	Motivo retraso	REACCIONES ADVERSAS (fecha/gravedad)			
Progresión					
Toxicidad					
Otros					

SLP: Supervivencia libre de progresión, SG: Supervivencia Global, TTF: Tiempo hasta fallo de tratamiento.

Observaciones

