



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio de utilización, efectividad y seguridad
de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no
microcítico con translocación ALK**

Alumno: Torró García, Lola

TORRO
GARCIA LOLA -

Tutor: Más Serrano, Patricio

PATRICIO|
MAS|
SERRANO

Curso: 2022-2023

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial, y se espera que su incidencia siga aumentando, siendo unas de las principales causas de muerte por cáncer.

El cáncer de pulmón más habitual es el no microcítico, destacando la histología de adenocarcinoma o carcinoma no escamoso, por presentar alteraciones oncogénicas, conocidas como mutaciones conductoras. El primer cambio en la forma de tratar a esta clase de pacientes se produjo con el descubrimiento de anomalías genéticas oncogénicas como la mutación del EGFR y el reordenamiento ALK, que permitieron el uso de terapias dirigidas más potentes como los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) en lugar de quimioterapia tradicional.

El objetivo principal del presente estudio es analizar los datos de efectividad y seguridad de los distintos inhibidores de tirosín-kinasas indicados en el cáncer de pulmón no microcítico con translocación ALK. Para ello, se propone llevar a cabo un estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo que aporte datos en la práctica clínica real.

PALABRAS CLAVE

Cáncer pulmón no microcítico, translocación ALK, inhibidor de tirosín-kinasas, efectividad, seguridad.

ABSTRACT

Lung cancer is the second most common neoplasm worldwide, and its incidence is expected to continue to increase, being one of the main causes of death from cancer.

The most common type of lung cancer is non-small cell lung cancer, with adenocarcinoma or non-squamous carcinoma histology standing out, as it presents oncogenic alterations, known as driver mutations. The identification of oncogenic molecular alterations, such as EGFR mutation and ALK rearrangement, was the first revolution in the treatment of this subgroup of patients, replacing conventional chemotherapy with more effective targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

The main objective of this study is to analyse the effectiveness and safety data of the different tyrosine kinase inhibitors indicated in non-small cell lung cancer with ALK translocation. To this end, we propose to carry out a retrospective descriptive observational study to provide data in real clinical practice.

KEYWORDS

Non-small-cell lung carcinoma, ALK translocation, tyrosine kinase inhibitors, effectiveness, safety.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	6
1.2 ANTECEDENTES- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
1.2.1 CRIZOTINIB	7
1.2.2 CERITINIB	8
1.2.3 ALECTINIB	9
1.2.4 BRIGATINIB	10
1.2.5 LORLATINIB	11
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
4.1 DISEÑO	14
4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO	15
4.3 ÁMBITO Y TIEMPO	15
4.4 CRITERIO INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	15
4.5 TAMAÑO MUESTRAL.....	16
4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	16
4.7 RECOGIDA DE VARIABLES Y FUENTES DE DATOS	18
4.8 ANÁLISIS DE DATOS	18
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	19
4.10 PRESUPUESTO-FINANCIACIÓN	19
4.11 PLAN DE TRABAJO	20
5. LIMITACIONES.....	20
6. VIABILIDAD Y APLICACIÓN EN VIDA REAL.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE-CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	25
ANEXO II. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO	28

LISTA DE ABREVIATURAS

CP: Cáncer de pulmón

CPM: Cáncer de pulmón microcítico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

ALK: Quinasa del linfoma anaplásico

ITK: Inhibidor de tirosín-kinasa

EML4: Gen similar a la proteína 4

ADC: Adenocarcinoma

EA: Efectos adversos

SLP: Supervivencia libre de progresión

SG: Supervivencia global

TRO: Tasa de respuesta objetiva

DR: Duración de la respuesta

SNC: Sistema nervioso central HR:

Hazard Ratio

TRG: Tasa de respuesta global

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo tumor con más incidencia y se ha clasificado como la principal causa de muerte por cáncer en 2020. Representa aproximadamente 2,2 millones de casos nuevos y casi 1,8 millones de muertes al año. Según GLOBOCAN, se estima que los casos aumentarán alrededor de un 64% para el año 2040, mientras que la mortalidad lo hará en un 67% [1].

En Europa, en 2020 el CP representó el 11,9% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 20,4% de todas las muertes relacionadas con esta patología. Eso lo convirtió en el cuarto tumor más frecuente (tras el cáncer de próstata, mama y colorrectal) y la causa principal de muerte por cáncer [2].

Existen 2 tipos de cáncer de pulmón: el de células pequeñas o *microcítico* y el de células no pequeñas o *no microcítico*. El cáncer de pulmón microcítico (CPM) representa el 15% de los tumores pulmonares. Por su parte, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el 85% de todos los tumores de pulmón, siendo los principales tipos histológicos el adenocarcinoma (ADC) o carcinoma no escamoso, el carcinoma de células escamosas o epidermoide y el carcinoma de células grandes [3]. El CP subtipo adenocarcinoma se caracteriza por presentar alteraciones oncogénicas (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ROS1, RET), especialmente en población no fumadora.

El primer cambio en la forma de tratar a esta clase de pacientes se produjo con el descubrimiento de anomalías genéticas oncogénicas como la mutación del EGFR y el reordenamiento ALK, que permitieron el uso de terapias dirigidas más potentes como los ITK en lugar de la quimioterapia tradicional.

A pesar de que los agentes dirigidos suelen ser menos tóxicos que las terapias neoplásicas convencionales, los ITK presentan una serie de efectos adversos (EA) que hay que tener en

cuenta. Los principales EA que presentan esta familia de fármacos son náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, estreñimiento, dolor abdominal, hipertensión y alteraciones hepáticas [4].

El hecho de que sean fármacos de administración oral y dispensación hospitalaria, ha permitido que el farmacéutico pueda participar en la dispensación y atención farmacéutica de estos pacientes, realizando un seguimiento estrecho tanto de la efectividad como de la tolerancia y efectos adversos que presentan los pacientes con estos nuevos fármacos.

1.1 JUSTIFICACIÓN

Es importante llevar a cabo estudios sobre las condiciones de uso de estos nuevos fármacos, así como sobre los resultados de efectividad y seguridad en la práctica clínica real, para poder determinar los beneficios y riesgos específicos en nuestro entorno más cercano. Dado que la incorporación de estas estrategias de tratamiento supone un gran impacto económico frente a la quimioterapia convencional, estos estudios son especialmente relevantes en un entorno sanitario donde se busca utilizar terapias los más eficientes posibles.

1.2 ANTECEDENTES- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La quinasa del linfoma anaplásico o receptor tirosina quinasa (ALK), es un receptor esencial para la comunicación entre células, así como para el desarrollo y la diferenciación del sistema nervioso en respuesta a los factores de crecimiento que se liberan. El gen ALK tiene tres mecanismos carcinogénicos potenciales: formación de genes de fusión con otros genes, duplicación de genes y mutación de genes. En el caso del CP se produce un reordenamiento cromosómico entre el gen ALK y el gen similar a la proteína 4 (EML4) ambos situados en el brazo corto del cromosoma 2. Esto da lugar al gen de fusión EML4-ALK. Alrededor del 3-5% de los CPNM, la mayoría de los cuales son ADC, están causados por este gen de fusión [5].

El principal inconveniente que presenta el CPNM, mayoritariamente el ADC, es que una gran parte de los pacientes son diagnosticados de forma tardía, siendo el estado de la enfermedad avanzado o metastásico. Por ello el objetivo de las terapias utilizadas en estos estadios tienen intención paliativa.

Históricamente, el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico se ha basado en el uso de quimioterapia citotóxica sistémica, siendo tratamientos poco selectivos y con un gran número

de toxicidades. La identificación de mutaciones activadoras oncogénicas, también conocidas como mutaciones conductoras, de tirosinas quinasas concretas en algunos CPNMs avanzados, como en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos del gen ALK o del oncogén 1 de c-ROS (ROS1), ha supuesto un cambio de paradigma y el desarrollo de tratamientos moleculares específicos para los pacientes. Por ello, siempre que sea factible, los pacientes con CPNM avanzado deben someterse a pruebas para detectar la posible presencia de mutaciones conductoras. Las mutaciones en KRAS, EGFR y las translocaciones de ALK son las más frecuentes en el ADC [6].

Teniendo en cuenta la fase de la enfermedad y las mutaciones, las guías clínicas para el tratamiento del CPNM discriminan entre diversas terapias y acciones. La estrategia de tratamiento en el CP metastásico o avanzado (estadio IV) con mutaciones driver, en particular la translocación ALK, será el tema principal de este trabajo.

Los fármacos aprobados y que tienen indicación actualmente en el CPNM con translocación ALK son: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib y lorlatinib. Como tratamiento de primera línea se recomienda el uso de alectinib, brigatinib o lorlatinib, ya que los ensayos clínicos realizados han demostrado que los resultados de eficacia son superiores frente a crizotinib y ceritinib [7].

Crizotinib es considerado un fármaco de “primera generación”, ceritinib, alectinib y brigatinib de “segunda generación” y lorlatinib de “tercera generación”. Esta clasificación está basada principalmente en el orden cronológico de descubrimiento y autorización de cada fármaco. El mecanismo de acción de todos estos fármacos se basa en la inhibición de la ALK bloqueando las vías de señalización e induciendo la apoptosis de las células tumorales [8].

La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos que se describen a continuación.

1.2.1 CRIZOTINIB

- En el ensayo PROFILE 1014 [9,10] se evaluó eficacia y seguridad de crizotinib en pacientes con CPNM avanzado, positivo en ALK y sin tratamiento previo. Fue un ensayo fase III, aleatorizado, en el que se comparaba el tratamiento con crizotinib frente a quimioterapia basada en un platino más pemetrexed. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue la variable principal del estudio, y las secundarias fueron la

supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). La mediana de SLP se prolongó con crizotinib en comparación con la quimioterapia (10,9 meses frente a 7 meses, respectivamente). Respecto a la SG, hubo una mejoría numérica en los pacientes tratados con crizotinib, pero esta mejoría no fue estadísticamente significativa.

- En el ensayo clínico 1007 [11] se demostró la eficacia y seguridad de crizotinib en pacientes con CPNM tratados previamente con quimioterapia basada en platino. Fue un ensayo fase III donde se aleatorizaron a los pacientes a recibir crizotinib o pemetrexed o docetaxel como agente único. La SLP fue la variable principal y la SG y la TRO las secundarias. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de SLP aumentó con crizotinib en comparación con la quimioterapia (7,7 meses *versus* 3 meses). En cambio, no hubo diferencias significativas en la SG ($p=0,1145$).

1.2.2 CERITINIB

En el caso de ceritinib, se han realizado diferentes ensayos clínicos para demostrar su eficacia. El ensayo clínico pivotal que le dio la autorización en el tratamiento en monoterapia en primera en el CPNM en Europa fue el siguiente:

- El ensayo ASCEND-4 [12], un ensayo clínico fase III, abierto y aleatorizado, en pacientes que no habían sido tratados previamente. Los pacientes recibieron tratamiento con ceritinib 750 mg/día en ayunas o con quimioterapia basada en platino + pemetrexed (1:1). La SLP fue el objetivo primario de eficacia, mientras que la SG, la TRG y la duración de la respuesta (DR) sirvieron como criterios de valoración suplementarios. Con una ventaja de 8,5 meses, ceritinib superó a la quimioterapia en términos de SLP ($p < 0,001$). Aunque la SG en los pacientes tratados con ceritinib pareció ser mayor que en los tratados con quimioterapia (HR 0,73 [IC 95%: 0,5; 1,08]), estas diferencias no fueron significativas estadísticamente en el análisis intermedio. Con un TRG del 72,5% frente al 26,7% de la quimioterapia y una DR de 24 meses frente a 11 meses después de la quimioterapia, ceritinib sí mostró una mayor actividad antitumoral.
- Además, ceritinib tiene indicación en pacientes con CPNM previamente tratados con crizotinib, esta indicación se aprobó gracias al ensayo ASCEND-5 [13], un ensayo fase III, abierto y aleatorizado, donde se incluyeron pacientes previamente tratados con crizotinib y quimioterapia basada en platino, y se comparó la eficacia de ceritinib 750 mg/día frente a quimioterapia (pemetrexed o docetaxel). Se alcanzó el objetivo primario

del ensayo al mejorar significativamente la SLP, con una reducción de riesgo estimada del 51% de ceritinib frente a la quimioterapia.

- Posteriormente a estos ensayos, la posología de ceritinib se modificó a 450 mg/día administrado con comidas por los resultados obtenidos en el ensayo ASCEND-8 [14]. Fue un ensayo de optimización de dosis en el que se aleatorizaron los pacientes comparando las pautas de 450 mg de ceritinib una vez al día con comidas o 750 mg de ceritinib una vez al día en ayunas. Se midió la TRG como variable de eficacia, siendo prácticamente igual en ambos grupos. Además, con la dosis de ceritinib de 450 mg con comidas se vio una disminución en la incidencia y en la gravedad de los efectos adversos gastrointestinales.

1.2.3 ALECTINIB

Alectinib está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK, y en aquellos pacientes que han progresado a crizotinib [15].

- El ensayo que le dio la indicación en primera línea fue el estudio ALEX [16], un ensayo clínico fase III en el que 303 pacientes no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a recibir alectinib o crizotinib. El objetivo primario fue analizar la SLP, y también se analizaron la SG y el tiempo hasta progresión en el sistema nervioso central (SNC). Aquellos pacientes que recibieron alectinib tuvieron una reducción en el riesgo de progresión o muerte del 60% (HR 0,40 IC 95%: 0,28-0,58; $p < 0,0001$), con una mediana de SLP de 35 meses para alectinib frente a 11 meses en el grupo de crizotinib. No se alcanzó la mediana de SG con alectinib frente a 57 meses con crizotinib, y el tiempo hasta progresión en el SNC mejoró con alectinib (HR 0,16, IC 95 %: 0,10-0,28). Estos resultados son similares a los de un ensayo aleatorizado anterior realizado en Japón, el ensayo J-ALEX [17], en el que no se alcanzó la SLP con alectinib y fue de 10,2 meses con crizotinib. En un tercer estudio de fase III (ALESIA) [18], se comparó alectinib con crizotinib en pacientes de Asia oriental, y al igual que en los ensayos anteriores, se observó con alectinib una reducción en el riesgo de progresión o muerte, con una mediana de SLP que no se alcanzó en el grupo de alectinib frente a 11,1 meses en el grupo de crizotinib.
- Los datos de eficacia en base a los que alectinib recibió autorización en pacientes tras la progresión a crizotinib, proceden de dos ensayos clínicos fase I/II, NP28761 y

NP28673 [19], fueron ensayos de un solo brazo en los que se incluyeron pacientes previamente tratados con crizotinib, en los que la TRO, criterio de valoración primario, fue del 52,2% y el 50,8%, respectivamente, con una mediana de tiempo de respuesta parcial de 15 meses. Según los estudios NP28761 y NP28673, la mediana de la SLP fue de 8,2 y 8,9 meses y la mediana de la SG de 22,7 y 26 meses, respectivamente.

1.2.4 BRIGATINIB

Al igual que alectinib, brigatinib está indicado en primera línea para pacientes con CPNM. Además tiene indicación en segunda línea en pacientes pretratados con crizotinib.

- La eficacia de brigatinib en primera línea se demostró en el ensayo ALTA 1L [20], un ensayo fase III, aleatorizado, donde se comparaba la eficacia de brigatinib frente a crizotinib. Como variable principal se midió la SLP, y como variables secundarias la TRO y la SG. La mediana de SLP mejoró de 11 meses con crizotinib a 24 meses con brigatinib, con un HR de 0,49, siendo la mejora de 13 meses estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Las TROs fueron del 79% con brigatinib frente al 75% con crizotinib. Entre aquellos con metástasis cerebrales al inicio, la tasa de respuesta intracraneal fue significativamente mayor con brigatinib (78% frente a 26%). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos brazos de tratamiento (HR 0,81, IC 95 %: 0,53-1,22). Los análisis posthoc sugirieron un beneficio de SG para brigatinib en pacientes con metástasis cerebrales basales (HR 0,43, IC 95 %: 0,21-0,89).
- La indicación en segunda línea la obtuvo gracias al ensayo clínico ALTA [21], un ensayo de fase II, abierto, sin grupo placebo ni brazo de control activo, en el que se aleatorizaron 1:1 los pacientes tratados previamente con crizotinib, a recibir brigatinib a dosis de 90 mg o 180 mg al día. La variable de eficacia principal fue la TRO, y las variables secundarias la SLP y la SG. La TRO fue del 45,5% para la dosis de 90 mg y de 56,4% para la dosis de 180 mg. La mediana de SLP fue de 9,2 meses con la dosis de 90 mg y 15,6 meses con la dosis de 180 mg. Al igual que la mediana de SG fue de 29,5 meses frente a 34,1 meses en los grupos de 90 y 180 mg respectivamente. Los datos eran maduros, pero por las características del estudio no fue posible determinar el beneficio absoluto.

1.2.5 LORLATINIB

Lorlatinib tiene las mismas indicaciones de tratamiento que los inhibidores de ALK de segunda generación.

- La eficacia de lorlatinib en CPNM avanzado positivo para ALK sin tratamiento previo, se basa en resultados del ensayo CROWN [22]. Un ensayo fase III, aleatorizado 1:1 frente a tratamiento activo (crizotinib). Analizar la SLP fue el objetivo principal, como variable secundaria principal se analizó la SG. En el corte de datos de septiembre de 2021, la mediana de duración de seguimiento para la SLP fue de 36,7 meses para lorlatinib y de 29,3 meses para crizotinib. La mediana de SLP no se alcanzó para lorlatinib y fue de 9,3 meses para crizotinib. La probabilidad de SLP a los 3 años del 64% con lorlatinib y 19% con crizotinib. Las respuestas intracraneales fueron del 66% con lorlatinib vs 20% con crizotinib, incluyendo un 61% y 15%, respectivamente de respuestas intracraneales completas. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los 2 grupos de tratamiento.
- El uso de lorlatinib en el tratamiento del CPNM avanzado ALK positivo, tras el tratamiento con al menos un ITK ALK de segunda generación se investigó en el estudio A [23], un estudio en fase 1/2 multicéntrico de un solo grupo. La variable primaria de eficacia en la fase 2 del estudio fue la TRO, y las variables secundarias la DR y la SLP. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos, por un lado, los que habían recibido un ITK ALK previo, y por otro lado los que habían recibido 2 o más ITKs ALK previos. La TRO fue del 42,9% para los que habían recibido un ITK y del 39,6% para los que habían recibido 2 o más ITKs. La mediana de DR fue 5,6 y 9,9 meses en los grupos de un ITK y 2 o más ITKs respectivamente. La mediana de SLP fue de 5,5 meses para el grupo de un ITK y 6,9 para el grupo de 2 o más ITKs.

Después de la progresión con lorlatinib, se recomienda la quimioterapia con una combinación basada en platino y pemetrexed (Figura I). El valor adicional que pueden aportar los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) es incierto, ya que el CPNM con translocación ALK se ha excluido de la mayoría de ensayos de ICI [7].

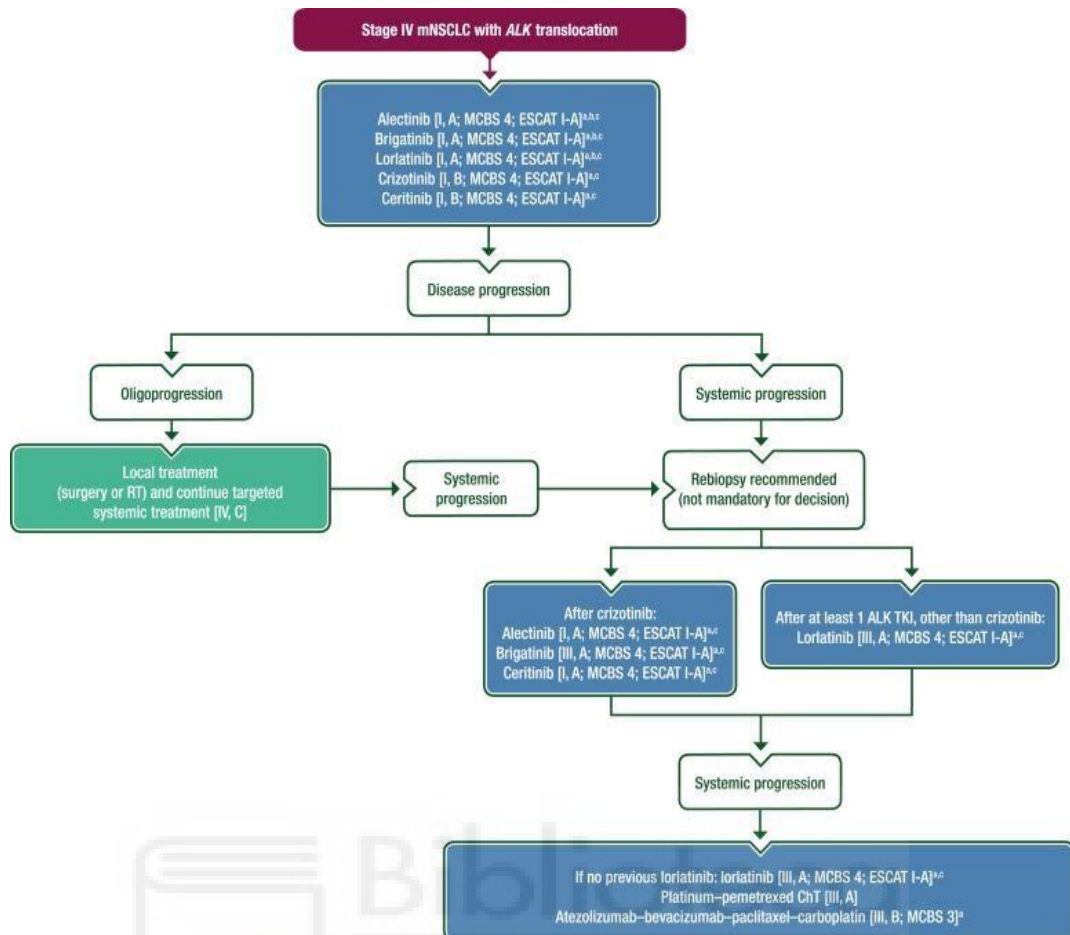


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en CPNM con translocación ALK[7].

En la mayoría de ensayos clínicos desarrollados de los ITK ALK mencionados anteriormente, fue evaluada la seguridad de cada uno de los fármacos. El tratamiento con inhibidores de ALK generalmente se toleran bien, teniendo en cuenta que tienen menos reacciones adversas que la quimioterapia por su especificidad del mecanismo de acción. Sin embargo, hay una serie de toxicidades significativas que pueden implicar la modificación de la dosis o la suspensión del tratamiento.

El perfil de toxicidades varía ligeramente en función de cada uno de los fármacos. Existen algunas reacciones adversas en común entre los distintos fármacos como las náuseas, vómitos, diarreas, anomalías en la función hepática y toxicidad pulmonar. Además, destacar que crizotinib, ceritinib y brigatinib pueden producir toxicidad cardíaca. Por otro lado, crizotinib, ceritinib y lorlatinib son metabolizados por el citocromo P450 3A4, por lo que se debe tener especial precaución cuando se administren junto a inhibidores de este citocromo, ya que pueden aumentar sus niveles en el organismo y por consiguiente su toxicidad. La hipercolesterolemia

es la toxicidad más frecuente asociada a lorlatinib. Generalmente, son toxicidades que se pueden manejar de forma ambulatoria, aunque hay casos que requieren el ingreso hospitalario pudiendo llegar a producir la muerte.



2. HIPÓTESIS

El conocimiento de los resultados en términos de efectividad y seguridad en la práctica clínica real de los pacientes con diagnóstico de CPNM con translocación ALK tratados con ITKs, nos

ayudará a la hora de seleccionar el tratamiento más eficiente para nuestros pacientes, además de ser una oportunidad para detectar mejoras en la atención farmacéutica que se les realiza desde la farmacia.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es:

- Analizar la efectividad, mediante la SLP, SG y TRO, y seguridad de ITK (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib y lorlatinib) en pacientes con diagnóstico de CPNM con translocación ALK en el hospital.

Como objetivos secundarios se establecen:

- Proponer recomendaciones para la actualización del Documento de Consenso sobre el Uso de Nuevos Fármacos en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico Metastásico de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia, incluyendo los últimos fármacos comercializados y posicionando cada uno de ellos en base a los datos de efectividad obtenidos en el estudio.
- Reconocer oportunidades para mejorar la atención farmacéutica prestada a los pacientes con CPNM avanzado que están siendo tratados con los medicamentos objeto de investigación, a partir de la consulta del Servicio de Farmacia Hospitalaria a pacientes con patologías oncohematológicas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

El estudio incluirá a todos los pacientes mayores de edad, diagnosticados de CPNM metastásico, tratados con alguno de los fármacos ITK-ALK: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib y lorlatinib. El servicio de oncología médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) (Murcia) es el responsable de la atención de estos pacientes.

4.3 ÁMBITO Y TIEMPO

Se analizarán los datos de todos los pacientes elegibles que hayan recibido tratamiento entre 2019 y 2023 con cualquiera de los medicamentos enumerados en la sección anterior. El centro donde se llevará a cabo el estudio será el HCUVA, hospital de referencia de la Región de Murcia.

4.4 CRITERIO INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes >18 años con CPNM metastásico positivos para ALK con al menos una lesión medible según Criterios de Evaluación de Respuesta de Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1), y que hayan recibido tratamiento con uno de los ITKALK mencionados anteriormente entre los años 2019 y 2023.
2. Esperanza de vida igual o mayor a 3 meses.
3. Pacientes que hayan recibido dos o más ciclos de tratamiento.
4. Pacientes con un estado funcional (ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) grado 0-2.
5. Pacientes con metástasis en el SNC asintomáticas tratadas o no, incluidas las metástasis leptomeníngeas y neurológicamente estables con adecuada función renal, hepática y pancreática.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con ECOG >2.
2. Pacientes que hayan fallecido durante los 30 primeros días postratamiento.
3. Pacientes que hayan recibido radioterapia cerebral en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento o en otra localización en las 2 semanas previas.

4. Pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis intersticial.
5. Pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, activa o dentro de los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento. Arritmias cardíacas en curso, fibrilación auricular no controlada, bradicardia o síndrome de QT largo congénito.
6. Pacientes con otros tumores concomitantes.

4.5 TAMAÑO MUESTRAL

Puesto que se trata de un estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo se utilizará un método de muestreo no probabilístico en función de los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, y así se incluirán a todos los pacientes (total de la población-universo) que hayan recibido ITK-ALK durante el periodo de tiempo seleccionado del estudio.

4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

1. Variables de caracterización de los pacientes:

- a. Demográficas: edad y sexo ⑦ variables cuantitativa y cualitativa, respectivamente.

2. Variables relacionadas con la enfermedad:

- a. Estado funcional: ECOG (0 a 2): variable cuantitativa.
- b. Histología tumoral ⑦ variable cualitativa.
- c. Estadio ⑦ variable cualitativa.
- d. Biomarcadores: translocación en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) ⑦ variable cualitativa.
- e. Comorbilidades o patologías concomitantes ⑦ variable cualitativa. Presentando especial atención a:
 - i. Pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas.
 - ii. Pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.
- f. Historial de tabaquismo previo ⑦ variable cualitativa.
- g. Presencia de metástasis en el SNC ⑦ variable cualitativa.
- h. Variables analíticas en cada ciclo ⑦ variables cuantitativas:
 - i. Función renal: creatinina, filtrado glomerular y proteinuria.
 - ii. Función hepática: bilirrubina, fosfatasa alcalina, ALT, AST, GGT.

iii. Función hematológica: hemoglobina, recuento de plaquetas y de neutrófilos y linfocitos.

i. Variables clínicas: exploración física ⑦ variable cualitativa.

3. Variables relacionadas con el tratamiento:

a. Tratamiento antineoplásico previo ⑦ variable cualitativa.

b. Número de ciclos recibidos con el antineoplásico previo ⑦ variable cuantitativa.

c. Número de líneas de tratamiento previas ⑦ variable cuantitativa.

d. Tratamiento previo con otros ITKs ⑦ variable cualitativa.

e. Número de ciclos recibidos con cada ITK ⑦ variable cuantitativa.

f. Motivo de cambio de ITK (si procede) ⑦ variable cualitativa.

g. Tratamiento farmacoterapéutico concomitante, incluyendo fitoterapia y/o homeopatía ⑦ variable cualitativa.

h. Grado de adherencia: mediante el *Medication Possession Ratio* (MPR) o tasa de posesión de la medicación, haciendo uso del registro de dispensaciones del servicio de farmacia del hospital ⑦ variable cualitativa.

4. Variables relacionadas con los resultados:

a. Efectividad:

i. SLP: tiempo acontecido desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa ⑦ variable cuantitativa.

ii. SG: tiempo transcurrido desde inicio del tratamiento hasta que se produce la muerte del paciente ⑦ variable cuantitativa.

Se utilizará el estimador de Kaplan-Meier para proporcionar los datos como mediana de tiempo, en meses.

iii. TRO: proporción de individuos cuyo tamaño tumoral disminuyó o desapareció tras el tratamiento ⑦ variable cuantitativa.

b. Seguridad:

i. Gravedad de los EA según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [24]. La información se obtendrá de la historia clínica electrónica y directamente a través de entrevistas con los pacientes en la consulta de atención farmacéutica ⑦ variable cualitativa.

- ii. Reducción de dosis y motivos ⑦ variable cualitativa.
- iii. Suspensión del tratamiento y motivos ⑦ variable cualitativa.

5. Variables relacionadas con la atención farmacéutica:

- a. Cuestionarios de satisfacción ⑦ variable cuantitativa.

4.7 RECOGIDA DE VARIABLES Y FUENTES DE DATOS

Los datos relacionados con la historia clínica de los pacientes se obtendrán del programa de historia clínica electrónica (Selene®). Toda la información relacionada con la prescripción de los fármacos y sus dispensaciones por fechas se obtendrá del programa de prescripción electrónica asistida (MIRA®) y el programa de prescripción de fármacos oncohematológicos (Farmis Oncofarm®). Además, se realizarán entrevistas clínicas por parte del farmacéutico con el paciente, en la consulta de atención farmacéutica a pacientes oncohematológicos del hospital de día perteneciente al servicio de farmacia. Con la entrevista clínica podremos contrastar toda la información recogida del paciente, como las variables relacionadas con la seguridad del fármaco o el tratamiento farmacológico concomitante que toma cada paciente.

4.8 ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico de los mismos se utilizará el programa informático IBM® SPSS® Statistics v.21 para Windows®, estableciendo el nivel de significación estadística en 0,05, y, por lo tanto, cuando $p < 0,05$ se podrá concluir que existen diferencias estadísticamente significativas.

Antes de empezar con el análisis estadístico se revisará la base de datos para detectar valores ilógicos o errores de transcripción o codificación. Después comenzaremos con la estadística descriptiva para cada variable, obteniendo la distribución de frecuencias de cada una de ellas. Si son variables cuantitativas se calcularán la moda, mediana y media. En el caso de las variables continuas, se describirán con la media y desviación estándar si siguen una distribución normal, y con la mediana y el rango intercuartílico en el caso contrario. Y además para estas variables cuantitativas se fijará un intervalo de confianza del 95%.

Lo siguiente será realizar la estadística inferencial:

- En el caso de las variables cualitativas, utilizaremos el test de chi-cuadrado, corrigiendo por el contraste de continuidad de Yates o de Fisher en el análisis de las tablas de contingencia, según proceda en cada caso.

- Si la variable respuesta es dicotómica, para llevar a cabo el estudio de asociación o contraste de medias, se tendrá que tener en cuenta previamente la distribución de la muestra. En el caso que la distribución de la muestra sea normal, analizada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, utilizaremos el test T de Student. En el caso en el que la distribución sea no normal, utilizaremos U-Mann Whitney si son datos no pareados, o Wilcoxon si son datos pareados.
- Si la variable respuesta tiene tres o más categorías, la comparación de medias se realiza a través del Análisis de la Varianza (ANOVA).
- Y, por último, en lo relacionado con las variables de efectividad de los fármacos, la SLP y la SG, se empleará el Análisis de Supervivencia, mediante el método de Kaplan-Meier, el cual nos permitirá calcular media y mediana de supervivencia, con sus correspondientes errores estándar y los intervalos de confianza al 95%, además de la representación gráfica de los datos obtenidos. Para comparar la supervivencia en función de las diferentes variables de exposición emplearemos el test Log-Rank.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

El encargado de evaluar la viabilidad del estudio, velando por la protección de derechos, seguridad y bienestar de los pacientes que participen en el mismo será el Comité de Investigación Clínica del HCUVA (Murcia).

El tratamiento, la cesión y la comunicación de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se realizará respetando el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Todos los pacientes candidatos a participar en el estudio serán informados previamente y, además, será imprescindible su consentimiento antes de empezar con la recogida de datos. La hoja de información al paciente y el modelo de consentimiento informado quedan reflejados en el Anexo I.

4.10 PRESUPUESTO-FINANCIACIÓN

El estudio no requiere financiación ni por parte del hospital ni por parte de ninguna entidad ajena al mismo.

4.11 PLAN DE TRABAJO

El presente estudio comenzará a principios del año 2024 (se adjunta ilustración en el anexo II), con autorización previa de los jefes de servicio tanto de Farmacia como de Oncología del HCUVA.

Una vez se obtenga la autorización por parte del Comité de Investigación Clínica y la aprobación de los jefes de servicio, se empezará realizando una revisión bibliográfica de los distintos ensayos clínicos que reflejan los datos de efectividad y seguridad de los ITK-ALK utilizados en el tratamiento del CPNM con translocación ALK. Para ello se utilizarán las bases de datos: PubMed, Web of Science, Tripdatabase y Uptodate.

Posteriormente, se diseñará la base de datos que servirá para reflejar las diferentes variables del estudio y se comenzará con la recogida de los datos necesarios. Una vez recabada toda la información necesaria se procederá con el análisis estadístico, y, por último, la evaluación e interpretación de los resultados obtenidos.

Una vez obtenidos los resultados, analizaremos el Documento de Consenso sobre el Uso de Nuevos Fármacos en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico Metastásico de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia, observando si en función de los resultados obtenidos podemos hacer recomendaciones sobre las nuevas terapias en el CPNM con translocación ALK, posicionando por criterios de eficiencia dichos fármacos.

5. LIMITACIONES

Al ser un estudio retrospectivo observacional, puede haber una serie de limitaciones inherentes por el tipo de estudio, por ejemplo, en la recogida e interpretación de algunos datos, como en la

tasa de respuesta o los eventos adversos y su gravedad, ya que son variables que puede tener una interpretación subjetiva en función del médico que esté valorando al paciente. Por ello, para evitar en la medida de lo posible los sesgos en el estudio, para su interpretación se recurrirá a escalas normalizadas y validadas.

Además, puede haber datos perdidos o no registrados en el historial clínico de los pacientes, por lo que puede haber variables de algunos pacientes que no se conozcan.

Por otro lado, al no haberse hecho un ensayo en el que se comparen directamente los fármacos estudiados, no se podrán realizar comparaciones directas entre ellos en términos de eficacia y seguridad, por ello habrá que evitar las opiniones subjetivas sobre los mismos.



6. VIABILIDAD Y APLICACIÓN EN VIDA REAL

Este estudio permitirá conocer los resultados de efectividad y seguridad que aporta los ITKALK en este tipo de cáncer, obteniendo datos en vida real en dicha patología con una mortalidad elevada, además del gran impacto económico que supone su tratamiento.

Por lo tanto, podremos comprobar si el beneficio clínico que se refleja en los ensayos clínicos pivotaes es real, comparando los resultados de dichos ensayos con los resultados obtenidos en este estudio.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lung Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. [Internet]. 2020 [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. 2022 [citado 8 de mayo de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1573-88.

4. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, Besse B, James LP, Clancy JS, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):9009-9009.
5. Cinasa del linfoma anaplásico Identificación y Mecanismo [Internet]. [citado 14 de mayo de 2023]. Disponible en: https://hmong.es/wiki/Anaplastic_lymphoma_kinase
6. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553(7689):446-54.
7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422047810/fulltext>
8. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: A new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 ;4(12):1450-4.
9. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2167-77.
10. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(22):2251-8.
11. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2385-94.
12. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389(10072):917-29.

13. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7):874-86.
14. Otoukesh S, Sanchez T, Mirshahidi S, Wallace D, Mirshahidi H. ASCEND-8 pharmacokinetic, safety, and efficacy data for ceritinib 450 mg with food in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung Cancer: A clinical perspective. *Cancer Treat Res Commun.* 2019; 20:100-149.
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha tecnica Alecensa 150 mg capsulas duras [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161169001/FT_1161169001.html
16. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829-38.
17. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10089):29-39.
18. Zhou C, Lu Y, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, et al. Primary results of ALESIA: Phase III, randomised open-label study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2018; 29:ix174.
19. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2016 [citado 16 de mayo de 2023]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
20. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(12):2091-108.
21. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(22):2490-8.

22. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, openlabel CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023; 11(4).
23. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12):1654-67.
24. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017 [Internet]. [Citado 28 de mayo de 2023] Disponible en: <https://www.meddra.org/>



ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



Título del estudio: Estudio de utilización, efectividad y seguridad de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no microcítico con translocación ALK

Investigador principal: Lola Torró García

Centro sanitario: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Este documento tiene como objetivo ofrecerle información con la finalidad de **pedir su autorización** para recoger los datos sobre el problema de salud “**cáncer de pulmón**”, por el que fue o está siendo tratado en este centro.

Si decide autorizar, debe recibir información personalizada del profesional que solicita su consentimiento, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si lo desea, puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas y tomarse el tiempo necesario para decidir si autoriza o no.

Su decisión es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir no autorizar el uso de sus datos de salud. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con el profesional que lo solicita ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito de esta petición?

Nuestro interés es evaluar la efectividad y seguridad de los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con translocación ALK. Esta información podría ser de utilidad en el futuro para otras personas con un problema de salud como el suyo.

¿Qué me están solicitando?

Si firma este documento, nos autoriza para recoger datos de su historia clínica y realizar estudio observacional sobre el problema de salud que se describe.

¿Obtendré algún beneficio o inconveniente?

No se espera que usted obtenga beneficio ni se exponga a ningún riesgo. Con su colaboración contribuirá a aumentar el conocimiento científico.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Solamente los autores del estudio tendrán acceso a todos sus datos, que se recogerán anonimizados, es decir, sin ningún dato de carácter personal.

¿Existen intereses económicos?

Los profesionales autores del estudio no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio. Usted no será retribuido por autorizar el uso de sus datos de salud.

Puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, pero una vez que el estudio haya sido aceptado para su publicación no habrá posibilidad de cambiar de parecer.

Si tiene alguna duda puede contactar con.....

Teléfono:..... Correo electrónico:.....

Muchas gracias por su colaboración

CONSENTIMIENTO INFORMADO



D..... Leí la información contenida en este documento y autorizo a que se utilicen los datos de mi historia clínica en las condiciones que se describen.

Deseo conocer el documento una vez se haya publicado.

Fdo: El paciente

Fdo: El/la profesional que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y apellido:

Fecha:

Fecha:

ANEXO II. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO

PLAN DE TRABAJO



2023

- 1 • Propuesta de estudio → Aprobación Comité de Investigación Clínica y Jefes de Servicio Farmacia y Oncología (1 mes).
- 2 • Revisión bibliográfica efectividad y seguridad ITK-ALK en CPNM (2 meses).
- 3 • Elaboración base de datos (1 mes).
- 4 • Recogida de datos y variables (4 meses).
- 5 • Análisis estadístico (1 mes).
- 6 • Evaluación e interpretación de los resultados (2 meses).
- 7 • Recomendaciones para la elaboración del nuevo Documento de Consenso sobre el Uso de Nuevos Fármacos en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico Metastásico de la CRFyT de la Región de Murcia (1 mes).





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 2/06/2023

Nombre del tutor/a	Patricio Más Serrano
Nombre del alumno/a	Lola Torró García
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Estudio de utilización, efectividad y seguridad de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no microcítico con translocación ALK
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	230529142312
Código de autorización COIR	TFM.MMC.PMS.LTG.230529
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Estudio de utilización, efectividad y seguridad de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no microcítico con translocación ALK** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

