



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DEL PERFIL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON INMUNOTERAPIA EN
INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA.**

Autor: María Regalón Nieto

Tutor: Alicia Herrero

Convocatoria: Junio 2018

INDICE:

I. RESUMEN: 3

II. INTRODUCCION:..... 4

III. OBJETIVOS: 9

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:..... 9

V. RESULTADOS Y DISCUSION:..... 10

VI. CONCLUSIONES: 18

I. RESUMEN:

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. En los últimos 20 años su incidencia ha aumentado considerablemente, por ello la investigación adquiere una gran importancia. La inmunoterapia que consiste en el tratamiento de enfermedades mediante la potenciación de los mecanismos inmunitarios, se clasifica en: citoquinas, virus oncolíticos y fármacos reguladores de Chekpoint negativos (CTLA-4, PDL1 y PD-1). Antes de aprobarse la comercialización de nuevos fármacos se deben realizar ensayos clínicos (EECC).

Objetivos: Realizar un estudio observacional descriptivo en el que se analizan las características de los EECC con inmunoterapia en Oncología en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional descriptivo que estudia las características de los EECC con inmunoterapia en oncología en un hospital de tercer nivel. Se incluyen todos los EECC con inmunoterapia hasta Abril 2018. Para la obtención de información se han utilizado distintas bases de datos propias del hospital y de las fichas técnicas de los medicamentos.

Resultados y discusión: la mayor parte de los EECC con inmunoterapia son financiados por la industria (86,7%) y se encuentran en fase III (76,7%). La diana de acción principal es PDL-1 (96,7%) y son administrados en combinación en un 50% de los casos, tanto en primera línea (53,3%) como en líneas sucesivas (46,7%). En cuanto al enmascaramiento, la mayoría de los EECC realizados son abiertos (70%). Avelumab es el fármaco más estudiado (26,7%) y el cáncer de pulmón la indicación principal (30%).

Conclusiones: Se observa un cambio en la terapéutica del cáncer, ya que la quimioterapia convencional es desplazada por la inmunoterapia, que permite un tratamiento individualizado para cada paciente, ofreciendo buenos resultados de eficacia y presentando un perfil diferente de toxicidad.

Palabras clave: Cáncer, inmunoterapia, ensayos clínicos, PDL-1, CTLA-4

II. INTRODUCCION:

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo con aproximadamente 14 millones de casos nuevos al año, y se prevén 22 millones de nuevos diagnósticos anuales durante las próximas dos décadas. En los últimos 20 años, la incidencia del cáncer ha aumentado considerablemente, esto se debe al aumento de la esperanza de vida, ya que con la edad aumenta el riesgo a desarrollar tumores; y a las técnicas de detección precoz.

Se estima que uno de cada dos hombres y casi una de cada tres mujeres padecerá cáncer a lo largo de su vida según datos publicados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)¹. El número total de nuevos casos de cáncer en España en el año 2015 fue de 247.771. Los más frecuentes en datos globales fueron, el cáncer colorrectal (41.441 casos), seguido de próstata (33.370), pulmón (28.347), mama (27.747) y vejiga (21.093). En varones, los más frecuentes fueron el cáncer de próstata, colorrectal, pulmón, vejiga y estómago; mientras que en mujeres los más frecuentes fueron el cáncer de mama, colorrectal, cuerpo uterino, pulmón y vejiga.¹

Actualmente, el cáncer representa la primera causa de muerte en España en los varones y la segunda en las mujeres¹ con una tasa de mortalidad de 3 de cada mil varones y 1,7 de cada mil mujeres en España,² siendo el cáncer de pulmón, el colorrectal y el de próstata los más importantes en hombres en términos de mortalidad. En mujeres, los que presentan una mayor mortalidad son el de mama y el colorrectal.²

Entre los años 2003-2012 la mortalidad por cáncer se redujo un 1.32% al año, sin embargo, en 2015 más de 1 de cada 4 muertes fue causada por distintos tipos de cáncer¹. Por otro lado, la supervivencia global a los 5 años es menor en hombres que en mujeres (44% frente a un 56%).

Los pacientes oncológicos precisan de numerosas pruebas diagnósticas, analíticas, tratamientos, consultas médicas e ingresos hospitalarios, lo cual supone una gran carga asistencial y económica para el sistema sanitario. El cáncer fue la tercera causa de ingreso hospitalario en 2015 después de los relacionados con las enfermedades del aparato circulatorio y respiratorio.¹

El cáncer, también genera un gran impacto en la población infantil, siendo la segunda causa de muerte entre los menores de 15 años. La incidencia en los países occidentales aumenta ligeramente o se mantiene estable, sin embargo, la mortalidad disminuye.²

La investigación en cáncer tanto a nivel de prevención como en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas adquiere una gran relevancia ya que es responsable de la mejora de la calidad de vida de los pacientes y del aumento de su supervivencia.¹

La búsqueda de biomarcadores actualmente, ha adquirido gran importancia para encontrar aquellas moléculas que puedan ser predictores positivos de la respuesta al tratamiento y de esta manera poder crear terapias individualizadas para cada paciente. La investigación en el campo de la oncología se está centrando, en los últimos años, en desarrollar fármacos dirigidos a estas dianas, principalmente, aquellas que favorecen una respuesta inmunológica más efectiva frente a las células tumorales.

La inmunoterapia se define como el tratamiento de enfermedades mediante la potenciación de los mecanismos inmunitarios. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos permite desarrollar estrategias aplicables en muchos tipos de cáncer. Esta terapia consiste en la modulación del sistema inmunitario de tal manera que sea este el que actúe frente al tumor³. Se trata de una activación no específica, que se produce por una estimulación endógena de efectores celulares con citoquinas, mediante inmunoterapia adaptativa o, actuando sobre los puntos de regulación moleculares de la inmunidad.

Los fármacos inmunoterápicos podemos clasificarlos en:

Citocinas:

- IL-2: interacciona con receptores localizados en las células T, activándolas y actuando sobre las células cancerígenas
- Interferón α , favorecen el reconocimiento antigénico, reprime oncogenes e induce la expresión de genes supresores de tumores. Además, son responsables de la antiangiogénesis y de la inducción de la secreción de quimiocinas.³

Virus oncolíticos: producen efectos citotóxicos a nivel local y a nivel sistémico. El efecto local se debe a que el virus se replica de manera selectiva en las células tumorales y produce una lisis de las mismas. El efecto sistémico por su parte, se produce gracias a la presentación antigénica con la siguiente inducción de la respuesta inmune lo que conlleva la muerte celular a distancia. El efecto local procede al efecto sistémico.⁴

Fármacos reguladores de Checkpoint negativos de los linfocitos T, constituyen el objetivo crítico de la nueva inmunoterapia, y son elementos regulatorios entre las células T y las células tumorales. La actividad de los linfocitos T depende de las señales estimuladoras que recibirán las células tumorales³. Desde la muerte de una célula tumoral se liberan antígenos, estos son presentados por células presentadoras de antígenos, como lo son las células dendríticas, lo que genera una activación de los linfocitos T. Sin embargo, las células tumorales presentan mecanismos de evasión de este ataque inmunológico como es la modulación de los puntos de regulación negativos de los Linfocitos T (CTLA4, PD1), y es a este nivel donde actúa este grupo de fármacos.⁵

El antígeno **CTLA-4**, localizado en los linfocitos T citotóxicos es un receptor que interacciona con CD80 y CD86³ y regula negativamente la activación de las células T, por tanto su bloqueo hace que la respuesta inmunitaria frente al tumor sea mayor⁶ IPILIMUMAB y TREMELIMUMAB son algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor CTLA-4 lo que genera la liberación de IL-2 y una activación y proliferación de las células T citotóxicas frente al tumor. El IPILIMUMAB está aprobado para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico en adultos³, mientras que el TREMELIMUMAB aún no está autorizado en España.⁷

El receptor **PD-1**, también conocido como CD279, es un receptor proteico presente en células T, células NK y células B³. El reconocimiento del PDL-1 por su receptor en la célula T activada (PD-1) puede producir la inducción de la expresión de moléculas inhibitoras de las funciones de los linfocitos⁸. Entre estos fármacos se encuentran el NIVOLUMAB y PEMBROLIZUMAB. NIVOLUMAB está indicado para el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico, cáncer de pulmón no microcítico metastásico, carcinoma de células renales avanzado, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, y carcinoma urotelial; mientras que el PEMBROLIZUMAB está indicado en el

melanoma irresecable o metastásico, en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico en tumores que expresen PDL-1, linfoma de Hodking clásico y carcinoma urotelial.⁷

Antes de aprobarse estas nuevas terapias para su comercialización y empleo en la población general, debe haberse ensayado su eficacia, comprobado su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles, por lo que es necesaria la realización de ensayos clínicos.⁹

Los ensayos clínicos tienen una fase preclínica y una fase clínica. En la fase preclínica se evalúan la eficacia y seguridad de los fármacos en animales, una vez que se ha visto que cumplen los requisitos, estos pasan a la fase clínica dónde los fármacos se prueban en humanos.

La fase clínica, a su vez se divide en cuatro fases:

- **Fase I:** representa el primer paso de la investigación clínica, se realiza en pequeños grupos de voluntarios sanos y la molécula debe haber sido ensayada previamente en animales de investigación⁹. Permiten conocer la farmacocinética y farmacodinamia; estos ensayos sirven además para orientar la dosis, vía y pauta de administración para los ensayos clínicos que se realicen posteriormente. Son imprescindibles para valorar la seguridad de la molécula en estudio.
- **Fase II:** Se realizan en una muestra reducida de pacientes que padecen la patología para la que se desarrolló el fármaco, siendo una población bien definida y homogénea. Tienen como objetivo recabar información acerca de la eficacia del producto, establecer su relación dosis-respuesta y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la Fase I
- **Fase III:** estudia la eficacia y seguridad del fármaco en investigación en grupos de pacientes más grandes, reproducen condiciones similares a las que se esperan tener cuando el fármaco ya se encuentre comercializado; además, se compara con los tratamientos estándares preestablecidos.⁹ Los ensayos Fase III son un soporte importante para la autorización de comercialización de un medicamento, ya que reproducen las condiciones de uso habituales, consideran las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada y proporcionan datos fundamentales de seguridad y eficacia.

- **Fase IV**, comienzan después de que un fármaco ha sido aprobado para su comercialización. Se llevan a cabo para realizar la farmacovigilancia del producto, efectos del fármaco sobre la propia patología que trata y estudios de morbilidad y mortalidad⁹. Sin embargo, también existen ensayos fase IV que sirven para estudiar nuevas indicaciones del medicamento, nuevas formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos.

Los ensayos clínicos pueden clasificarse también en función de su diseño:

- Por el número de centros hospitalarios: unicéntricos o multicéntricos
- Por su metodología: no controlados (no hay comparación con un grupo control), estudios controlados (hay comparación estadística válida con un grupo control).
- Por su enmascaramiento: abiertos (tanto el sujeto como el investigador saben que rama de tratamiento le ha sido asignado), simple ciegos (tan solo el sujeto desconoce que rama de tratamiento le ha sido asignado), doble ciegos (tanto el sujeto como el investigador desconocen que tratamiento ha sido asignado a cada paciente) o triple ciego (ni el investigador, ni el paciente, ni el evaluador conocen la asignación)
- Por el procedimiento seguido para la asignación del tratamiento, randomizados (asignado al azar) y no randomizados.
- Por el tipo de diseño en estudios comparativos, estudios cruzados, diseño en parejas y estudios secuenciales.⁹

Todos los ensayos clínicos deben ser aprobados antes por un comité ético de investigación clínica (CEIC), el cual, según el Real Decreto 223/2004 se define como un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargados de velar por los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un ensayo y ofrecer garantía pública mediante un dictamen, sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento.

II. OBJETIVOS:

Realizar un estudio observacional en el que se analizan las características de los ensayos clínicos (EECC) con inmunoterapia en Oncología en un hospital de tercer nivel considerando las siguientes variables: número de ensayos clínicos con este tipo de fármacos , fase del estudio, tipo de enmascaramiento, número de pacientes incluidos, tipo de promotor, fármaco, diana de acción, uso en monoterapia o en combinación con otros fármacos, indicación objeto del estudio, línea de tratamiento en la que se está estudiando y si el fármaco está comercializado en España o no.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional descriptivo en el que se estudian las características de los EECC con inmunoterapia en oncología en un hospital de tercer nivel. Se realizó un corte de datos en el mes de Abril de 2018, y se han incluido todos los EECC con inmunoterapia hasta esa fecha

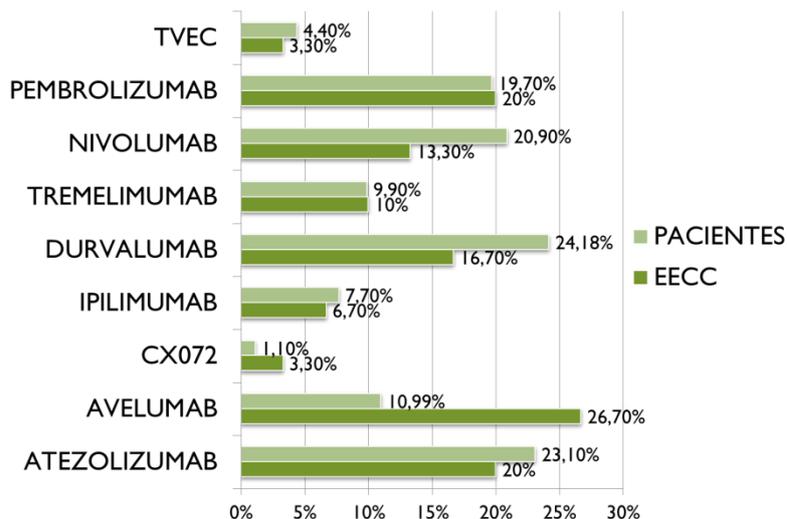
Para la obtención de datos se han utilizado las siguientes herramientas: la aplicación informática de gestión de ensayos clínicos del propio Centro en el que se realiza el estudio; el programa de prescripción electrónica de quimioterapias Oncofarm®, que permite conocer el historial de tratamientos que ha recibido cada paciente, y la Estación Clínica del Hospital, aplicación que permite el acceso a los informes clínicos de los pacientes incluidos en los EECC. También se utilizaron las fichas técnicas publicadas en CIMA para conocer qué fármacos están comercializados y para que indicaciones se han aprobado.

Las variables recogidas en este estudio son: número de ensayos clínicos con este tipo de fármacos, fase del estudio, tipo de enmascaramiento, número de pacientes incluidos, tipo de promotor, fármaco, diana de acción, uso en monoterapia o en combinación con otros fármacos, indicación objeto del estudio, línea de tratamiento en la que se está estudiando y si el fármaco está comercializado en España o no.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas descritas anteriormente, y los resultados se expresan en porcentajes.

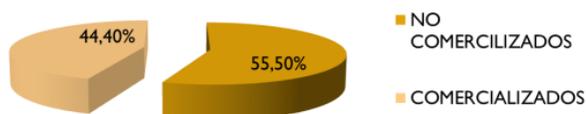
V. RESULTADOS Y DISCUSION:

Se han analizado 30 EECC con inmunoterapia en oncología, donde han participado un total de 91 pacientes y en los que se han estudiado 9 fármacos: Atezolizumab, Avelumab, CX-072 (Proclam), Ipilimumab, Durvalumab, Tremelimumab, Nivolumab, Pembrolizumab y TVEC.



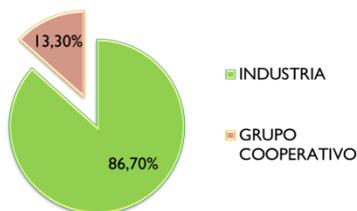
Gráfica 1. Fármacos en estudio

De los 9 fármacos estudiados, 4 (44,4%) están comercializados en España: Atezolizumab, Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.



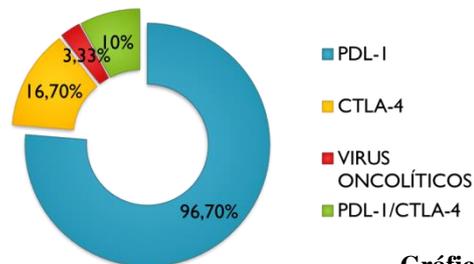
Gráfica 2. Comercialización de los fármacos en estudio

De estos 30 EECC, el 86,7% (26 ensayos) están financiados por la industria mientras que el 13,3% (4) lo están por un grupo cooperativo.



Gráfica 3. Promotor de EECC

El 96,7% de los EECC (29) investigan fármacos que tienen como diana el receptor PDL-1, un 16,7% (5) CTLA-4, un 10% (3) actúan sobre ambas dianas y un 3,33% (1) estudian virus oncolíticos.



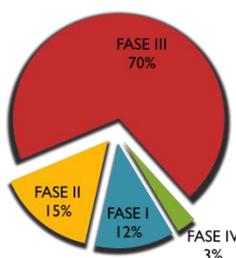
Gráfica 4. Dianas terapéuticas

9 de estos EECC (30%) estudian fármacos que son utilizados en monoterapia mientras que 15 (50%) lo hacen en combinación; y 6 (20%) de los EECC estudian el uso de estos fármacos tanto en monoterapia como en combinación.



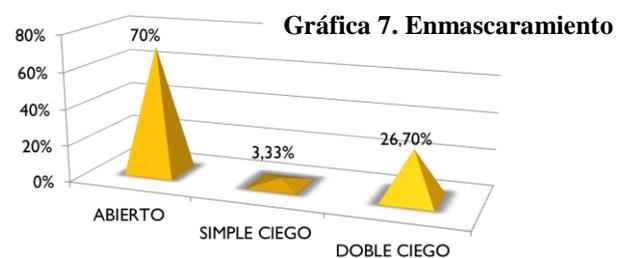
Gráfica 5. Administración de los fármacos

Atendiendo a la fase de estudio los más frecuentes son los fase III (76,7% - 23) seguidos por la fase II (16,7% - 5) la fase I (13,3% - 4) y por ultimo fase IV (3,33% - 1).



Gráfica 6. Fase de estudio

En cuanto al enmascaramiento el 70% de los en EECC analizados son abiertos (21), un 3,33% son simple ciego (1) y un 26,7% son doble ciego (8).



Gráfica 7. Enmascaramiento

Además, el 66,7% (20) de los ensayos clínicos estudian fármacos en indicaciones que no están aprobadas en ficha técnica.

El 53,3% de los EECC (16) estudian el uso del fármaco como tratamiento de primera línea, mientras que el 46,7% (14) estudian su utilización tras haber tratado al paciente previamente con otras líneas.

Analizando cada uno de los fármacos estudiados individualmente, obtenemos los siguientes resultados:

AVELUMAB es estudiado en 8 EECC (26.7%) en los cuales participan un total de 10 pacientes (10.99%). 3 de estos 8 EECC estudian Avelumab en monoterapia, mientras que el 4 lo hacen en combinación con otros fármacos y 1 estudia tanto el uso en monoterapia como combinado con otros tratamientos. De estos 8 EECC, 7 se encuentran en fase III y 1 en fase I. En cuanto al enmascaramiento 6 son abiertos y 2 doble ciego. Las indicaciones para las cuales se están realizando estos ensayos son: cáncer colorrectal estudiado en un EECC, carcinoma de cabeza y cuello en 1 EECC, ovario en 1 EECC, pulmón en 1 EECC, gástrico en 1 EECC, pancreático en 1 EECC y urotelial en 1 EECC; ninguna de estas indicaciones está aprobada en ficha técnica a pesar de que el fármaco si está aprobado con la indicación de carcinoma de células de Merkel pero no comercializado en España. En 3 de estos EECC se estudió el Avelumab en primera línea mientras que en 5 en líneas sucesivas de tratamiento.

ATEZOLIZUMAB se ha estudiado en 6 EECC (20%) en los que se incluyen un total de 21 pacientes (23,1%). 2 de estos EECC emplean Atezolizumab en monoterapia, mientras que 3 lo hace en combinación y 1 tanto en monoterapia como en combinación. De estos 6 EECC 5 son fase III mientras que los fase I y fase IV solo se estudian en un ensayo cada uno. Las indicaciones más estudiadas para este fármaco son: cáncer de pulmón en 3 EECC, cáncer de mama en dos EECC y cáncer urotelial en un EECC. 5 de estos EECC estudian el Atezolizumab en primera línea mientras que uno lo hace en líneas sucesivas.

PEMBROLIZUMAB es estudiado en 6 EECC (20%) en los que se incluyen 18 pacientes (19.7%). En 3 de los casos se emplea en monoterapia mientras que en 2 se hace en combinación y uno lo estudia tanto en monoterapia como en combinación. Los 6 EECC son fase III. En cuanto al enmascaramiento 3 son doble ciego, 2 son abiertos y uno es simple ciego. Las indicaciones en estudio son: cáncer gástrico (2), esofágico (1), melanoma (2) y

pulmón (1); tan solo melanoma y pulmón son indicaciones aprobadas en ficha técnica. 3 de los EECC con este fármaco se están realizando en primera línea y el 3 en líneas sucesivas.

DURVALUMAB se estudia en 5 EECC en los que se incluye un total de 22 pacientes, lo que representa el 16,7% y el 24,18% respectivamente. Este fármaco aún no está comercializado en España. Las indicaciones para las que está siendo estudiado son: cáncer de pulmón (3), cáncer neuroendocrino (1) y carcinoma de cabeza y cuello (1). En 3 de los casos se estudia el fármaco en líneas sucesivas de tratamiento mientras que en los 2 restantes lo hacen en primera línea. Durvalumab es estudiado para su uso en combinación con otro fármaco en 3 de los EECC y en 2 se estudia tanto la administración en monoterapia como en combinación, ninguno de estos ensayos lo estudia en monoterapia. En cuanto al enmascaramiento 4 son abiertos mientras que 1 es doble ciego. Los 5 EECC se encuentran en fase III.

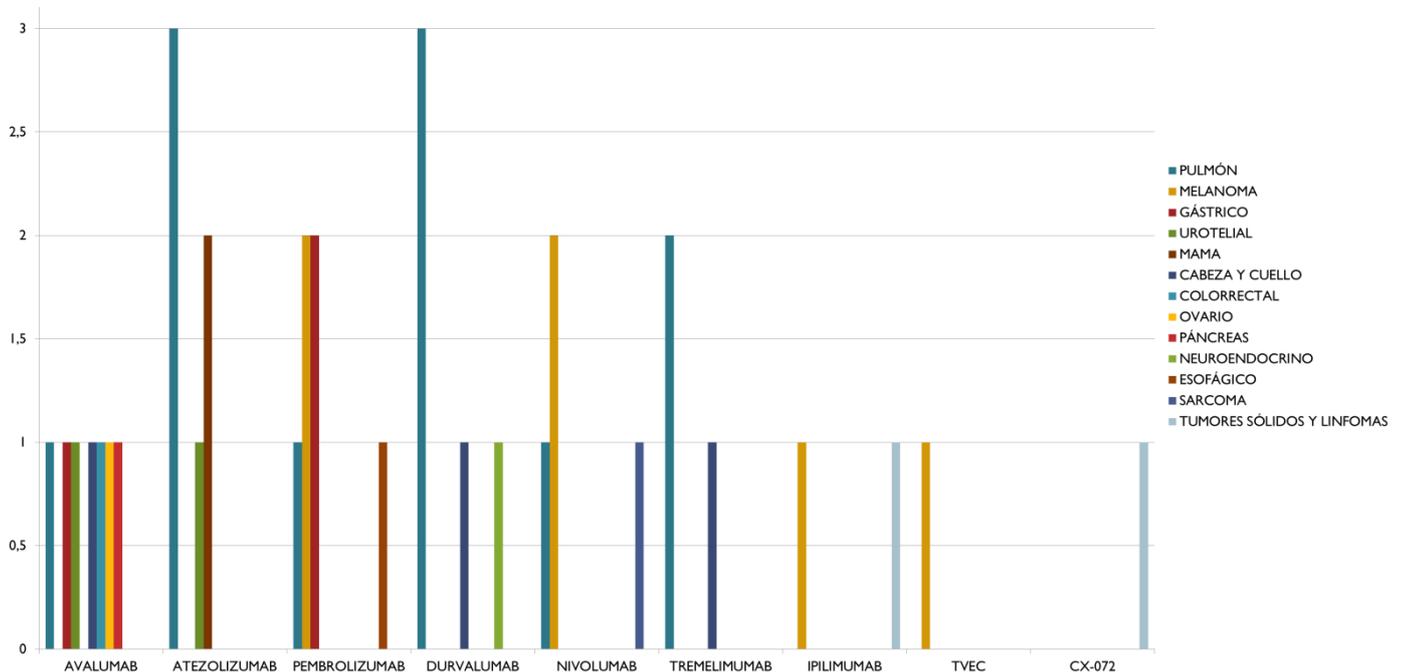
NIVOLUMAB se estudia en 4 EECC en los que participan un total de 19 pacientes, lo que supone un 13,3% y 20,9% respectivamente. 3 de estos EECC estudian el fármaco en combinación mientras que uno lo hace en monoterapia. Los 4 EECC son fase III y abiertos. Las indicaciones que están siendo estudiadas son: melanoma (2), sarcoma (1) y pulmón (1), siendo sarcoma la única indicación no aprobada en ficha técnica. 2 de los EECC se están realizando para la utilización del fármaco en primera línea y 2 para su utilización en líneas sucesivas.

TREMELIMUMAB se estudia en el 10% de los EECC (3) y el 9,9% de los pacientes (9). Es un fármaco que no está comercializado en España, los 3 son ensayos de fase III y abiertos. 2 estudian el fármaco tanto en monoterapia como en combinación y uno en combinación. Las indicaciones más estudiadas son cáncer de pulmón (2) y carcinoma de cabeza y cuello (1). 2 estudian el fármaco como tratamiento en líneas sucesivas y uno para tratamiento de primera línea.

IPILIMUMAB es estudiado en el 6,7% de los ensayos (2) en los que participan el 7,7% (7) de los pacientes. Se estudia en los 2 ensayos para su administración en combinación con otros fármacos y siempre utilizado en primera línea. Uno de los EECC se encuentra en fase III y uno en fase II. Respecto a las indicaciones para las cuales está siendo estudiado un EECC es para los tumores sólidos y linfomas la cual no está aprobada en ficha técnica y uno

es para melanoma el cual sí que está aprobado en ficha técnica. Todos estos ensayos aplican el fármaco como tratamiento de primera línea.

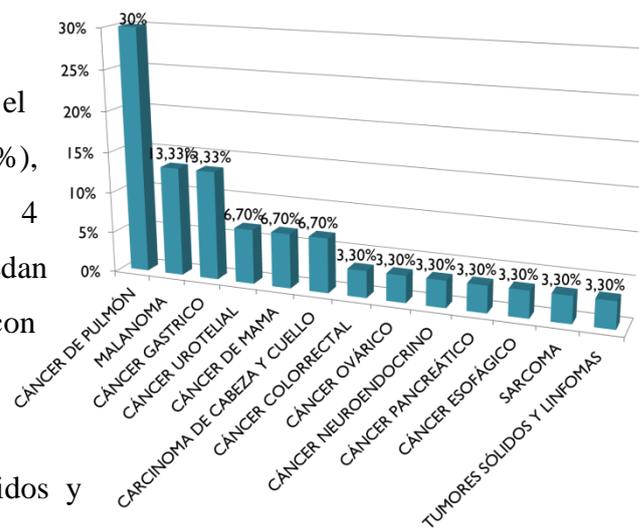
TVEC y **CX-072** se estudian en un ensayo cada uno (3,3%) y con una participación de 4 (4,4%) y 1 (1,1%) pacientes respectivamente. Ninguno de ellos está autorizado en España y ambos son estudiados en combinación con otros fármacos en primera línea. El ensayo que estudia el TVEC se encuentra en fase III-IB, mientras que el CX-072 es fase III. Las indicaciones para las cuales están siendo estudiados estos nuevos fármacos son melanoma y tumor sólido y linfoma respectivamente.



Gráfica 8. Fármacos en estudio según diferentes indicaciones

El fármaco que está siendo estudiado en más **pacientes** es el Atezolizumab con el 23,1% (21). La indicación en investigación en la que más pacientes hay incluidos es el cáncer de pulmón con el 37,4 % (34). Avelumab es el fármaco que se está ensayando en un mayor nº de indicaciones (7): cáncer colorrectal, gástrico, ovario, pulmón, pancreático, urotelial, cabeza y cuello. El fármaco que más indicaciones tiene aprobadas en ficha técnica actualmente es el Nivolumab: carcinoma urotelial, melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, linfoma de Hodking clásico y cáncer de cabeza y cuello

Prestando atención a las **indicaciones**, el cáncer de pulmón es estudiado en 9 ensayos (30%), seguido por el gástrico y el melanoma con 4 ensayos cada uno (13,33%). Tras estos quedan mama, urotelial y carcinoma de cabeza y cuello con dos ensayos cada uno (6,7%) y el cáncer colorrectal, ovárico, neuroendocrino, pancreático, esofágico, sarcoma y tumores sólidos y linfomas con un ensayo cada uno (3,3%).



Gráfica 9. Indicaciones en estudio

El **Cáncer de pulmón** es la indicación estudiada en 9 ensayos en los que se incluyen un total de 34 pacientes (37,4%) Las principales dianas estudiadas investigadas son PDL-1 en 8 de los ensayos y CTLA-4 en dos; 8 de estos EECC se encuentra en fase III, uno en fase IV y uno en fase II. Los principales promotores son la industria en 8 de los ensayos y grupos cooperativos en uno. De los fármacos que se estudian para esta patología, 5 no tienen la indicación aprobada en ficha técnica frente a 4 que si la tienen actualmente. En estas mismas proporciones son empleados como tratamiento en líneas sucesivas o como tratamiento de primera línea respectivamente. Los fármacos estudiados para esta indicación son: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Tremelimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.

En el caso del **melanoma** la diana de todos los fármacos estudiados es PDL-1. Se está estudiando en 4 EECC (13,33%) en los que participan 13 pacientes (14,3%). En 3 de los casos el promotor es la industria mientras que en uno lo es un grupo cooperativo. 3 de los EECC se encuentran en fase II, uno en fase III y uno en fase Ib, dos usan el fármaco como tratamiento de primera línea y dos en líneas sucesivas. Los 4 fármacos tienen la indicación de melanoma aprobada en ficha técnica. Los fármacos que se están estudiando para esta indicación son: Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab y TVEC

De los 30 EECC realizados, 4 (13,33%) investigan la indicación de **cáncer gástrico** y en ellos hay incluidos un total de 15 paciente (16,5%). Los 4 EECC se encuentran en fase II, su promotor es la industria y la diana estudiada es PDL-1. Esta indicación no está aprobada en la ficha técnica en ninguno de los fármacos estudiados. 3 de estos EECC estudian estos

fármacos como tratamiento en líneas sucesivas y uno de ellos como primera línea. Los fármacos que se están estudiando para esta indicación son: Avelumab y Pembrolizumab.

La indicación de **cáncer urotelial** cuenta con 2 ensayos (6,7%) en los que se incluyen 4 pacientes (4,4%), la diana que estudian en ambos ensayos es PDL-1, ambos ensayos se encuentran en fase III, y los fármacos estudiados para esta indicación son: Atezolizumab para el cual la indicación está aprobada en ficha técnica y se administra como tratamiento de primera línea; y Avelumab, en este caso la indicación no está aprobada y se estudia como tratamiento en líneas sucesivas.

La indicación **cáncer de mama** cuenta con 2 ensayos (6,7%) en los que se incluyen 2 pacientes (2,2%), la diana en estudio es PDL-1, y el fármaco estudiado es Atezolizumab, que no presenta la indicación aprobada en ficha técnica y los estudios se realizan para su uso en primera línea.

En cuanto al **carcinoma de cabeza y cuello** cuenta con 2 ensayos (6,7%) en los que participan de 2 pacientes (2,2%), las dianas de estudio son PDL-1 en los dos casos y CTLA-4 en uno de ellos, ya que en uno de los ensayos se estudian ambas dianas, los fármacos estudiados para esta indicación son: Avelumab, en primera línea; y Durvalumab y Tremelimumab en líneas sucesivas. Ninguno de ellos tiene la indicación aprobada.

El **cáncer colorrectal, de ovario y de páncreas** es estudiado en un EECC (3,3%) cada uno con un total de dos pacientes (2,2%) en el cáncer de ovario y colorrectal, y un paciente (1,1%) en el caso del cáncer de páncreas, el fármaco estudiado en todos ellos es Avelumab, anti PDL1, que no tiene estas indicaciones aprobadas en ficha técnica y se estudia en líneas sucesivas excepto cáncer de páncreas, que se estudia en primera línea.

El **cáncer neuroendocrino** es estudiado en un EECC (3,3%) con un total de 6 pacientes (6,6%), el fármaco estudiado es Durvalumab, anti PDL1, que tampoco tiene la indicación aprobada en ficha técnica y se estudia en primera línea. El promotor del ensayo es la industria y se encuentra en fase II.

El **carcinoma esofágico** se estudia en un EECC (3,3%) y cuenta con un paciente (1,1%). El fármaco estudiado es Pembrolizumab, anti PDL1 que no tiene la indicación

aprobada en ficha técnica y se usa en primera línea. El promotor del ensayo clínico es la industria y se encuentra en fase III.

Los **sarcomas** se estudian en un ensayo clínico (3,3%) en el que participan 9 pacientes (9,9%), el fármaco estudiado es Nivolumab, anti PDL1, la indicación no está aprobada en ficha técnica y se estudia en líneas sucesivas. En este caso el promotor es un grupo cooperativo y se encuentra en fase III.

Tumores sólidos y linfomas se está investigando en un ensayo clínico (3,3%) en el que participa un paciente (1,1%). La diana en estudio es CTLA-4, los fármacos para esta indicación son Ipilimumab y CX-072, la indicación no está aprobada en ficha técnica y se estudia su uso en primera línea en ambos casos. En promotor del ensayo es la industria y se encuentra en fase III.

INDICACIONES	FÁRMACOS EN ESTUDIO
Cáncer de pulmón	Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Tremelimumab, Nivolumab y Pembrolizumab
Melanoma	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab y TVEC
Cáncer gástrico	Avelumab y Pembrolizumab.
Cáncer urotelial	Atezolizumab y Avelumab
Cáncer de mama	Atezolizumab
Carcinoma de cabeza y cuello	Avelumab, Durvalumab y Tremelimumab
Cáncer colorrectal	Avelumab
Cáncer neuroendocrino	Durvalumab
Cáncer ovárico	Avelumab
Cáncer pancreático	Avelumab
Carcinoma esofágico	Pembrolizumab
Tumores sólidos y linfomas	Ipilimumab y CX-072
Sarcomas	Nivolumab

Tabla 1. Fármacos estudiados en las distintas indicaciones

VI. CONCLUSIONES:

La mayor parte de la investigación clínica con inmunoterapia en oncología está siendo desarrollada por la industria farmacéutica, que es la promotora del 86,7% de los ensayos clínicos. Este dato nos indica que el avance en la terapéutica del cáncer está siendo llevado a cabo desde la industria farmacéutica, lo que implica un gran interés por parte de la misma en cubrir un nicho terapéutico hasta ahora solo cubierto por la quimioterapia convencional, la cual presenta gran cantidad de efectos adversos para el paciente.

La diana de acción que más ampliamente está siendo investigada es PDL-1. El cual, es un ligando que al unirse al receptor de las células inmunitaria PD-1 inhibe las respuestas inmunitaria de las mismas. El bloqueo de esta unión permite que aumente la capacidad inmunitaria del paciente frente al tumor, que presenta mecanismos de evasión frente al ataque. Estos suponen un mecanismo de acción innovador frente a la quimioterapia convencional, y se ha visto que esta nueva terapéutica es más eficaz en algunos pacientes que la quimioterapia convencional y que presentan un perfil diferente de toxicidad para el paciente.

El 76,7% de los EECC analizados se encuentran en fase III, es decir, en ellos se está evaluando la eficacia y seguridad de fármacos que están próximos a su comercialización para las indicaciones estudiadas. Esto implica que en un futuro próximo contaremos con numerosas alternativas a los tratamientos oncológicos actuales que presentarán menos toxicidad y una mayor eficacia.

Además, el 53,3% de estos fármacos se estudian para el tratamiento de diversas patologías como fármaco de primera línea, lo que podría suponer un cambio en el paradigma del tratamiento actual del cáncer ya que antes de la aparición de estos nuevos fármacos la quimioterapia convencional y la resección de los tumores era lo utilizado como primera línea.

Es de destacar que a diferencia de la quimioterapia convencional, se estudian diversas patologías de forma concurrente, ya que el mecanismo de acción inmunitario es específico del paciente y no dependiente del tipo de tumor y la sensibilidad de las células tumorales.

Por lo tanto es importante seguir investigando con este tipo de fármacos y sus posibles combinaciones, así como, en la búsqueda de nuevos biomarcadores que nos permitan

desarrollar estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y aumenten su supervivencia

Sin embargo, estos tratamientos tienen un elevado coste y por tanto, suponen una gran carga económica para el sistema sanitario. Por ello, es importante hacer un uso racional de los mismos utilizándolo solo en aquellos pacientes en los que se haya visto que esta terapia supone un beneficio clínico relevante, ya que de esta manera, se podrá garantizar la sostenibilidad del sistema.

En definitiva, lo que se puede esperar en los próximos años es un cambio en la forma de enfocar la terapia del cáncer pasando de la quimioterapia convencional a una terapia individualizada centrada en la respuesta inmunitaria del paciente y el tipo de cáncer a tratar.

VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M. et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin transl Oncol (2017) 19:799. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>
2. López-Abente G, Pollán M, Aragónes N, Gómez BP, Barrera VH, López V, et al. Situación del Cáncer en España. An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (2): p. 165-173.
3. Sanlorenzo M, Vujic I, Posch C, Dajee A, Yen A, Kim S, et al. Melanoma Immunotherapy. Cancer Biology & therapy. 2014; 15(6): p. 665-674.
4. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N. Tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy with or without ipilimumab improves durable response rate in patients with advanced melanoma. Journal of clinical oncology. 2015; 33(25): p. 2780-2788.
5. I ISaM. Oncology meets immunology: the cancer- immunity cycle. Immunity. 2013; 39(1): p. 1-10.
6. Leach DR, Krummel MF, Allison J. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. SCIENCE. 1996; 271(5256): p. 1734-6.

7. CIMA. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
8. Weber J, M.Mandala MDV, Gogas HJ, Arance AM, Cowe CL, Dalle.S , et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. The new england journal of medicine. 2017; 337(19): p. 1824-1835.
9. Idoate A, Idoipe A. SEFH. [Online].; 2018.. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>.