

**Universidad CEU San Pablo**

**CEINDO - Escuela Internacional de Doctorado**

**Programa de Medicina Traslacional**



**CEU**

*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**TOXICIDAD Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL  
DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE I EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS DE EDAD  
AVANZADA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por GERILETU AO

DIRECTOR DE TESIS: DR. EMILIANO CALVO

CO-DIRECTOR DE TESIS: DR. LISARDO UGIDOS DE LA VARGA

MADRID – 2021

## RESUMEN

Aunque actualmente el envejecimiento de la población y los casos de cáncer están en aumento, la población anciana sigue infrarrepresentada en los ensayos clínicos oncológicos. En parte, esto se debe probablemente a la falta de evidencia científica sobre la tolerabilidad y actividad tumoral de los nuevos fármacos en esta población. En este estudio, hemos recogido una serie de pacientes tratados en ensayos clínicos fase 1 con el objetivo de analizar la tolerancia y efectividad en los ancianos.

Para ello, se han recogido los datos de 773 pacientes incluidos de forma consecutiva en 85 ensayos clínicos fase 1 durante el periodo comprendido entre los años 2008-2016 en START Madrid-CIOCC y evaluados según la edad, en cuanto a la respuesta radiológica, supervivencia y tolerabilidad.

La edad media fue de 58.7 años, de los cuales 260 pacientes (33.6%) tenían más de 65 años y considerados para este estudio como el subgrupo de ancianos. 137 pacientes (17.8%) recibieron tratamientos basados en inmunoterapias, 308 (39.8%) terapias dirigidas y 328 (42.4%) quimioterapias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, respuesta radiológica objetiva o toxicidad severa según el tipo de tratamiento recibido. Además, encontramos que el tanto el perfil tóxico como de actividad antitumoral fue similar en ambos subgrupos de edad: el 18.8% de los ancianos y el 20.7% de los pacientes jóvenes presentaron toxicidad

hematológica severa ( $p=0.5$ ); el 30.2% y el 32.7%, respectivamente, presentaron toxicidad no hematológica severa ( $p=0.4$ ). El 12.4% de los ancianos y el 15% de los jóvenes alcanzaron respuestas objetivas ( $p=0.41$ ). Finalmente, tampoco se encontraron diferencia en cuanto a supervivencia global (9.7 versus 11.5 meses respectivamente,  $p=0.1$ ) ni en supervivencia libre de progresión (2.3 vs 2.2 meses,  $p=0.7$ ).

Por tanto, en este estudio retrospectivo, objetivamos ambos subgrupos de edad tuvieron similar perfil tóxico y de actividad, que justifica que inclusión de la población anciana en ensayos clínicos de fase 1.

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	9
1.1.	ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA .....	9
1.2.	FASES DE INVESTIGACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	12
1.2.1.	<b>ENSAYOS CLÍNICOS FASE I .....</b>	12
1.2.2.	<b>ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE II .....</b>	14
1.2.3.	<b>ENSAYOS CLÍNICOS FASE III .....</b>	15
1.2.4.	<b>ENSAYOS CLÍNICOS FASE IV .....</b>	16
1.3.	CONCEPTOS, DISEÑOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE I .....	16
1.3.1.	<b>CONCEPTOS BÁSICOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE I .....</b>	16
1.3.2.	<b>DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS FASE I .....</b>	18
1.4.	CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	20
1.5.	POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA Y ENSAYOS CLÍNICOS .....	24
1.6.	BARRERAS PARA LA INCLUSIÓN DE LA POBLACIÓN ANCIANA EN ENSAYOS CLÍNICOS .....	25
1.6.1.	<b>FACTORES ASOCIADOS A LA PERCEPCIÓN DE LOS INVESTIGADORES</b> 26	
1.6.2.	<b>FACTORES ASOCIADOS A LOS PACIENTES .....</b>	26
1.6.3.	<b>FACTORES RELACIONADOS CON EL DISEÑO DEL ENSAYO .....</b>	27
1.7.	TOLERANCIA Y EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES ANCIANOS .....	28
1.8.	EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ANCIANO.....	29
2.	HIPOTESIS.....	32

3.	OBJETIVOS.....	34
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	34
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	34
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	35
4.1.	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	35
4.2.	VARIABLES Y DEFINICIONES.....	36
4.2.1.	<b>VARIABLES</b> .....	36
4.2.2.	<b>CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE RESPUESTA, EVALUACIÓN DE SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD.</b> .....	40
4.2.3.	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	41
5.	RESULTADOS .....	43
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN GENERAL .....	43
5.1.1.	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b> .....	43
5.1.2.	<b>ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO</b> .....	47
5.1.3.	<b>ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA</b> .....	54
5.1.4.	<b>EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD</b> .....	56
5.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ANCIANA .....	57
5.2.1.	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANCIANA</b> .....	57
5.2.2.	<b>TIPOS DE TERAPIAS RECIBIDAS</b> .....	58
5.2.3.	<b>ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA</b> .....	59
5.2.4.	<b>EVALUACIÓN DE TOXICIDAD EN LA POBLACIÓN ANCIANA</b> .....	60
5.3.	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA POBLACIÓN <65 AÑOS Y ≥ 65 AÑOS. 61	
5.3.1.	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b> .....	61
5.3.2.	<b>COMPARACIÓN DE LA TOXICIDAD POR SUBGRUPOS</b> .....	64

<b>5.3.3. COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA</b>	
<b>POR SUBGRUPOS</b> .....	64
6. DISCUSIÓN.....	67
7. CONCLUSIONES.....	74
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	76

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

Tabla 1. Resumen de las fases de los ensayos clínicos.....	16
Tabla 2. Conceptos básicos en ensayos clínicos.....	17
Tabla 3. Índice pronóstico de RMH.....	21
Tabla 4. Comparación de Estado de Karnofsky con Estado de ECOG.....	23
Tabla 5. Barreras para la inclusión de los ancianos en ensayos clínicos y potenciales soluciones.....	28
Tabla 6. Geriatric Comprehensive Assessment (GCA).....	31
Tabla 7. Variables clínicas.....	39
Tabla 8. Parámetros analíticos.....	40
Tabla 9. Criterios RECIST 1.1 e iRECIST.....	41
Tabla 10. Tipos de tumor de los estudios analizados.....	44
Tabla 11. Valores analíticos estudiados.....	46
Tabla 12. Ensayos con quimioterapia.....	48
Tabla 13. Ensayos con terapias dirigidas.....	52
Tabla 14. Ensayos con inmunoterapias y virus oncolíticos.....	53
Tabla 15. Diferencia de distribución de género en ambas poblaciones.....	61
Tabla 16. Distribución del número de líneas previas por edad.....	62
Tabla 17. Distribución de números de sitios metastásicos en función de la edad.....	63

### FIGURAS

Figura 1 Flowchart de selección de pacientes.....	36
Figura 2 Distribución por sexo.....	43
Figura 2 Distribución por edad.....	44
Figura 3 Distribución ECOG-PS de la población general.....	44
Figura 4 Frecuencias de los tipos de terapias administradas en la población general.....	53

Figura 5 Motivo de discontinuación del ensayo en la población general.....	54
Figura 6 A. Mejor respuesta radiológica alcanzada durante el tratamiento investigacional. B. Resultado de la primera evaluación radiológica por RECIST.....	55
Figura 7 Toxicidad no hematológica grado 3-4 en la población general.....	57
Figura 8 Tipos de terapia administradas a la población anciana.....	58
Figura 9 Spervivencia libre de progresion por tipo de tratamiento en la población anciana....	59
Figura 10 Spervivencia global por tipo de tratamiento en la población anciana.....	60
Figura 11 La distribución de los mecanismos de acción farmacológica en los diferentes subgrupos de edad.....	62
Figura 12 Comparación de SLP en dos subgrupos.....	65
Figura 13 comparación de SP en dos subgrupos.....	66

## ABREVIATURAS

CRM	Continuous Reassessment Methods
CTCAE	Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos
DEH	Dosis Equivalente en Humanos
DM	Diabetes Mellitus
EA	Efecto adverso
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EWOC	Del inglés, Escalation with Overdose Control (Escalada con control de dosificación)
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
GCA	Geriatric Comprehensive Assessment
IMC	Índice de Masa Corporal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior de normalidad
MTD	Del inglés, Maxim Tolerated Dose (dosis máxima tolerada)
NOAEL	Del inglés, Non-Observed Adverse Effect Level
PS	Del inglés, Performance Status (estado funcional)
RECIST	Del inglés, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMH	Royal Marsden Hospital
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TLD	Toxicidad Limitante de Dosis

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA

La prevalencia del cáncer en España ha aumentado en los últimos años, probablemente relacionado con el aumento del envejecimiento de la población y de la exposición a tóxicos como el tabaco, el alcohol y la obesidad. Aún así, los programas de detección precoz y las mejoras en el diagnóstico y tratamiento han contribuido a mejorar las cifras de mortalidad por cáncer de forma significativa<sup>1</sup>. Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica en 2040, a nivel mundial, serán más de 29 millones los nuevos casos anuales<sup>2</sup>. Por eso, la investigación en oncología es fundamental y uno de los principales pilares del desarrollo en medicina.

En España, el número de ensayos clínicos está en aumento, situándonos a la cabeza de la investigación clínica oncológica en Europa<sup>3</sup>. Actualmente, uno de cada dos ensayos clínicos abiertos está dedicado al tratamiento del cáncer. Gracias a los avances en investigación y los nuevos fármacos antitumorales disponibles, en los últimos veinte años se ha conseguido aumentar las tasas de supervivencia para los tipos de cáncer más comunes (mama, próstata, colon y pulmón)<sup>4</sup>. La red española de registros del cáncer indica que la supervivencia global a los cinco años durante el periodo del 2008-2013 es del 55.3% para los varones y 61.7% para las mujeres, lo que supone tres puntos de media más que en el lustro anterior<sup>5,6</sup>. Un ejemplo del éxito conseguido con los ensayos clínicos es el aumento de supervivencia en pacientes metastásicos en el cáncer de colon. En los años '80, cuando sólo se contaba con quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo, la supervivencia global era inferior a los 12 meses<sup>7,8</sup>, tras 50 años de desarrollo en investigación, con la introducción

de nuevos biomarcadores y terapias dirigidas combinadas con la quimioterapia, la supervivencia global actual supera los 30 meses<sup>9,10</sup>.

Este desarrollo es el fruto del esfuerzo de diferentes áreas específicas: clínicos, investigadores básicos, estadísticos, compañías farmacéuticas, entidades reguladoras, y por supuesto, los pacientes que deciden ser incluidos en estos ensayos<sup>11</sup>. También la mejora de la tecnología ha permitido entender mejor la biología del cáncer, así, actualmente, es factible realizar estudios de secuenciación genética en práctica clínica de forma habitual e incluso ver la evolución temporal de estas alteraciones, hacer estudios preclínicos sólidos y áreas como la bioinformática o el big data comienzan a formar parte del marco oncológico<sup>12,13,14</sup>.

En el campo de la oncología, los ensayos clínicos se llevan a cabo en pacientes y no en voluntarios sanos, a fin de poder ofrecerles alternativas terapéuticas a las que de otra forma no tendrían acceso, y poder evaluar mejor los fármacos en investigación en la población real<sup>15</sup>. Esto ocurre bien en pacientes que han agotado las líneas previas de tratamiento convencional o en momentos más iniciales de la enfermedad en la que los tratamientos experimentales podrían aportar un mayor beneficio<sup>16</sup>. Por otro lado, la inclusión de pacientes en ensayos clínicos oncológicos es particularmente interesante en aquellas patologías que no tienen un estándar de tratamiento, y la escasa literatura científica avala su inclusión con medicamentos en experimentación<sup>17</sup>. Esto supone que, para muchos pacientes oncológicos, la vía del ensayo clínico sea su única o mejor opción de tratamiento<sup>18</sup>.

Por otro lado, los nuevos fármacos se desarrollan con protocolos cada vez más exigentes, que obligan a la realización de un mayor número de procedimientos, menos margen de tiempo para realizarlos y precisan de personal altamente cualificado. Así, los centros con unidades de ensayos clínicos deben tener la

capacidad de realizar diferentes procedimientos específicos y disponer de los recursos tanto humanos como técnicos para llevarlos a cabo<sup>19</sup>. El correcto engranaje de todas las piezas asegura el éxito del desarrollo del ensayo clínico. En una unidad de ensayos clínicos fase I, por ejemplo, se precisará de la figura de médicos oncólogos investigados, así como de coordinadores que se encargan de la organización de los pacientes ajustado al protocolo, data managers para la recogida de información, enfermeras de sala para la administración de los tratamientos, farmacéuticos para el almacenaje y preparación de los medicamentos y un equipo de start-up encargado de la regulación administrativa de los ensayos<sup>20</sup>. La aceptación de un ensayo clínico en nuestro país depende de la Agencia Española del Medicamento y el Comité de Ética de la Investigación de Medicamentos, que evalúan que el ensayo responde a una pregunta necesaria y cumple con los códigos éticos necesarios para el paciente<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista ético, los ensayos deben acogerse a las medidas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964<sup>22</sup>, y sus numerosas actualizaciones hasta 2013. Esta, que es una extensión del Código de Nuremberg, tiene tres conceptos fundamentales: A) El sujeto en ensayo debe dar consentimiento voluntario y conservar su libertad en todo momento. B) El ensayo debe ser necesario, preparado correctamente y con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte. C) El investigador debe estar cualificado para no producir daño y poder suspenderlo inmediatamente en caso de peligro<sup>23</sup>.

En líneas generales, para que un fármaco sea finalmente aceptado para comercialización, debe pasar por cuatro fases de ensayos clínicos en los que se tiene que confirmar su perfil de seguridad y efectividad<sup>24</sup>. Así, los ensayos clínicos fase I determinan la dosis adecuada del fármaco experimental y su toxicidad; los ensayos fase II evalúan datos preliminares de eficacia y

seguridad; los ensayos fase III comparan el fármaco experimental con el estándar de tratamiento; finalmente. los ensayos clínicos fase VI se realizan post-comercialización para estudiar toxicidades infrecuentes en la población global <sup>25</sup>. Cada una de las fases de los ensayos clínicos debe dar respuesta a diferentes preguntas sobre su seguridad y eficacia<sup>26</sup>. Si los resultados del ensayo en una fase son satisfactorios, se diseñará la siguiente fase<sup>27</sup>.

## **1.2. FASES DE INVESTIGACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Para que un fármaco sea finalmente comercializado debe pasar por un largo y complejo proceso de evaluación. Desde la propia identificación de la molécula y los ensayos preclínicos in vitro y en animales, pasando por la experimentación en personas y los diferentes ensayos clínicos fase I, II, y III. Durante todo este proceso, el fármaco debe confirmar que cumple un perfil de tolerabilidad y eficacia adecuados, por lo que finalmente, sólo una pequeña parte de ellos consigue ser comercializado<sup>28</sup>.

### **1.2.1. ENSAYOS CLÍNICOS FASE I**

Los ensayos clínicos de fase I son un paso esencial en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer y representan la primera aplicación en humanos de un nuevo medicamento o combinación de medicamentos<sup>29,30</sup>. El objetivo principal es el análisis de efectos adversos para determinar si el fármaco tiene un perfil de seguridad adecuado, así como establecer la dosis recomendada para los siguientes estudios. Además del perfil tóxico se evalúan otros aspectos como su farmacocinética y farmacodinamia. La dosis

recomendada para el ensayo fase II se basará en la aparición de las denominadas toxicidades limitantes de dosis (TLD), además de otros parámetros secundarios. Para ello se incluyen en el ensayo cohortes consecutivas de pacientes que reciben dosis crecientes del fármaco experimental<sup>31</sup>.

El primer paso para establecer la dosis máxima inicial recomendada parte del conocimiento de la dosis en la que no se observan efectos adversos en animales, la NOAEL (del inglés, Non-Observed Adverse Effect Level). En un segundo paso, la NOAEL se convierte en la denominada dosis equivalente en humanos (DEH) mediante factores de conversión preestablecidos y que buscan normalizar las dosis entre especies animales. Seguidamente, se selecciona la dosis más baja, y finalmente se aplica un factor de seguridad que divide generalmente la DEH entre 10. El último paso establece un ajuste final de la dosis máxima inicial recomendada de acuerdo con una variedad de factores, de manera que a veces puede reducirse aún más la dosis inicial<sup>32,33</sup>. Esta será la primera dosis que se administre en humanos.

La evaluación de las sucesivas cohortes dependerá de la aparición o no de TLD, aquella toxicidad que se considera inaceptable debido a su gravedad o irreversibilidad, y que está preestablecida en el protocolo del estudio<sup>34</sup>. Cuando esto ocurre, limita la continuación de la escalada de dosis del fármaco. Los criterios de TLD se definen antes de comenzar el ensayo y son específicos de cada protocolo. El periodo de TLD, o tiempo durante el cual se evalúan estas toxicidades severas, también suele estar preestablecido y habitualmente incluye el primer ciclo de tratamiento<sup>35</sup>. La evaluación de la toxicidad se realiza mediante criterios estandarizados, fundamentalmente en oncología los criterios de terminología común de efectos adversos o CTCAE (del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Events), para permitir una evaluación objetiva inter-observador<sup>36</sup>.

La dosis recomendada es la dosis que va a ser usada en las subsiguientes fases y viene determinada por el número de pacientes que experimentan TLD. Esta definición se asume por el precepto de que la dosis más alta administrada de forma segura será también la más eficaz. Sin embargo, aunque este concepto aplica a tratamientos basados en quimioterapia, con las nuevas drogas de terapias dirigidas o inmunoterapias, el beneficio clínico no es necesariamente dosis dependiente. En este sentido, cobra particular relevancia el uso de otros objetivos a estudiar como la farmacocinética, la farmacodinamia u otros datos de eficacia clínica que pueden ser relevantes a la hora de determinar la dosis recomendada. Por ello a veces se usa el término de dosis biológica óptima, que es la dosis asociada a un mayor beneficio sobre un biomarcador preespecificado<sup>37,38</sup>.

### **1.2.2. ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE II**

En estos estudios se obtienen los primeros datos de eficacia en un número limitado de pacientes. Además, existe una evaluación continuada de los efectos secundarios en un número mayor de pacientes. Típicamente, en oncología, el objetivo primario de estos ensayos es la evaluación de la respuesta tumoral radiológica, bajo la premisa de que la reducción del tumor lograda por efecto del fármaco puede aumentar la expectativa de vida del paciente<sup>39</sup>. Alternativamente, también se puede medir la supervivencia libre de progresión, tiempo en el que el paciente se beneficia del ensayo clínico sin que el tumor progrese<sup>40</sup>.

Clásicamente, estos se han dividido en dos tipos de ensayos fase II: los llamados IIa se trata un único grupo de pacientes limitados, sin existir un grupo control, y los ensayos de fase IIb ensayos controlados, aleatorizados y en los que los datos proceden de un mayor número de sujetos participantes. Sin embargo, con la llegada de las nuevas terapias han llegado otros tipos de

diseño más modernos, como los estudios tipo Umbrella o tipo Basket.<sup>41</sup> Mientras que en los Basket se trata de identificar una alteración genética concreta en diferentes tipos tumorales para administrar el tratamiento oportuno, los ensayos tipo Umbrella buscan identificar las diferentes alteraciones susceptibles de tratamiento en un mismo tipo tumoral. Este tipo de ensayos permite identificar y tratar de forma adecuada a subgrupos de pacientes con alteraciones genéticas menos frecuentes.<sup>42</sup>

### **1.2.3. ENSAYOS CLÍNICOS FASE III**

En estos estudios se evalúa si el nuevo tratamiento es eficaz en comparación con el estándar. Aunque en la mayor parte de los ensayos fase III oncológicos el tratamiento experimental se compara con otros fármacos convencionales, en determinadas circunstancias puede ser válida la comparación con placebo o el mejor tratamiento de soporte. El objetivo primario de evaluación más habitual en estos ensayos suele ser la mejoría de la supervivencia, medida como supervivencia libre de enfermedad (en el contexto adyuvante), supervivencia libre de progresión (SLP) (en pacientes metastásicos) o la supervivencia global (SG)<sup>43</sup>. Sin embargo, existen otros tipos de ensayos clínicos fase III; por ejemplo, en un ensayo de no inferioridad de un fármaco frente a otro se pueden estudiar otros objetivos como el beneficio en la calidad de vida o la toxicidad. Este tipo de ensayos suelen ser internacionales, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, para evitar en la medida de lo posible la aparición de sesgos<sup>44</sup>.

Todas estas características hacen que los ensayos fase III constituyan el soporte 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. Si los resultados obtenidos en esta fase

son suficientes y positivos, las agencias reguladoras de medicamentos pueden conceder la autorización y comercialización del fármaco con indicaciones específicas<sup>9</sup>.

#### 1.2.4. ENSAYOS CLÍNICOS FASE IV

Examinan los efectos a largo plazo una vez el fármaco ha sido comercializado, puesto que pueden existir efectos secundarios que afecten a una proporción baja de pacientes pero que es necesario conocer. También puede estudiarse en esta fase otras variables como la calidad de vida o si el fármaco en cuestión es coste-eficaz. El número de participantes suele ser muy elevado, llegando incluso a algunas decenas de miles de personas<sup>25</sup>.

	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 2</b>	<b>Fase 3</b>	<b>Fase 4</b>
<b>Tamaño de muestra</b>	Pocos pacientes (2-80)	100-300 pacientes	Gran tamaño, heterogénea y representativa	Población general
<b>Objetivo</b>	RP2D Seguridad PK PD	Eficacia Seguridad Relación dosis-respuesta	Eficacia	Efectos adversos infrecuentes
<b>Diseño</b>	Frecuentistas y Bayesianos	Grupo único o doble	Randomizado	No comparativo

Tabla 1. Resumen de las fases de los ensayos clínicos

### 1.3. CONCEPTOS, DISEÑOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FASE I

#### 1.3.1. CONCEPTOS BÁSICOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE I

Los ensayos clínicos fase I requieren una metodología y forma de trabajo unificada a nivel global, que permita a los investigadores de diferentes centros inferir resultados homogéneos. A continuación, se definen los conceptos básicos propios de la evaluación, el diseño y los protocolos de los ensayos clínicos (Tabla 2).

<b>Concepto</b>	<b>Definición</b>
<b>Acontecimiento adverso (AE)</b>	Cualquier signo, síntoma o enfermedad presente o que se haya presentado o agravado temporalmente asociado a la administración de un fármaco, el cual no es necesariamente la causa del mismo. La forma correcta de registrar un AE es: usar la definición y el grado según la CTCAE, la fecha de inicio y fin, la relación con el fármaco experimental y si ha recibido tratamiento específico para ello.
<b>Acontecimiento adverso severo</b>	Cualquier AE que por sus características de severidad resulta en la muerte del paciente, amenaza su vida, requiere o prolonga hospitalización, le discapacita o incapacita o produce una anomalía congénita.
<b>Cohorte</b>	Grupo de pacientes tratados en un nivel de dosis.
<b>Dosis inicial</b>	La dosis seleccionada para tratar la primera cohorte de pacientes.
<b>Dosis recomendada para el ensayo fase II</b>	Dosis que se establece como la idónea para los subsiguientes ensayos clínicos.
<b>Farmacocinética</b>	Los efectos farmacológicos del organismo sobre el fármaco; es decir, el curso temporal de la absorción, distribución, metabolismo y excreción.
<b>Farmacodinamia</b>	Efectos farmacológicos del fármaco en el organismo como el nadir de neutrófilos o plaquetas, toxicidad no hematológica, correlación con biomarcadores o criterios de valoración de respuesta.
<b>Índice terapéutico</b>	Dosis o rango de dosis de un fármaco que se requiere para producir un nivel dado de daño a los tejidos normales críticos (toxicidad) dividido por la dosis o rango de dosis que produce un nivel definido de efecto antitumoral (eficacia).

Tabla 2. Conceptos básicos en ensayos clínicos

### **1.3.2. DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS FASE I**

Los diseños de los ensayos clínicos han ido evolucionando en el tiempo, adaptándose a los mecanismos de acción y comportamiento de los nuevos fármacos, para ser más eficaces y eficientes. Actualmente hay dos aproximaciones en el desarrollo de ensayos clínicos: el modelo frecuentista tradicional y los métodos Bayesianos. En los modelos frecuentistas, empleados desde la mitad del siglo pasado, los parámetros están preestablecidos y no sujetos a cambios de distribución, los límites están definidos desde el inicio. En los Bayesianos incorporados recientemente, los parámetros desconocidos se asumen dentro de una probabilidad de distribución. Esta distribución es dinámica y varía en función a la información acumulada durante el desarrollo del estudio. Para desarrollar éstos últimos, es necesario disponer de un sistema que permita la entrada de datos a tiempo real, así como un soporte informático y técnico suficiente<sup>45</sup>.

En los modelos frecuentistas, la decisión de escalada o no del fármaco está sujeto a reglas predefinidas. Este sería el caso de los ensayos más clásicos 3+3 o de titulación de dosis acelerada. En cambio, los Bayesianos contemplan modelos estadísticos en los que la introducción de las distintas toxicidades da lugar a curvas de dosis/toxicidad que determinan la escalada del fármaco. En este grupo, estarían los diseños de ensayos tipo adaptativos de método de la re-estimación continua o CRM (del inglés, Continual Reassessment Method) o el de escalada con control de dosificación o EWOC (del inglés, Escalation With Overdose Control)<sup>46</sup>.

#### **Diseño 3+3 tradicional**

El diseño tradicional para encontrar la dosis máxima tolerada es el método 3+3 de escalada de dosis. En este tipo de diseño se empieza explorando una dosis

baja del fármaco, elegida teniendo en cuenta los resultados de modelos animales, y se incluyen tres pacientes por cohorte<sup>47</sup>. Se empieza por la dosis más baja y, mientras ninguno de los tres pacientes de la primera cohorte sufra una TLD, se continua el escalado de dosis a las siguientes cohortes. Normalmente, se aplica el método modificado de Fibonacci para el aumento de dosis de las cohortes subsecuentes (100%,67%,50%,40%,33%). En caso de observar una TLD, la misma dosis se aplica a otros tres pacientes. Si en ellos no se observa ninguna TLD el escalado puede continuar. En caso de que dos de los tres pacientes experimenten una TLD, es necesario desescalar puesto que se consideraría una dosis tóxica. La dosis recomendada para el ensayo de fase II será la dosis más alta tolerada sin exceder el número de TLDs preespecificado<sup>48,49</sup>. La ventaja de este tipo de diseño es que es fácil de implementar, seguro y de uso común. Sin embargo, muchos pacientes pueden recibir tratamiento subterapéutico, es lento y la dosis recomendada puede no ser precisa<sup>50</sup>.

### **Titulación de dosis acelerada**

Este tipo de ensayo permite hacer una escalada de dosis más rápida. En este tipo de diseños se incluye un único paciente por cohorte, permitiendo un aumento rápido de la dosis. En el momento en que se presenta la primera TLD, entonces se expande dicha cohorte como si se tratara de un 3+3. En algunos casos, se puede hacer incluso escalada de dosis intrapaciente, con objeto de que el paciente reciba una dosis lo más óptima posible siempre que sea bien tolerada. Por ello, con este diseño, menos pacientes recibirán dosis subterapéuticas. Por otro lado, tanto en el modelo anterior como en éste, el periodo durante el cual se evalúa la toxicidad limitante de dosis suele ser de un ciclo, o a veces dos, pero en ambos casos puede infraestimarse la toxicidad tardía en la decisión de la escalada<sup>51</sup>.

## **Diseños bayesianos**

Otros tipos de ensayos establecen modelos de predicción de toxicidad/efectividad según los resultados que se van obteniendo con los pacientes tratados. Son modelos estadísticos complejos que incluyen tanto la toxicidad aguda como tardía, para estimar el riesgo de toxicidad de las futuras cohortes de pacientes según el incremento de la dosis. Son diseños que permiten optimizar la información disponible de todos los pacientes. Para este tipo de estudios se precisa del apoyo de un equipo de bioestadísticos a tiempo real para hacer las estimaciones de toxicidad y evaluar los siguientes niveles de dosis. En los CRM se elabora la hipótesis con estos datos de la probabilidad de toxicidad aceptable en cierto nivel de dosis. Existen otros tipos de diseños que siguen este concepto, como el EWOC<sup>52,53,54</sup>.

### **1.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

La adecuada selección de pacientes en ensayos clínicos debe permitir el balance entre la evaluación de la eficacia del fármaco, el perfil de tolerabilidad adecuado y el beneficio clínico del paciente. Para poder estudiar estos elementos de manera adecuada, la muestra de pacientes debe ser relativamente homogénea y cumplir de forma rigurosa todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión<sup>55</sup>. Algunos de estos criterios son de uso estandarizado, como el estado general del paciente, parámetros analíticos, las comorbilidades, el número de líneas de tratamiento previo y la afectación metastásica del paciente en determinados órganos. Estos criterios tienen como objetivo fundamental garantizar la seguridad del paciente dentro del ensayo de forma que sus funciones orgánicas sean las adecuadas para que el fármaco experimental no produzca una toxicidad desproporcionada<sup>56</sup>. Por otro lado, también existen criterios que permiten el estudio adecuado del fármaco en sí.

En este sentido, un criterio básico en la mayor parte de los ensayos clínicos oncológicos fase I es la realización de biopsias tumorales, a veces pareadas, para observar los cambios farmacodinámicos que se producen en el tumor de forma secundaria al tratamiento<sup>57</sup>. Aunque la edad no suele ser un criterio de inclusión per se, las tasas de pacientes ancianos en ensayos son bajas por tener mayores tasas de disfunción orgánica o comorbilidades, entre otros<sup>58</sup>.

Entre los criterios de selección más comunes se incluye una esperanza de vida estimada superior a los tres meses aproximadamente. Para realizar esta estimación, existen criterios con cierto componente subjetivo, como el uso de escalas funcionales evaluados por el propio investigador, u otros más objetivos como los índices de supervivencia. De los diferentes índices existentes, el más usado es el Royal Marsden Hospital Score (RMH), ya que es el único que ha sido validado de forma prospectiva. La puntuación RMH utiliza albúmina ( $\geq 3,5$  g/dl frente a  $< 3,5$  g/dl), lactato deshidrogenasa (menor o igual al límite superior de normalidad [ $\leq$  LSN] frente a  $>$  LSN) y el número de sitios metastásicos ( $\leq 2$  sitios frente a  $\geq 3$  sitios) para predecir la supervivencia del paciente en los ensayos de fase I<sup>59</sup>. La puntuación de pronóstico varía de 0 a 3, el grupo de buen pronóstico comprende pacientes con una puntuación de 0 a 1 y el grupo de mal pronóstico incluye pacientes con una puntuación de 2 a 3.

Variable	Puntuación
LDH	
$\leq$ LSN	0
$>$ LSN	1
Albúmina: g/L	
$< 3,5$	0
$\geq 3,5$	1
Sitio de metastásicos	
0-2	0
$> 2$	1

Tabla 3. Índice pronóstico de RMH

La evaluación del estado general del paciente por parte del investigador se realiza fundamentalmente a través de dos escalas funcionales: Karnofsky y el estado funcional (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>60,61,62</sup> (Tabla 4).

Karnofsky		ECOG	
Normal, sin quejas.	100	0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones.
Capaz de realizar actividades normales. Signos o síntomas menores de enfermedad.	90	1	Restringido en una actividad físicamente extenuante, pero capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria.
Actividad normal con esfuerzo.	80	1	Restringido en una actividad físicamente extenuante, pero capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria.
Capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de continuar la actividad normal o realizar un trabajo activo.	70	2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales; activo el 50% de las horas de vigilia.
Requiere ayuda ocasional, pero capaz de atender la mayoría de sus necesidades.	60	2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Activo el 50% de las horas de vigilia.
Requiere una ayuda considerable y atención médica frecuente.	50	3	Capaz de un cuidado personal limitado, confinado a cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.
Discapacitado. Requiere atención y asistencia especiales.	40	3	Capaz de un cuidado personal limitado, confinado a cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.

Gravemente discapacitado. Hospitalización. Muerte no inminente.	30	4	Totalmente discapacitado. No puede realizar ningún cuidado personal Totalmente confinado a la cama o silla.
Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Tratamiento de apoyo activo necesario.	20	4	Totalmente discapacitado. No puede realizar ningún cuidado personal Totalmente confinado a la cama o silla.
Moribunda(o)	10	4	Totalmente discapacitado. No puede realizar ningún cuidado personal Totalmente confinado a la cama o silla.

Tabla 4. Comparación de Estado de Karnofsky con Estado de ECOG

Un criterio controvertido de inclusión en ensayo clínico es la afectación metastásica cerebral del paciente oncológico. Clásicamente era considerado un criterio de exclusión debido al condicionamiento de un peor pronóstico, la falta de penetración de la barrera hematoencefálica y el riesgo de hemorragia o toxicidad del sistema nerviosa central<sup>63,64</sup>. Sin embargo, las mejoras en cuanto a diagnóstico temprano de las mismas, así como tratamientos más específicos de radioterapia, radiocirugía o cirugía, han permitido una mejora de la esperanza de vida de estos pacientes y por ello, en la actualidad, se les permite ser incluidos en la mayor parte de los ensayos, siempre y cuando hayan sido tratadas y se mantengan estables. Ciertos parámetros de laboratorio también suelen ser criterio de selección, dada su asociación a un peor pronóstico, como en el caso de la hipoalbuminemia, aumento de los marcadores inflamatorios (incluida leucocitosis, aumento del péptido C-reactivo, la linfopenia o la hipercalcemia). También son criterios de exclusión las alteraciones analíticas en cuanto a función renal y hepática, puesto que, si existe cierta disfunción orgánica en este sentido, las complicaciones en cuanto a metabolización y eliminación del fármaco podrían ser significativas y poner en riesgo al paciente.

Según el tipo de fármaco que se trate, las comorbilidades cardíacas también suelen ser criterio de selección. Se evalúan diferentes criterios cardiológicos entre los que cabe destacar la prolongación del intervalo QT corregido, la existencia de arritmias clínicamente significativas o la fracción de eyección.

Otro de los grupos que se ha excluido de forma habitual han sido aquellos pacientes con enfermedades infecciosas tipo VIH o hepatitis B o C<sup>65</sup>. Sin embargo, las últimas recomendaciones realizadas por la FDA valoran su inclusión en aquellos pacientes bien controlados y con recuentos linfocitarios adecuados.

Aunque todos estos criterios de exclusión están justificados desde el punto de vista de la seguridad del paciente, para evitar en lo máximo de lo posible efectos adversos, se corre el riesgo de estudiar el fármaco en poblaciones poco representativas de la población real, y dificultar el reclutamiento de pacientes que podrían ser candidatos adecuados a estudio a pesar de presentar ciertas comorbilidades, como podría ser el caso de la población anciana.

## **1.5. POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA Y ENSAYOS CLÍNICOS**

El cáncer afecta mayoritariamente a personas de edad avanzada. En el reciente análisis del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, del inglés Surveillance, Epidemiology, and End Results) que resume los datos de 2006 a 2010 la tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad en los pacientes  $\geq 65$  años en los Estados Unidos fue de 2,114 casos por 100,000, en comparación con 224 casos por 100,000 entre personas menores

de 65 años. En años anteriores (2002 a 2006), el 54.7% de los cánceres recién diagnosticados y el 69.7% de todas las muertes por cáncer ocurrieron en pacientes mayores de 65 años<sup>66,67</sup>. A pesar de lo anterior, los pacientes mayores representan una proporción significativamente menor de pacientes incluidos en ensayos clínicos<sup>68</sup>.

La representación insuficiente de esta población vulnerable en ensayos clínicos se atribuye a diferentes factores como se verá más adelante, desde los propiamente orgánicos o funcionales, pasando por factores socioeconómicos, de acceso o los propios sesgos de investigadores y familiares. De esta forma, la participación de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos no es proporcional a la encontrada en el resto de la población<sup>69</sup>. Este concepto conlleva a la paradoja de que algunos fármacos podrían llegar a ser comercializados sin haber sido suficientemente testados en la población anciana, que va a ser la mayor receptora de estas terapias.

Por otro lado, no existe consenso en la definición de población de edad avanzada. Aunque Naciones Unidas pone el punto de corte en los 60 años, otras entidades como la EMA definen el punto de corte en los 65 años, en otros estudios se ha establecido en los 70 o incluso 75 años. Esta disparidad se objetiva en los diferentes análisis de ensayos clínicos y dificulta la inferencia de resultados<sup>70,71</sup>.

## **1.6. BARRERAS PARA LA INCLUSIÓN DE LA POBLACIÓN ANCIANA EN ENSAYOS CLÍNICOS**

### **1.6.1. FACTORES ASOCIADOS A LA PERCEPCIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Hasta ahora ha existido cierta tendencia a pensar que la población anciana sufre mayor toxicidad e interacciones farmacológicas cuando se incluyen en ensayos clínicos<sup>72,73</sup>. Sin embargo, algunos estudios demuestran que la tolerancia a los nuevos fármacos es similar en los diferentes grupos de edad<sup>74,75</sup>, y en otros estudios se sugiere que el sesgo de la edad es una barrera independiente de la inclusión en ensayo por parte de los clínicos<sup>76,77</sup>. De hecho, en un estudio se reportó que hasta el 11% de los investigadores establecieron la edad como el único criterio para excluir a esta población, a favor de tratamientos convencionales simplificados<sup>76</sup>. Los cambios biológicos asociados a la edad además de una farmacocinética más compleja en estos pacientes pueden dar lugar a una percepción basada en pocos datos objetivos de peor tolerancia farmacológica<sup>78,79</sup>.

En un estudio retrospectivo se observó que el pronóstico de aquellos ancianos incluidos en ensayos clínicos fase I no difirió del resto de la población y, de hecho, la supervivencia global fue mayor que en aquellos ancianos que no recibieron tratamiento bien por ser fallos de selección, o bien por no considerarse candidatos<sup>78</sup>.

### **1.6.2. FACTORES ASOCIADOS A LOS PACIENTES**

Entre las causas que justifican que los pacientes mayores candidatos a ensayos declinen la participación se encuentran la falta de autonomía y el miedo a perder la capacidad de la toma de decisiones por sí mismos<sup>80</sup>, el potencial aumento de la supervivencia no parece ser un factor decisivo<sup>77</sup>. Asimismo, otro factor es el miedo al desarrollo de efectos adversos. La opinión

de la familia también influye de forma significativamente, más que en la población más joven. Las barreras logísticas también suponen un reto en esta población: las relacionadas con el transporte hasta el centro hospitalario, el soporte familiar necesario para participar en ensayo o la financiación económica<sup>81</sup>. Mejorar la información que se le transmite a estos pacientes, así como ofrecerles soporte económico y logístico podrían en alguna medida solventar estos factores.

### **1.6.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL DISEÑO DEL ENSAYO**

El estado funcional, la disfunción orgánica y el estado de la enfermedad pueden limitar la participación en un ensayo clínico<sup>82</sup>. Tanto el ECOG como las comorbilidades se correlacionan de forma significativa con la supervivencia, y, aunque son criterios aceptables para la inclusión, dificultan la inclusión de pacientes ancianos, que de forma habitual tiene mayor número de comorbilidades<sup>83,84</sup>. En un estudio, el porcentaje de elegibilidad en la población menor de 65 años fue del 78% y del 65% en ancianos, pero entre los que fueron elegibles, la supervivencia y toxicidad de ambos grupos resultó similar<sup>76</sup>. De hecho, el ECOG fue el único factor asociado al desarrollo de toxicidades severas.

Los ensayos clínicos, por tanto, deberían adaptarse a las necesidades de la población anciana e introducir, por ejemplo, escalas geriátricas que permitan valorar de forma adecuada el estado general del paciente.

La Tabla 5 recoge las barreras que se encuentran para la inclusión a ensayos clínicos de la población anciana, así como potenciales soluciones.

	<b>Relacionado con el paciente</b>	<b>Relacionado con el médico</b>	<b>Relacionado con el ensayo</b>
<b>Barreras</b>	Logísticas Finanzas Falta de comprensión de los beneficios. Autonomía	Percepciones Culturales Farmacocinética / farmacodinamia compleja Falta de evidencia	Criterios de inclusión estrictos Métodos ineficaces para evaluar el estado funcional Falta de financiación
<b>Soluciones</b>	Proporcionar transporte Proporcionar alojamiento Mejorar comunicación	Estudios centrados en personas mayores Mejorar comunicación Incrementar la formación de médicos en geriatría	Crear ensayos centrados en ancianos Evaluar de forma funcional a la población anciana

Tabla 5. Barreras para la inclusión de los ancianos en ensayos clínicos y potenciales soluciones.

## **1.7.TOLERANCIA Y EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS EN PACIENTES ANCIANOS**

El riesgo de desarrollo de toxicidades asociados a la quimioterapia en pacientes ancianos es un problema significativo. Algunos estudios han demostrado que, aunque la quimioterapia es efectiva en pacientes ancianos con buen ECOG, el potencial riesgo de eventos adversos podría ser mayor<sup>85</sup>. Sin embargo, es difícil extraer resultados sólidos en este grupo tan heterogéneo basándose sólo en la edad cronológica y sobre fármacos con mecanismos de acción muy distintos entre ellos.

El riesgo mayor de desarrollar toxicidades secundarias a la quimioterapia es debido a la asociación con otras comorbilidades, peor estatus funcional, deterioro de la función orgánica y una funcionalidad disminuida de la reserva hematopoyética. Asimismo, otros factores que pueden influenciar el desarrollo

de toxicidades son la raza, el género, el estatus económico, el nivel educativo, el apoyo social y el ámbito rural<sup>86</sup>.

Con las nuevas terapias oncológicas parece que este escenario podría estar cambiando, ya que tanto las terapias dirigidas como la inmunoterapia tienen como objetivo ser tratamientos más eficaces, pero también menos tóxicos. Respecto a los tratamientos basados en inmunoterapia, la inmunosenescencia es un concepto inevitable y complejo asociado a la edad del que se desconoce hasta qué punto puede afectar a la efectividad de estos tratamientos<sup>87</sup>. Los estudios preclínicos no son concluyentes, pero parece que la edad podría impactar en todos los pasos del ciclo de la inmunidad, desde el reconocimiento del tumor, la eliminación y una respuesta antitumoral inmunitaria deficiente<sup>88</sup>. Esto podría explicar los datos discordantes encontrados en ensayos, donde parece que la eficacia de estos tratamientos podría ser menor en algunos tipos tumorales como el cáncer de cabeza y cuello, pulmón o riñón, y similar en otros como melanoma o vejiga. Sin embargo, estos datos bien podrían estar influenciados por la baja representación de los ancianos en ensayos, como se ha comentado anteriormente. <sup>88</sup>

Por otro lado, los datos extraídos de ensayos pivotaes parecen demostrar de forma más generalizada que no existen diferencias en cuanto al perfil de tolerancia entre los ancianos y el resto de la población. Sólo unos pocos estudios han evaluado a la población anciana con tratamientos basados en terapias dirigidas. Sin embargo, parece que tanto en la aparición de eventos adversos como el beneficio en supervivencia es similar al de la población más joven<sup>87</sup>.

## **1.8.EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE ANCIANO**

Por tanto, es necesario desarrollar herramientas que permitan evaluar de forma adecuada la “edad funcional” del paciente, más que la cronológica, como el uso de biomarcadores geriátricos o índices<sup>89</sup>. Existen múltiples índices que discriminan el estado general del paciente anciano elaboradas fundamentalmente desde el punto de vista neurológico; una de ellas es el Geriatric Comprehensive Assessment (GCA) (Tabla 6).

<b>Dominio</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Función</b>	Performance Status (PS) Actividades de la vida diaria Continencia, aseo, vestimenta, alimentación, utilización del baño. Actividades instrumentales de la vida diaria Uso de transporte, capacidad para tomar medicamentos, usar el teléfono, ir de compras, ocuparse de las finanzas, proporcionar las comidas. Actividades avanzadas de la vida diaria: todas aquellas actividades que hacen que la vida del paciente sea agradable.
<b>Comorbilidades</b>	Número de condiciones comórbidas Señales de comorbilidad (valorando la gravedad de cada efecto)
<b>Presencia de síndromes geriátricos</b>	Demencia (evaluación cognitiva) Depresión (pruebas de detección, como el sello de depresión geriátrica) Delirio Caídas (evaluación del riesgo de caídas) Vértigo Fracturas espontáneas Falta de crecimiento (pérdida de peso frente a la ingesta normal de alimentos) Negligencia y abuso
<b>Apoyo social</b>	Condiciones de vida Presencia y confiabilidad del cuidador Recursos económicos

<b>Nutrición</b>	Estados nutricionales Riesgo nutricional (comidas típicas, acceso a alimentos, etc.)
<b>Medicación concomitante</b>	Número de medicamentos Riesgo de interacciones medicamentosas

Tabla 6. Geriatric Comprehensive Assessment (GCA)

Para evaluar al paciente con cáncer de edad avanzada, la evaluación geriátrica debería incluir condiciones que puedan interferir con el propio tratamiento oncológico. Entre ellas, las comorbilidades, apoyo de los cuidadores, restricciones económicas, acceso inadecuado a la atención sanitaria, enfermedades como la depresión, desnutrición y subsecuente sarcopenia y la medicación concomitante. Otros factores a tener en cuenta son la reserva funcional del paciente y tolerancia a tratamientos oncológicos. Así, aquellos pacientes con dificultad para realizar las actividades básicas de la vida diaria, uso de transporte, capacidad de autogestión de medicamentos y manejo de sus cuentas, podrían tener mayor riesgo de complicaciones<sup>90,91</sup>.

Por tanto, con una adecuada selección del paciente anciano, su inclusión en ensayos clínicos no debería estar restringida meramente por la edad. Ya en el año 1993 la National Institute of Health Act recomendó la inclusión de minorías en ensayos clínicos, como el caso de pacientes ancianos, dada la falta de evidencia científica en este grupo de pacientes para la toma de decisiones clínicas<sup>92,93</sup>. A pesar de esta recomendación, así como la de diferentes sociedades, una década después la población geriátrica seguiría estando infrarrepresentada. En el año 2000 se creó la Sociedad de Geriatria Oncológica como un hito importante en este sentido<sup>94</sup>. Más recientemente, en el año 2016, se ha publicado una revisión en la que se empiezan a observar algunos cambios. En este estudio se incluyeron 1084 ensayos clínicos fase I-III en dos periodos de tiempo, 2001-2004 y 2011-2014 con foco en la población geriátrica o “unfit”. De ellos, sólo 220 fueron fases I-II. El resultado fue un incremento

claro de los análisis dedicados a la población de edad avanzada, desde un 19.3% durante el primer periodo, a un 46.7% en el segundo. Esto también se extrapola a los ensayos fase I, donde la población anciana incrementó ocho veces del primer al segundo<sup>95</sup>.

La inclusión de pacientes de edad avanzada desde las fases tempranas de investigación permitiría obtener datos sobre seguridad, exposición y respuesta para determinar mejor el diseño y selección de dosis para los subsiguientes estudios <sup>95</sup>. Además, permitiría evaluar las interacciones farmacológicas en las primeras etapas del desarrollo para incluir personas mayores que, de otro modo, serían excluidos debido al uso de otros medicamentos<sup>95</sup>. El diseño de los ensayos debería incluir análisis estratificados por edad o grupos paralelos para este tipo de pacientes <sup>95</sup>. Otro aspecto es que, en esta población frágil, es de particular interés el uso de cuestionarios de calidad de vida que permitan evaluar la acción del fármaco desde el punto de vista de las capacidades del anciano, como la merma de la función cognitiva o funcional <sup>96</sup>.

En resumen, existen herramientas que ayudarían a que los pacientes ancianos tengan un mejor acceso a los ensayos clínicos. Además de las escalas geriátricas y al estudio de la edad biológica más que la cronológica, los ensayos deberían comenzar a incorporar cohortes de expansión y análisis de toxicidad y eficacia en los subgrupos de pacientes mayores <sup>97</sup>.

## **2. HIPOTESIS**

La incidencia de cáncer en pacientes ancianos es significativamente mayor que en pacientes jóvenes. Sin embargo, la población  $\geq 65$  años se ha encontrado infrarrepresentada en los ensayos clínicos oncológicos fase I realizados hasta

la fecha. Esto ha conllevado a una falta de datos objetivos sobre la tolerancia y efectividad de las nuevas terapias oncológicas en este grupo de pacientes. Estos nuevos tratamientos oncológicos, que incluyen las terapias dirigidas y las inmunoterapias, tienen en general perfiles menos tóxicos. Incluir a estos pacientes en ensayos clínicos fase I permitiría un mejor conocimiento del comportamiento del fármaco, perfil de farmacocinética y farmacodinamia, e interacciones farmacológicas y además supondría una ventana de oportunidad de tratamiento para los pacientes oncológicos ancianos que funcionalmente tengan una reserva adecuada. Así, la adecuada selección de pacientes, y en especial de la población anciana para su inclusión en ensayos clínicos fase I permitiría obtener resultados más parecidos a la población real, mientras que estos pacientes podrían obtener un beneficio similar al resto de la población sin que aumente su perfil tóxico.

Con esta tesis queremos evaluar el perfil de tolerancia y efectividad de los tratamientos en ensayos clínicos fase I en nuestra población de pacientes  $\geq 65$  años, con el fin de determinar si los pacientes oncológicos ancianos se benefician de estos tratamientos de forma similar al resto de la población general.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1.OBJETIVO PRINCIPAL**

- Determinar si existen diferencias significativas en cuanto a actividad antitumoral o perfil tóxico entre la población anciana, definida como aquellos pacientes de  $\geq 65$  años, y el resto de la población incluida en ensayos clínicos oncológicos fase I.

### **3.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en el periodo de estudio.
- Evaluar el perfil de toxicidad en pacientes  $\geq 65$  años.
- Determinar la eficacia de los distintos tipos de tratamientos oncológicos en los pacientes  $\geq 65$  años.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

En esta tesis se estudiaron de forma retrospectiva a los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos incluidos en la Unidad de Ensayos Clínicos de Fase Temprana START Madrid-CIOCC de manera consecutiva desde noviembre de 2008 a diciembre de 2016, para valorar factores clínicos, analíticos y de respuesta tumoral a dichos tratamientos de investigación.

Se incluyeron para este estudio a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento experimental. Se excluyeron los pacientes tratados en ensayos clínicos de farmacocinética (estudios de bioequivalencia, de interacción de fármacos entre sí o con la comida, estudios fase 0 y farmacológicos puros), por ser metodológicamente diferentes: estos ensayos son de muy corta duración, habitualmente con la finalidad de investigar las interacciones del fármaco experimental, y no tienen entre sus objetivos la valoración de eficacia antitumoral preliminar.

De un total de 1274 pacientes evaluados en este periodo, se excluyeron 456 pacientes por no pasar las pruebas de selección del ensayo o por pérdida de seguimiento antes de los tres meses y 45 pacientes por ser incluidos en ensayos de farmacocinética. Finalmente quedaron 773 pacientes evaluables, de los cuales 260 pacientes tenían  $\geq 65$  años y 513 pacientes  $< 65$  años.

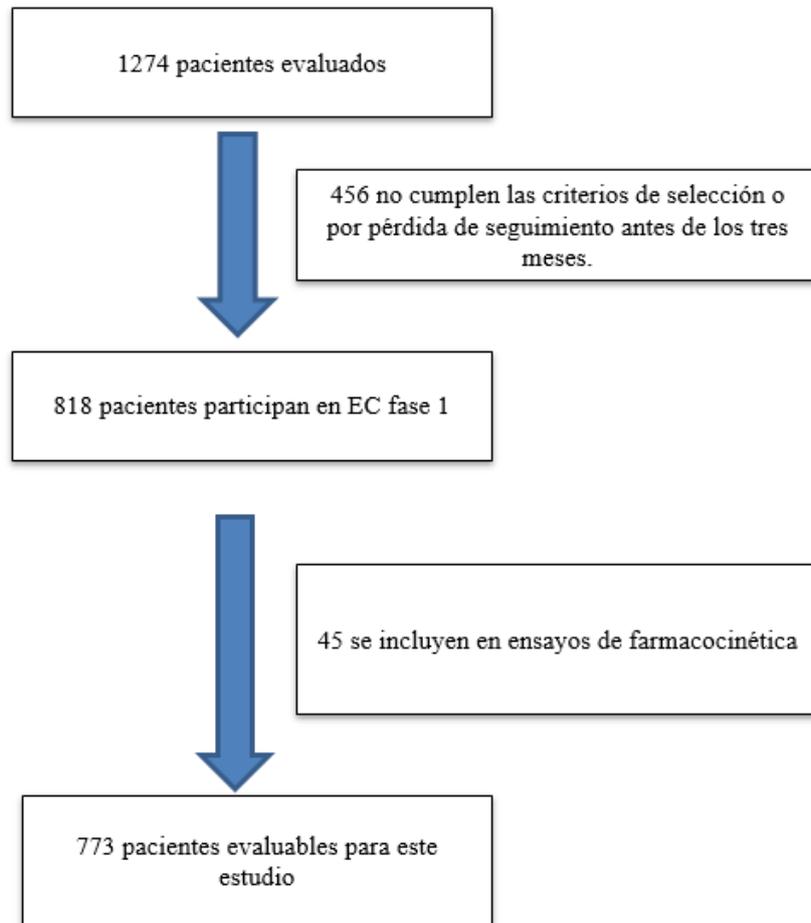


Figura 1. Flowchart de selección de pacientes

## 4.2.VARIABLES Y DEFINICIONES

### 4.2.1. VARIABLES

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes evaluables, creando una base de datos con una extensa serie de parámetros clínicos, radiológicos y analíticos. Los valores analíticos pertenecen al análisis de sangre del día 1 del primer ciclo de tratamiento o, si no lo hubiera, el más reciente en los 7 días previos. La evaluación radiológica incluye los resultados de la primera

evaluación por TAC así como la mejor respuesta durante el tratamiento experimental. A continuación, se listan todas las variables que se revisaron e incluyeron en la base de datos de la tesis. Se incluyen los valores de referencia y puntos de corte de las variables numéricas, para su conversión en variable dicotómica.

#### 4.2.1.1. Variables demográficas

<b>Variables clínicas</b>		
1	Género	Mujer Varón
2	Edad al inicio del tratamiento	< 65 años ≥ 65 años
3	Tipo de tumor	Digestivo Torácico Mamario Ginecológico Prostático Urinario Melanoma Cabeza y cuello Sarcoma y otros tumores.
4	Código del ensayo de fase I en el que participa el paciente	
5	Tipo de tratamiento	Quimioterapia Terapia dirigida, una combinación de ambos Inmunoterapia
6	Mecanismo de acción del fármaco.	
7	Fecha de inicio del tratamiento.	
8	Fecha de la última dosis de tratamiento	

9	Tiempo de tratamiento	Tiempo transcurrido entre la primera y la última dosis recibida
10	El número de ciclos recibidos	
11	El tiempo dentro del ensayo clínico	Tiempo entre la primera dosis de tratamiento y la fecha fin del ensayo
12	Motivo para abandonar el estudio	Progresión Toxicidad Retirada de consentimiento
13	La mejor respuesta radiológica obtenida según los criterios RECIST	
14	Respuesta en la primera reevaluación según los criterios RECIST	
15	Supervivencia libre de progresión (SLP)	
16	Fecha de fallecimiento o última visita	
17	Supervivencia global (SG)	
18	ECOG PS	0 1 2
19	Toxicidad temprana severa	Aparición de toxicidad de grado 3-4 antes del ciclo 2.
20	Toxicidad hematológica severa	Anemia Trombopenia Neutropenia Neutropenia febril
21	Toxicidad no hematológica severa	Hepático Renal Metabólico (trastornos hidroelectrolíticos) Respiratorio Endocrinológico (con glucosa en sangre, función tiroidea, suprarrenal y pituitaria) Cardiovascular Ocular Digestivo

		Cutáneo Neurológico
22	Índice de masa corporal (IMC)	Peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados.
23	Comorbilidades:	Hipertensión Diabetes Mellitus (DM) Dislipidemia EPOC Cardiopatía isquémica Enfermedad tromboembólica venosa.
24	Número de comorbilidades totales.	
25	Número de sitios (órganos) con metástasis.	
26	El número de líneas de tratamiento sistémico recibidas	
27	Fecha de diagnóstico de enfermedad avanzada y/o metastásica.	

Tabla 7. Variables clínicas.

#### 4.2.1.2. Parámetros analíticos en el ciclo 1:

<b>Variables de laboratorio</b>	<b>Valores de referencia de la normalidad</b>
Hemoglobina previa	12.5-16.5g/dL
Leucocitos totales previos	4.4-11.3X10e3/μL
Neutrófilos previos	1.5-7.5X10e3/μL
Linfocitos previos	1.2-3.4X10e3/μL
Plaquetas previas	150 a 450 x10e3/μL
ALP	35-105U/L
Bilirrubina total	<1.2mg/dL
AST (GOT) C1	<33U/L
Albumina previa	3.5 a 5.2 g/dL
Deshidrogenasa láctica previa	210 a 480 U/L
Calcio previo	8.2-10.2mg/dL

Creatinina	0.5-0.9mg/dL
GGT	<40U/L
Magnesio	1.6-2.6mg/dL
Relación neutrófilos/linfocitos (RNL)	5
Relación plaquetas/linfocitos (RPL)	300

Tabla 8. Parámetros analíticos

#### 4.2.2. CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE RESPUESTA, EVALUACIÓN DE SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD.

La respuesta al tratamiento se evaluó según los tiempos estipulados por protocolo utilizando criterios RECIST (del inglés, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) o iRECIST (para medicamentos inmunológicos). Los criterios RECIST se utilizaron para evaluar la respuesta a tratamientos basados en quimioterapia o en terapias dirigidas, mientras que para evaluar la respuesta a inmunoterapia se usaron criterios iRECIST (Tabla 9). La tasa de beneficio clínico se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP) o una enfermedad estable (EE)  $\geq$  6 meses. La tasa de respuesta objetiva fue considerada como el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta completa y respuesta parcial.

	RECIST1.1	iRECIST
<b>Respuesta completa</b>	Desaparición de todas las lesiones diana y/o reducción de las adenopatías <10 mm eje corto.	Igual que RECIST1.1
<b>Respuesta parcial</b>	Reducción de las lesiones diana mayor o igual al 30%	Igual que RECIST1.1
<b>Progresión de enfermedad</b>	Aumento de las lesiones diana mayor o igual al 20% junto con un incremento absoluto mayor a 5 mm; aparición de nuevas lesiones	Diferencia entre confirmación de progresión de enfermedad y progresión de enfermedad no confirmada.

<b>Enfermedad estable</b>	Ninguno de los anteriores	Ninguno de los anteriores
<b>Nuevas lesiones</b>	Resultado en progresión	Resulta en progresión de enfermedad no confirmada
<b>Confirmación de progresión</b>	No requerido (a menos que sea equívoco)	Obligatorio

Tabla 9. Criterios RECIST 1.1 e iRECIST

En cuanto a la evaluación de la supervivencia, se evaluó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La SG se midió desde la fecha de inicio de tratamiento dentro de ensayo clínico hasta la muerte por cualquier causa o fecha del último seguimiento. La SLP se midió desde el primer día en un ensayo clínico hasta la fecha de salida del estudio por cualquier motivo. Para los pacientes tratados con > 1 ensayo, se utilizaron datos SLP de la primera terapia.

Las toxicidades se evaluaron utilizando los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI CTCAE). Según estos criterios de recogida de eventos adversos, la graduación en líneas generales es la siguiente:

- Grado 1: Evento adverso leve
- Grado 2: Evento adverso moderado
- Grado 3: Evento adverso grave
- Grado 4: Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
- Grado 5: Muerte asociada con un evento adverso

#### **4.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La estadística descriptiva se generó a través de una base de datos en Excel en forma de medianas, rangos y porcentajes, que después fueron analizadas con el software estadístico. Los datos se expresaron en tablas y gráficas.

El estudio de las correlaciones entre los distintos factores se llevó a cabo para toda la base de datos, con un análisis univariante inicial. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la SLP y la SG, y la prueba del orden logarítmico se utilizó para comparar las curvas de supervivencia<sup>98</sup>. Todos los valores p presentados son bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un programa de software (SPSS para Windows, versión 24; IBM Inc., y el software de Stata, versión 15, para la figura representativa) bajo la supervisión de dos bioestadísticos experimentados.

El comité ético de investigación clínica de HM Hospitales aprobó este estudio y todos los procedimientos siguieron las normas éticas del comité responsable de la investigación en seres humanos (institucional y nacional) y con la Declaración de Helsinki de 1964 y versiones posteriores.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN GENERAL

#### 5.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Del total de 773 pacientes incluidos, un 51,8% fueron mujeres. La edad media fue de 58,7 años y prácticamente todos los pacientes (97,9%) presentaban buen estado general con un ECOG 0-1. Los tipos tumorales más frecuentes incluidos en este estudio fueron los tumores digestivos (31.3%) y de pulmón (20.1%). Se representan todos los tipos tumorales en la tabla 10. Respecto a la mejor respuesta al tratamiento experimental, la mayoría de los pacientes presentaron PE (48,6%) seguido de EE (37,5%). Respecto a las terapias previas al ensayo clínico, la mediana del número de líneas para la enfermedad localmente avanzada o metastásica fue 2 (rango 0-13). Más de un tercio de los pacientes (n=279, 36,1%) recibieron tres o más líneas previas, mientras que para 132 pacientes (17,1%) el ensayo clínico fue la primera línea de tratamiento.

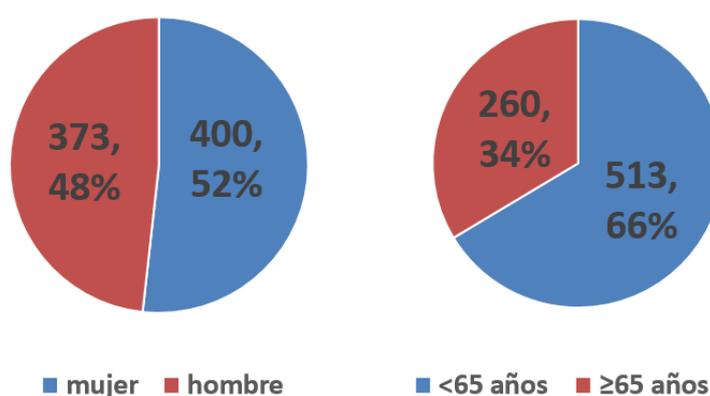


Figura 2. Distribución de frecuencias en la población según sexo (A) y edad (B).

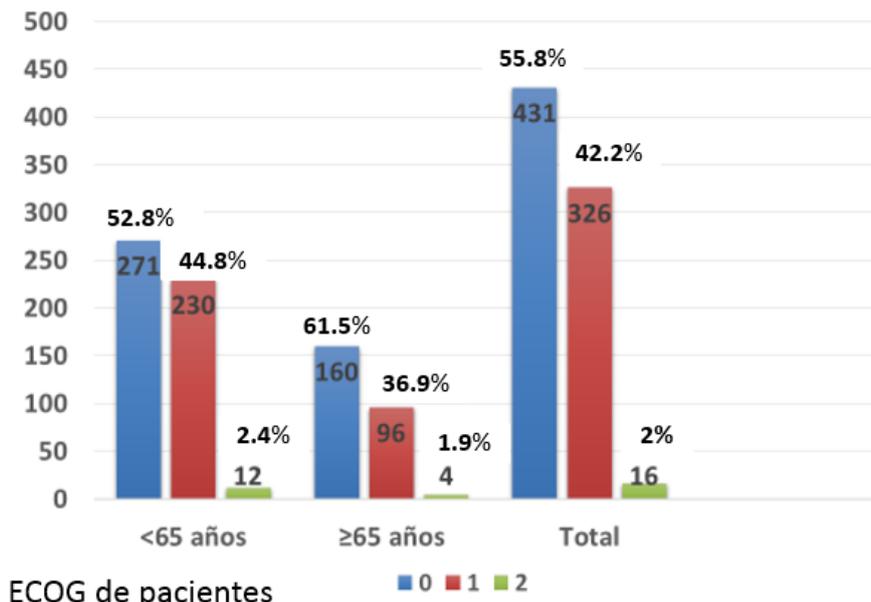


Figura 3. Distribución ECOG-PS de la población general

Tipo de tumor	Número de pacientes (%)
Digestivo	242 (31.3%)
No Colon	130 (16.8%)
Colon	112 (14.5%)
Pulmón	155 (20.1%)
Mama	111 (14.4%)
Ginecológico	89 (11.5%)
Urinaria	56 (7.2%)
Melanoma	36 (4.7%)
Sarcoma	24 (3.1%)
Cabeza o cuello	16 (2.1%)
Próstata	5 (0.6%)
Otros (incluidos de ojo y tumor cerebral primario)	39 (5%)

Tabla 10. Tipos de tumor de los estudios analizados

Respecto a las comorbilidades asociadas, se estudió la frecuencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trombosis vena profunda y tromboembolismo pulmonar (TVP-TEP), hipotiroidismo y cardiopatía isquémica. Del total de pacientes, 172 presentaban HTA (22,2), 62 DM (8%), 36 EPOC (4.6%), 37 TVP-TEP (4.7%), 32 hipotiroidismo (4.1%), y 12 cardiopatía isquémica (1.5%).

En cuanto a la extensión de la enfermedad, 159 pacientes (20.6%) presentaban recidiva local o loco regional, y el resto, enfermedad metastásica a distancia. La mayor parte de los pacientes tenían metástasis en más de una localización. Así, la mediana de localizaciones metastásicas fue de 1.39 (rango 0-5), en donde un 30.1% de los pacientes presentaban tres o más sitios metastásicos. La localización más frecuente de diseminación fue la pulmonar en un 47.61% seguido de la hepática (42.56%) y ganglionar (38.94%).

Respecto a los valores analíticos basales de los pacientes analizados, en la Tabla 11 se puede consultar un resumen de las medianas, los rangos y el porcentaje de pacientes que presentaron un valor anómalo a la inclusión en ensayo.

<b>Parámetro</b>	<b>Rango normalidad</b>	<b>Número de pacientes (%) con valores normales</b>	<b>Número de pacientes (%) con valores anómalos</b>
<b>Leucocitos</b>	1630-21790/mm <sup>3</sup>	602 pacientes (77.9%)	171 pacientes (22.1%)
<b>Glóbulos rojos</b>	2670000-9000000/mm <sup>3</sup>	439 pacientes (56.8%)	334 pacientes (43.2%)
<b>Hemoglobina</b>	8.2-18 g/dL	467 pacientes (60.4%)	306 pacientes (39.6%)

<b>Plaquetas</b>	32500-855000/mm <sup>3</sup>	559 pacientes (72.3%)	214 pacientes (27.7%)
<b>Neutrófilos</b>	240-85900/mm <sup>3</sup>	656 pacientes (84.9%)	117 pacientes (15.1%)
<b>Linfocitos</b>	160-6360/mm <sup>3</sup>	504 pacientes (65.2%)	269 pacientes (34.8%)
<b>Creatinina</b>	0.37-6.7 mg/dL	528 pacientes (68.3%)	245 pacientes (31.7%)
<b>Calcio</b>	7.0-11.2 mg/dL	729 pacientes (94.3%)	44 pacientes (5,7%).
<b>Albúmina</b>	1.2-5.1 g/dL	716 pacientes (92.6%)	57 pacientes (7,4%).
<b>Bilirrubina total</b>	0.1-6.9 mg/dL	705 pacientes (91.2%)	68 pacientes (8..8%)
<b>ALT (GPT)</b>	2-333 Ui/L	693 pacientes (93.6%)	80 pacientes (6.4%)
<b>AST (GOT)</b>	7-331 Ui/L	627 pacientes (81.1%)	146 pacientes (18.9%)
<b>Fosfatasa alcalina</b>	35-2030 Ui/L	557 pacientes (72.1%)	216 pacientes (27,9%)
<b>LDH</b>	1.03-9105 UI/L	437 pacientes (56.5%)	336 pacientes (43.5%)
<b>GGT</b>	1.77-2637 UI/L	382 pacientes (49.4%)	391 pacientes (50,6%)
<b>Magnesio</b>	0.9-2.79 mg/mL	700 pacientes (90.6%)	73 pacientes (9,4%).
<b>Relación N/L</b>	0.25-80.7	159 pacientes (20.6%)	614 pacientes (79,4%)
<b>Relación P/L</b>	2.67-2287	334 pacientes (43.2%)	439 pacientes (56.8%)

Tabla 11. Valores analíticos estudiados

### 5.1.2. ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En este estudio se han incluido pacientes que participaron en 85 ensayos clínicos fase I. En las tablas 12-14, se detalla el código del ensayo, el mecanismo de acción y el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos. Los ensayos con combinaciones de varios fármacos se han clasificado según en mecanismo de acción principal.

Nombre del ensayo	N	Fármaco	Mecanismo de acción
PM60184-A-002-10	38	PM060184 tubulin depolimerizator	Antimicrotúbulos
DOXILNAP1002	14	Doxil	Antraciclina
08-PDX-01	27	Peg-docetaxel	Antimicrotúbulos
PM104-A-005-09	13	Carboplatino + PM00104	Alquilante
E7389-702	2	E7389/702+cisplatino+gemcitabina	Antimicrotúbulos
PM1183-A-003-10	45	Doxorrubicina+PM1183	Alquilante
PM1183-A-004-10	19	Gemcitabina+PM1183	Alquilante
PM1183-A-007-13	13	Paclitaxel(+/- bevacizumab)+ PM1183	Alquilante
DOXILNAP1004	9	DOXIL/CAELYX	citotóxico
PM1183-B-005-14	9	Lurbinectedin	Alquilante
CNTO888STM1002	20	QT estándar + CNTO 888	Angiogénesis

E7080-702	7	Dacarbacina + E7080	Vías mitogénicas
PIM4946	36	Platino +pemetrexed o + paclitaxel+ GDC-0980	Vías mitogénicas
EMR200066-0	13	Gemcitabina+ AS703026	Vías mitogénicas
I2I-MC-JMMC	19	Gemcitabina+ LY2603618	Ciclo celular
3160A6-2208-WW	9	Capecitabina+ bosutinib	Supervivencia
I2I-MC-JMMG	6	Cisplatino + pemetrexed + LY2603618	Ciclo celular
M18-002	14	Gemcitabina(+/- nab-paclitaxel) + demcizumab	Angiogénesis
M18-004	4	Carboplatino + pemetrexed + demcizumab	Angiogénesis
M14-144	8	Veliparib / Paclitaxel & Carboplatin / FOLFIRI	citotoxico+inh PARP
M14-361	14	Veliparib / Etopósido/carboplatino	citotoxico+inh PARP
M14-429	4	ABBV-221	anti EGFR

Tabla 12. Ensayos con quimioterapia

<b>Nombre</b>	<b>N</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de acción (*)</b>
I4H-MC-JW AA	16	LY2780301	Vías mitogénicas
CLGX8181X2101	3	LGX818	Vías mitogénicas
CC115-ST-001	4	CC-115	Vías mitogénicas
CDK0-125A-002	7	CR8	Ciclo celular
BO21189	5	RO4987655	Vías mitogénicas
BP28179	31	RO5520985	Angiogénesis
TED10499	28	SAR566658	Anticuerpo conjugado
C24002	3	TAK-441	Diferenciación
C22001	12	TAK.960	Ciclo celular
GO28399	1	Vemurafenib	Vías mitogénicas
SPI-BEL-12-103	5	Belinostat – C14	Expresión génica
CBGJ398X2101	8	BGJ398	Vías mitogénicas
DAF4873G	10	MEHD7945A	Vías mitogénicas
B7661001	16	PF-06647020	anti-PTK7
BAY17496	6	BAY1251152	anti-CDK9

BAY80-6946	2	Copanlisib	PI3K inh
C34001	1	TAK-659	anti-SYK
GO29656	1	GDC-0927	antiestrogeno
JNJ-42756493	3	Erdafitinib	panFGFR-inh
KO-TIP-001	1	Tipifarnib	inh Farnesyl transferasa
MCLA-128-CL01	14	zenocutuzumab	anti HER2/3
PRN1371-001	2	PRN1371	inh FGFR
PUMA-NER-5201	6	Neratinib (EGFR, HER2, HER3) mutations or EGFR gene amplification	Anti HER
XL147-202	4	Letrozol + XL147	Vías mitogénicas
AT13387-04	1	Abiraterona+ AT13387-04	Degradación proteica
CMEK162X2203	5	MEK172 + AEB071	Vías mitogénicas
YM155-CL-03	1	Rituximab+ YM155	Anticuerpo conjugado
CMEK162X2101	11	BKM120+ MEK162	Vías mitogénicas
EMR200066-006	7	MSC1936369B + SAR245409	Vías mitogénicas
A7471004	27	PF00299804 + CP 751,871	Vías mitogénicas
CMEK162X2110	2	LGX818+MEK162	Vías mitogénicas

CBGJ398X2102	5	pan FGFR kinase inhibitor & PI3-K Inh	pan FGFR kinase inhibitor & PI3-K Inh
ABBV-085	2	ABBV-085	anti-LRRC15
AMC303	3	AMC303	anti-CD44
CLGK974X2101	4	LGK974	anti-porcupine
CLXS196X2101	1	LXS196	anti-PKC
SYD985,001	1	SYD985	anti HER2
TAS-119-102	2	TAS-119	inh aurora A kinasa
1200.122	13	Afatinib + Cetuximab	antiEGFR
BRF114144	2	Dabrafenib /Dabrafenib/trametinib	citotoxic
CLDK378A2103	3	Midazolam, warfarina & Ceritinib	anti ALK
CLEE011X2107	7	LEE011 (CDK4/6 Inh) & Letroz +/- BYL719	LEE011 (CDK4/6 Inh) & Letroz +/- BYL719
CLEE011X2108	3	LEE011, BYL719, BKM122 & Fulvestrant	CDK4/6 Inh + antiestrogeno
D5160C00008	1	EGFRm+/T790m+ Inhibitor	anti EGFR
D5160C00009 (food effect)	1	EGFRm+/T790M+ Inhibitor (food)	anti EGFR

GO27983	1	GDC-0068+ABIRATERONE VS ABIRATERONE	anti AKT T
GO29030	1	MEHD7945A and Cobimetinib	anti EGFR+ inh MEK
BP29889	3	Vanucizumab & RO7009789	Antiangiogenic+ anti CD40
H9H-MC-JBEG	1	Galunisertib/Durvalumab	inh TGF-b+anti PD1
I4T-MC-JVDF	12	Ramucirumab/Pembrolizumab	antiangiogico+ anti PD 1
I8J-MC-JYCA	2	LY3300054/Ramucirumab	antiangiogico+ anti PD 1
WP29158	1	Alectinib & Atezolizumab	anti ALK+anti PD L1
WP29945	1	Atezolizumab & RO6958688	anti CEA + anti PD 1

Tabla 13. Ensayos con terapias dirigidas

Nombre	N	Fármaco	Mecanismo de acción
CA209-032	64	Nivolumab-ipilimumab	Inhibidores de check point
ColoAd1-1001	15	Enadenotucirev	diana
Amgen 20140318	2	Talimogene Laherparepvec y Pembrolizumab	
CA209-358	1	Nivolumab	anti-PDL1
JNJ-63723283	1	JNJ-63723283	anti-PD1
CPDR001X2101	11	PDR001	anti-PD1
CPDR001X2103	2	PDR001 & ACZ885, CJM112, TMT212, EGF816	Anti-PD1
EMR 200647-001	1	MSB0011359C	anti PD 1

GO29313	10	MOXR0916	anti OX40
GO29674	6	MOXR0916 & Atezolizumab(MPDL3280A)	anti-OX40 +anti-PD-L1
R2810-ONC-1423	5	REGN2810	anti PD1

Tabla 14. Ensayos con inmunoterapias y virus oncolíticos

Respecto al tipo de estudio, 328 pacientes (42.4%) fueron tratados con quimioterapia, 308 (39.8%) con terapia dirigida y 137 (17.8%) con inmunoterapia (Figura 4. Frecuencias de los tipos de terapias administradas en la población general.). Para la mayor parte de los pacientes (87.8%), el ensayo clínico supuso su único tratamiento de investigación, mientras que un 12.2% de los pacientes habían participado en más de un ensayo clínico.

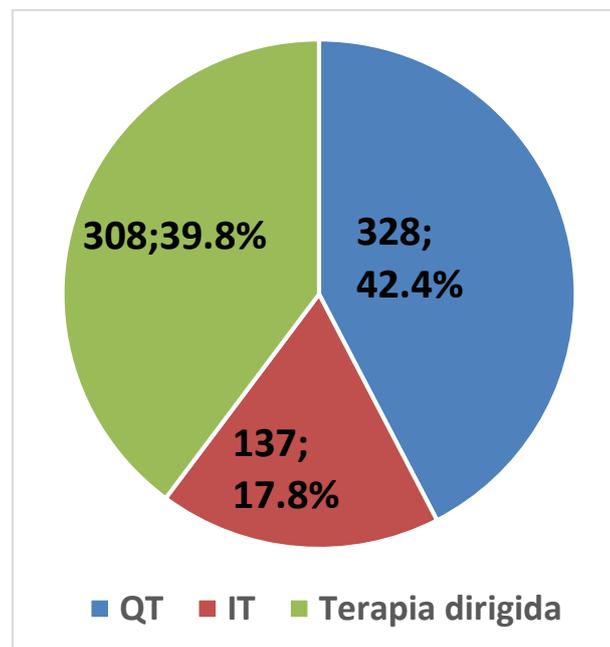


Figura 4. Frecuencias de los tipos de terapias administradas en la población general.

La mediana de tiempo del tratamiento de investigación (tiempo entre el día 1 del primer ciclo hasta el día de la última dosis) fue 1,5 meses (rango: 0,3–46,3 meses). La mediana de tiempo dentro del estudio (desde el día 1 del primer

ciclo hasta el día en que se decide que el paciente sale del ensayo) fue 2,1 meses (rango: 0,3–46,7 meses).

El motivo primordial de salida del ensayo fue la progresión tumoral en 697 pacientes (90,2%), seguido de toxicidad relacionada con el tratamiento en 31 casos (4,0%), retirada del consentimiento por parte del paciente en 19 casos (2,5%), tratamiento local de la enfermedad con cirugía o radioterapia en 19 casos (2,5%) y fin del tratamiento previsto en seis casos (0,8%).

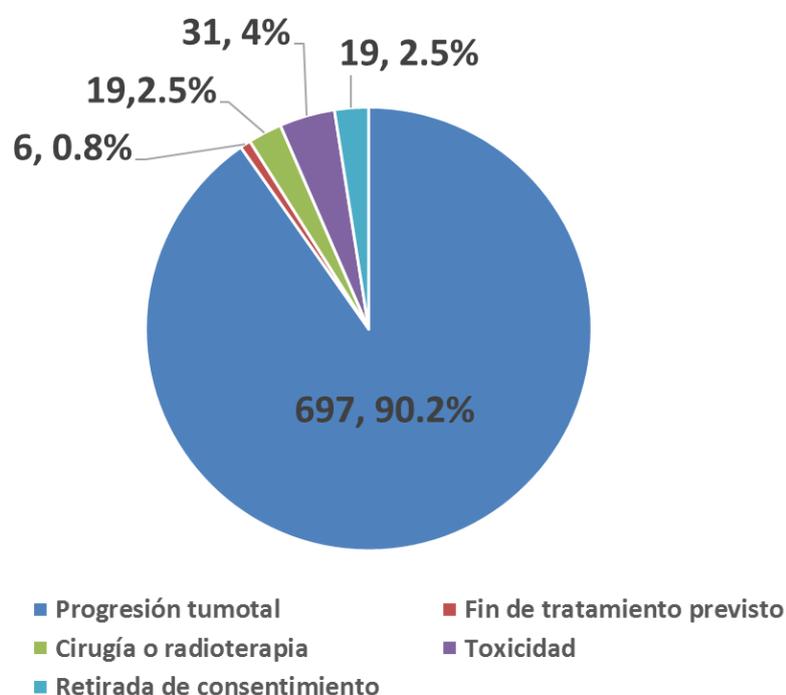


Figura 5. Motivo de discontinuación del ensayo en la población general

### 5.1.3. ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA

La mayoría de los pacientes fueron evaluables (N=738, 95.5%), De los pacientes evaluables, 359 (48.6%) tuvieron PE como mejor respuesta radiológica durante el tratamiento de ensayo, 277 (37.5%) EE, 88 (11.9%) RP y finalmente 14 (1.9%) RC. De los 102 pacientes con respuesta objetiva (RC+RP) 51 pacientes la obtuvieron con QT, 22 con IT y 29 con terapia dirigida. Por otro lado, durante la primera reevaluación, efectuada normalmente a las 6–8 semanas de haber iniciado el tratamiento, dos pacientes (0.27%) tuvieron RC, 69 (9.35%) RP, 308 (41.73%) EE y 359 (48.64%) PE.

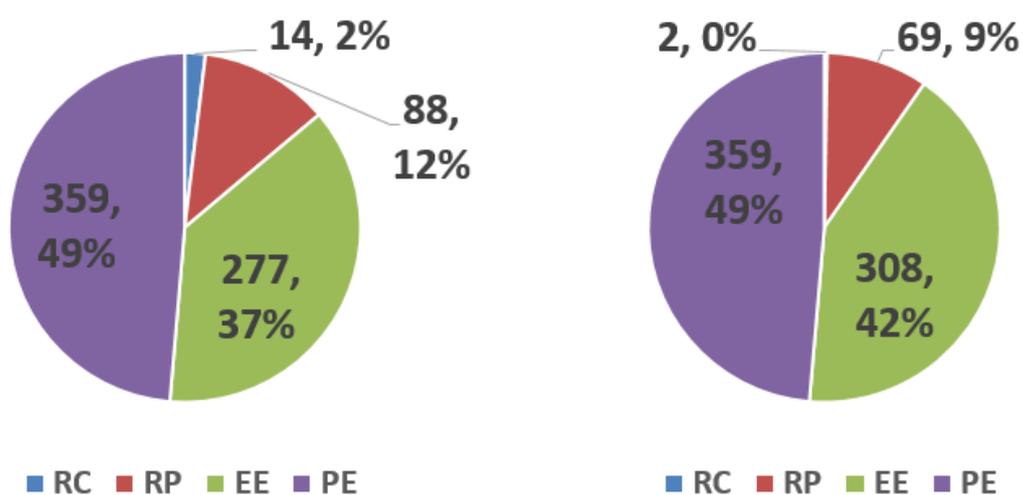


Figura 6. Mejor respuesta radiológica alcanzada durante el tratamiento de investigación (A) y la primera evaluación radiológica (B) según RECIST.

La mediana de seguimiento de la población del estudio fue de 7.6 meses. La SLP de la población general fue 2.3 meses (IC 95%,2.0–2.6) ; 2.3 meses (IC 95%,1.9–2.7) para los pacientes tratados con inmunoterapia, 2.3 meses (IC 95%, 1.7–2.9) con quimioterapia y 2.2 meses (IC 95%,1.9–2.5) con terapias dirigidas. A pesar de la similitud en cuanto a resultados de SLP, la SG mediana fue de 9.7 meses para la quimioterapia (IC 95%, 8.504–10.896), 15.8 meses (IC 95%, 8.9–22.7) para la inmunoterapia y 11.3 meses (IC95%, 9.1–13.5) para

las terapias dirigidas. Finalmente, la mediana de SG fue 8.6 meses (IC 95%, 7.7–9.6).

#### **5.1.4. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD**

Del total de la población, 264 pacientes (34.15%) presentaron toxicidades severas de grado 3-4. Un total de 137 pacientes (17.72%) tuvieron al menos una toxicidad hematológica grado 3-4. Por tipo de tratamiento, los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una tasa de toxicidad hematológica severa más alta (41.2%) que los pacientes tratados con terapias dirigidas (10%); no se identificaron toxicidades hematológicas grado 3-4 en los pacientes tratados con inmunoterapia. Un total de 48 pacientes (6.21%) tuvieron más de un episodio de toxicidad hematológica severa. La neutropenia fue la toxicidad hematológica severa más frecuente 120(15.52%), de los cuales un 17(2,20%) cursaron como neutropenia febril. 55 pacientes (7.12%) presentaron trombopenia severa y 22 (2.85%), anemia grado 3-4.

En cuanto a la toxicidad no hematológica, 223 pacientes (28.85%) desarrollaron al menos un episodio grado 3-4. La toxicidad hepática ocurrió en mayor medida (98 pacientes, 12.7%), seguido de la digestiva (37 pacientes, 4,8%), cardiovascular (19 pacientes, 2.5%), metabólica (15 pacientes, 1.9%) y ocular (11 pacientes, 1.4%). Un total de 56 pacientes (7.2%) tuvieron otras toxicidades grado 3-4 no clasificadas en las categorías anteriores, que fueron mayoritariamente síntomas constitucionales (astenia, anorexia) e infecciones. La mediana de toxicidades graves por paciente fue 1 (rango 1-5). Un total de 91 pacientes (11.8%) tuvieron 2 o más toxicidades grado 3-4 distintas.

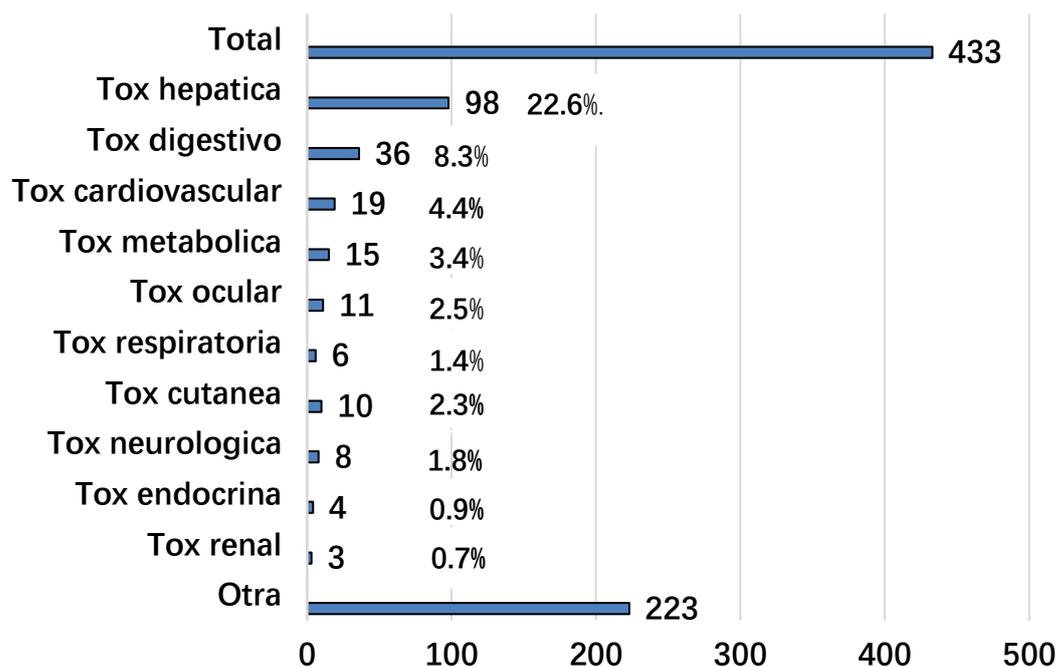


Figura 7. Toxicidad no hematológica grado 3-4 en la población general

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ANCIANA

### 5.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANCIANA

De los 773 pacientes incluidos, 260 (34%) tenían  $\geq 65$  años. De ellos, un 141 (54.2%) fueron varones y la edad media fue de 71 años. Por rango de edades, 138 pacientes (53.1%) eran mayores de 70 años, 57 pacientes (21.9%) mayores de 75 años y 15 pacientes (5.8%) excedían los 80 años.

La distribución del ECOG fue: 135 pacientes (51.9%) 0, 122 pacientes (46.9%) 1 y 3 pacientes (1.2%) 2. Los tipos tumorales más frecuentes fueron los tumores carcinoma colorrectal (28.1%), pulmón (19.2%) y mama (14.1%). Los pacientes ancianos recibieron de media 2.1 líneas previas de tratamiento, con un rango de 0 a 10. Respecto a las comorbilidades asociadas, 109 pacientes

(41.9%) presentaban HTA, 38 DM (14.6%), 22 EPOC (8.5%), 17 TVP-TEP (6.5%), 16 hipotiroidismo (6.2%), y 6 cardiopatía isquémica (2.3%).

En la población anciana, el 25% tenían enfermedad local o locorregional y el 75% metastásica. La mediana de localizaciones metastásicas fue de 1,8 con un rango de 0 a 4. Las lesiones metastásicas se encontraron predominantemente en el pulmón (46.2%), el hígado (38.1%) y adenopatías (33.1%).

### 5.2.2. TIPOS DE TERAPIAS RECIBIDAS

Respecto a la terapia de investigación recibida, 117 pacientes (45%) fueron tratados con quimioterapia, 100 pacientes (39.5%) con terapia dirigida y 43 pacientes (16.5%) con inmunoterapia (Figura 8). Un 89,6% de pacientes (N=233) recibieron un único tratamiento experimental, y el 1,4% (N=27) recibieron dos o más tratamientos.

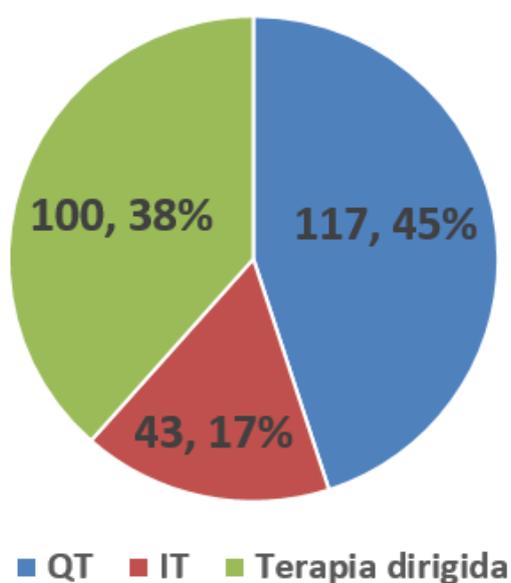


Figura 8. Frecuencia de los tipos de terapia administradas a la población anciana del estudio

### 5.2.3. ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA

De los 260 pacientes ancianos, 249 fueron evaluables (95,8%, porcentaje similar al de la población general). De ellos, la mejor respuesta radiológica fue RC en 2 pacientes (0.8%), PR en 27 (10.8%), EE en 109 (43.8%) y PE en 111 (44.6%). Los resultados de la primera evaluación radiológica en esta población fueron de RC en un paciente (0.4%), RP en 19 (7.6%), EE en 119 (47.8%) y PE en 111 (44.6%).

La evaluación de la supervivencia fue bastante similar a la población general. Así, la SLP fue de 2.3 meses (IC95%, 1.8–2.8) y la SG de 9.7 meses (IC95%, 8.1–11.3). Analizados por terapia administrada, la SLP y la SG con inmunoterapia fue de 3 meses (IC95%, 1.3–4.7), y de 9.5 meses (IC95%, 5.2–13.8), respectivamente; con quimioterapia de 2.5 meses (IC95%, 1.9–3.1) y 9.5 meses (IC95%, 7.3–11.7); y finalmente con terapia dirigida de 2.2 meses (IC95%, 1.7–2.7) y de SG 9.8 meses (IC95%, 8.1–11.3).

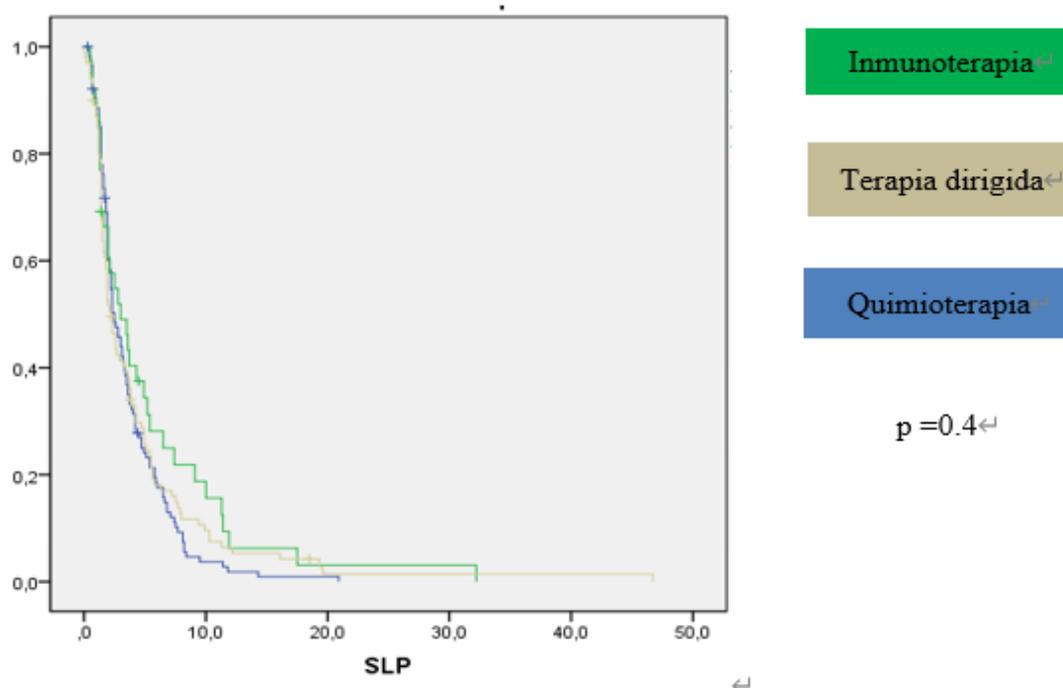


Figura 9. Supervivencia libre de progresión (SLP) por tipo de tratamiento en la población anciana.

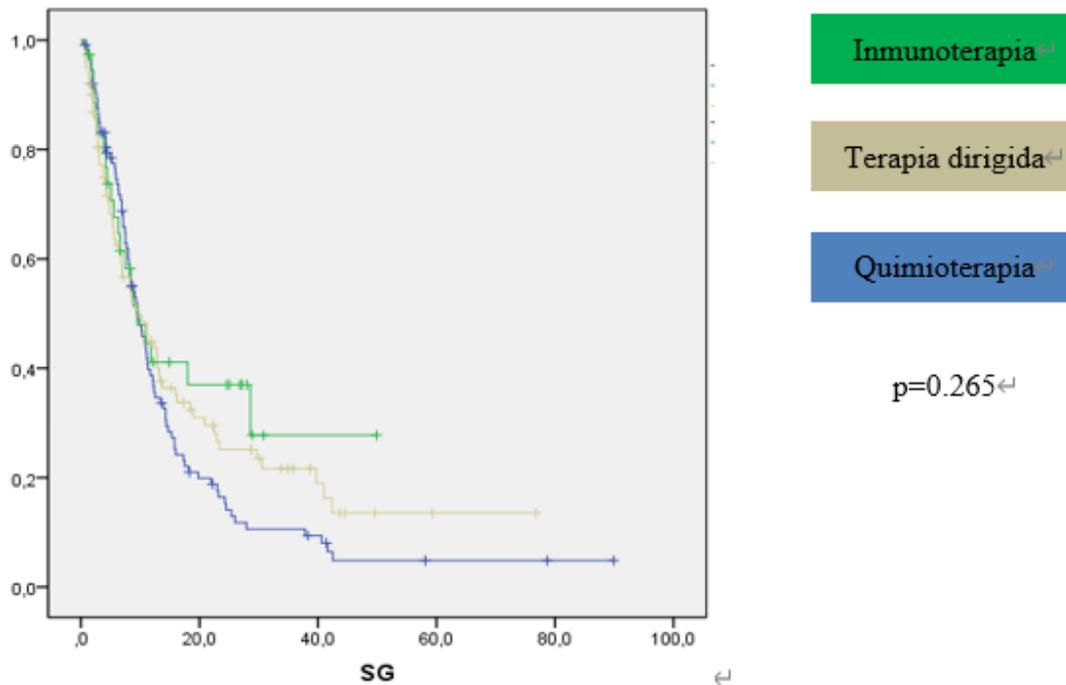


Figura 10. Supervivencia global (SG) por tipo de tratamiento en la población anciana.

#### 5.2.4. EVALUACIÓN DE TOXICIDAD EN LA POBLACIÓN ANCIANA

En esta población la aparición de toxicidades severas ocurrió en 112 pacientes (43%). De ellos, 49 pacientes (18.8%) tuvieron al menos una toxicidad hematológica y 78 pacientes (30%) toxicidad no-hematológica severas. De las primeras, la neutropenia volvió a ser la toxicidad hematológica más frecuente (15.8%) seguida de la trombopenia (5.8%) y la neutropenia febril (2.7%). En 17 pacientes (6.5%) estos eventos adversos ocurrieron en más de una ocasión.

En cuanto a la toxicidad no hematológica, 78 pacientes (30%) desarrollaron al menos un episodio grado 3-4. De las primeras, la toxicidad hepática volvió a ser la toxicidad no hematológica más frecuente (22 pacientes, 8.5%), seguida de la toxicidad digestiva (18 pacientes, 6.9%) y la toxicidad renal (6 pacientes,

2.3%). Un total de 22 pacientes (8.5%) tuvieron dos o más toxicidades grado 3-4 distintas.

### **5.3.ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA POBLACIÓN <65 AÑOS Y ≥ 65 AÑOS.**

#### **5.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Primero se analizaron las diferentes variables que pudieran identificar sesgos para la inclusión en ensayos clínicos entre ambos subgrupos.

En cuanto al género, hubo un predominio de varones en los ancianos como se puede ver en la tabla 15 ( $p=0.02$ ). En cambio, la distribución por ECOG fue similar en ambos grupos ( $p=0.2$ ).

<b>Sexo</b>	<b>≥ 65 años</b>	<b>&lt; 65 años</b>
Mujer	119 (45.8%)	281 (54.8%)
Hombre	141 (54.2%)	232 (45.2%)

Tabla 15. Diferencia de distribución de género en ambas poblaciones

La distribución de los mecanismos de acción farmacológica en los diferentes subgrupos de edad también fue similar (Figura 11). Los pacientes  $\geq 65$  años fueron incluidos en un porcentaje similar en ensayos clínicos con quimioterapias o terapias dirigidas seguido de inmunoterapias en último lugar a los menores de 65 años ( $p=0.53$ ).

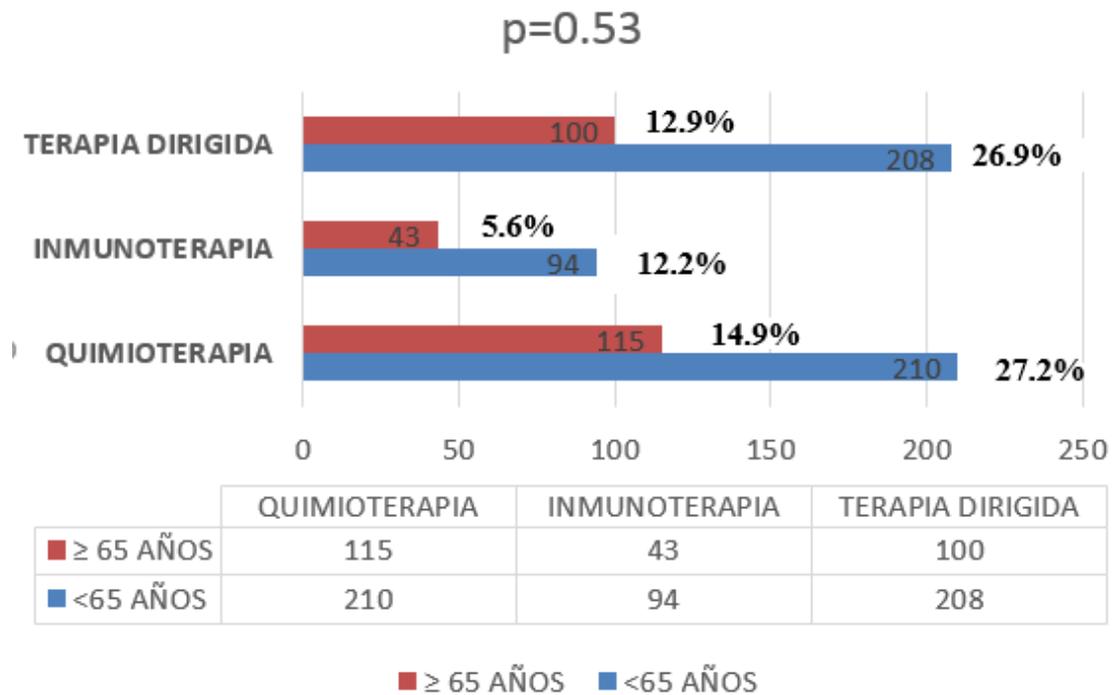


Figura 11. La distribución de los mecanismos de acción farmacológica en los diferentes subgrupos de edad.

Respecto al número de líneas recibidas previamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $p=0.34$ ). En la población anciana, un 65.9% habían recibido dos o menos líneas de tratamiento y el 34.1% más de dos líneas previas. Por el contrario, en los menores de 65 años, un 62.37% habían recibido dos o menos líneas de tratamiento y un 37.62% más de tres líneas (Tabla 16).

Líneas previas recibidos	≥ 65 años	< 65 años
Dos o menos	170 (65.9%)	320 (62.4%)
Más de dos líneas	88 (34.1%)	193 (37.6%)

Tabla 16. Distribución del número de líneas previas por edad.

Se estudiaron otras variables que podrían impactar en efectividad o tolerancia como la afectación hepática y el Índice de masa corporal (IMC). De nuevo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su distribución

(IMC  $p=0.12$ ; M1 hepáticas  $p=0.13$ ). En cambio, sí se encontraron diferencias en cuanto a la carga de enfermedad tumoral, medido como número de órganos afectados por metástasis. En los pacientes menores de 65 años, un 22.8% de la población tenía lesiones en más de dos órganos, comparado con el 14.6% en los ancianos ( $p=0.01$ ).

Número de metástasis	$\geq 65$ años	$< 65$ años
Dos o menos	222 (85.4%)	396 (77.2%)
Más de dos	38 (14.6%)	117 (22.8%)

Tabla 17. Distribución de números de sitios metastásicos en función de la edad.

Las diferencias más significativas entre los  $\geq 65$  años y los  $< 65$  años se encontraron en las comorbilidades, específicamente en la HTA (42,3% vs 12,1%,  $p < 0.001$ ), la DM (14.6% vs 4.7%,  $p < 0.001$ ), el hipotiroidismo (7.1% vs 3.2%,  $p=0.02$ ), la TVP (6.9% vs 3.7%,  $p= 0.048$ ) y la EPOC (8.5% vs 2.7%,  $p < 0.001$ ). En cambio, no se encontraron diferencias en cuanto a la cardiopatía isquémica ( $p=0.23$ ).

Finalmente se estudió la distribución de alteraciones analíticas basales en ambas poblaciones. De todas las variables descritas anteriormente, solo en la albúmina, ALT, creatinina, LDH y el calcio se encontraron diferencias. La hipoalbuminemia fue más frecuente en pacientes ancianos (21.3% vs 11.4%,  $p < 0.001$ ), como también ocurrió en el caso del aumento de creatinina por encima de la normalidad (12% vs 4.5%,  $p < 0.001$ ) y la hipocalcemia (10% vs 4%,  $p= 0.002$ ). Sin embargo, el aumento de la LDH y ALT ocurrió más frecuentemente en los menores de 65 años (LDH=26.1% vs 16%,  $p=0.002$ ; ALT= 19.8% vs 8.5%,  $p < 0.001$ ).

### **5.3.2. COMPARACIÓN DE LA TOXICIDAD POR SUBGRUPOS**

Un 20.1% de la población general presentó toxicidad hematológica severa. Por subgrupos, esto representó un 18.8% de los  $\geq 65$  años y un 20.7% de los  $< 65$  años, sin diferencias significativas entre ellos ( $p=0.5$ ). Esto fundamentalmente se debe a que no existieron diferencias en cuanto al desarrollo de anemia (3%  $\geq 65$  versus 2.7%  $< 65$  años,  $p=0.78$ ). Sin embargo, los pacientes jóvenes desarrollaron mayor neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril. Un 5% (13 pacientes) en el grupo anciano versus el 20.9% (107 pacientes) en jóvenes tuvieron neutropenia ( $p < 0.001$ ). Se observó trombocitopenia severa G3-5 en un 3.8% de ancianos (10 pacientes) versus 8.8% de jóvenes (45 pacientes) ( $p=0.01$ ). Finalmente, un paciente anciano tuvo neutropenia febril en comparación con 16 jóvenes (3.1%) ( $p=0.01$ ).

Por otro lado, un 31.8% de la cohorte experimentó toxicidad no hematológica severa. De ellos, un 30.2% ocurrió en la población  $\geq 65$  años y un 32.7% en los  $< 65$  años. De nuevo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.4$ ), por lo que la tolerabilidad fue similar en ambos subgrupos. De hecho, tampoco se hallaron diferencias en cuanto al motivo de salida del ensayo clínico en las dos poblaciones ( $p=0.78$ ).

### **5.3.3. COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS**

Se estudió el potencial impacto de la edad en cuanto a tasa de respuesta y supervivencia, no encontrando diferencias en ninguno de ellos. Un 12.4% de los pacientes  $\geq 65$  años obtuvo respuestas objetivas (RO, medido como la suma de las RC y RP), en comparación con un 15% en los  $< 65$  años ( $p=0.41$ ). Tampoco se observaron diferencias en la SLP (Figura 12) (2,3 meses vs 2.2 meses,  $p=0.7$ ), ni en la SG (9.7 meses vs 11.5 meses,  $p=0.1$ ) (Figura 13).

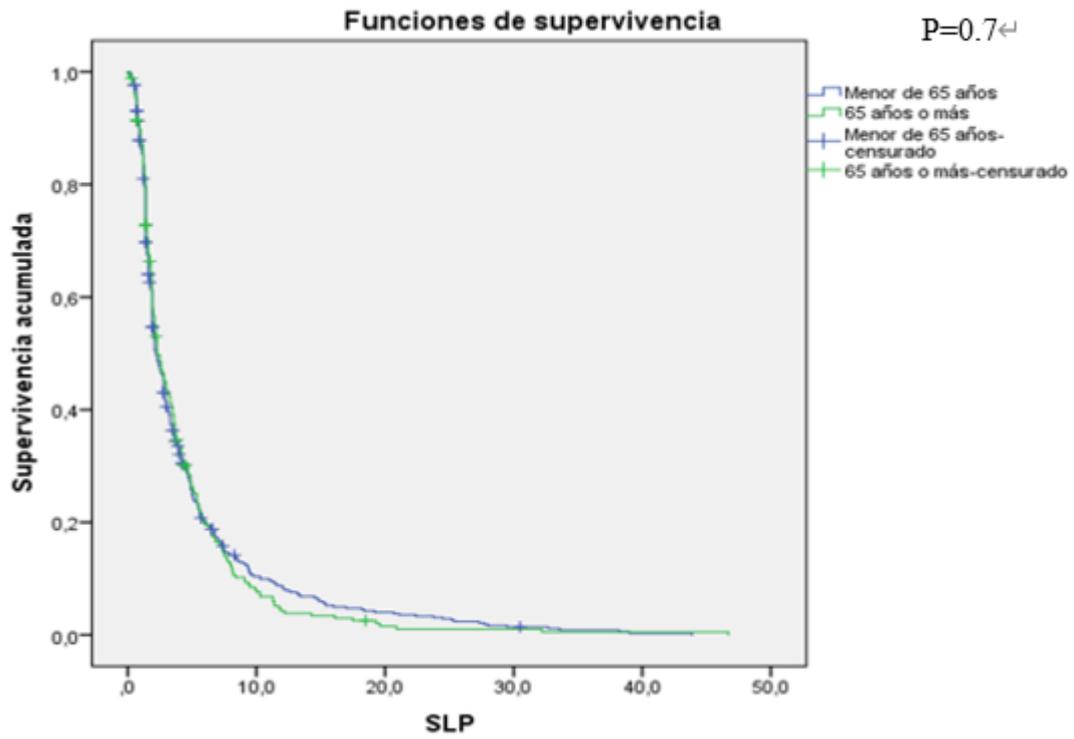


Figura 12. Comparación de supervivencia libre de progresión (SLP) en los dos grupos de edad

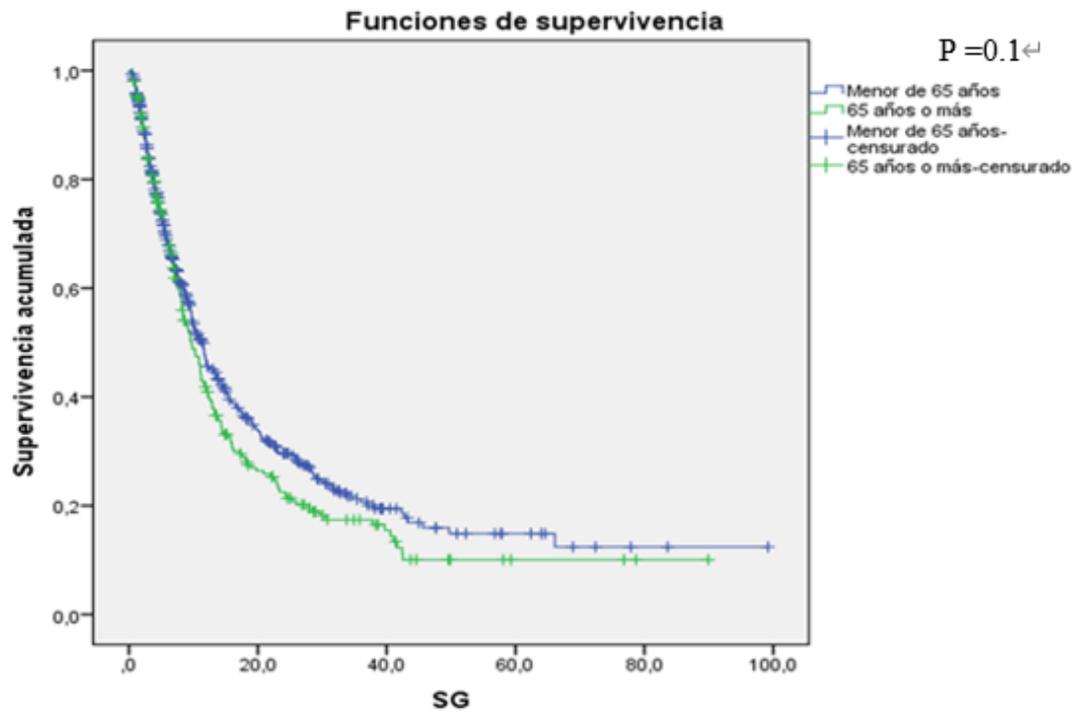


Figura 13. Comparación de la supervivencia global (SG) en los dos grupos de edad.

## 6. DISCUSIÓN

En esta tesis hemos analizado retrospectivamente una cohorte de 773 pacientes oncológicos incluidos en ensayos clínicos fase I de la Unidad START-CIOCC entre 2008 y 2016, con el fin de determinar si existen diferencias significativas en cuanto al perfil de tolerancia o efectividad de estos tratamientos entre la población anciana, definida como aquellos pacientes  $\geq 65$  años, y el resto de la población. El análisis descriptivo de los datos globales refleja una población con una media de 58.7 años, con buen estado general (PS 0-1 98%) y mayor frecuencia de tumores digestivos y torácicos (49%). La SG mediana de la cohorte completa fue de 10.7 meses (IC95%, 9.747–11.653 meses), existiendo algunas diferencias por subgrupos en cuanto al tipo de tratamiento recibido (15.8 meses para el grupo de inmunoterapia vs 11.3 meses con terapias dirigidas y 9.7 meses para el de quimioterapia). En cambio, la SLP mediana fue de 2.3 meses (IC95%: 2.029–2.571), sin existir cambios significativos entre subgrupos. En cuanto a la mejor respuesta radiológica obtenida durante el tratamiento de investigación, la mayor parte de los pacientes (48.64%) presentaron progresión de enfermedad, seguido de enfermedad estable (37.53%) y respuesta parcial o completa (13.8%).

De la población general, 260 (34%) pacientes tenían  $\geq 65$  años. En la cohorte de pacientes ancianos, comparado con la población general, hubo un predominio de varones (54.2% vs 45.8%,  $p=0.018$ ), pero no se encontraron diferencias significativas en otras variables como el ECOG ( $p=0.203$ ), el tipo de tratamiento administrado ( $p=0.625$ ), el número de líneas de tratamiento previas ( $p=0.339$ ), la afectación metastásica hepática ( $p=0.13$ ) o el IMC ( $p=0.118$ ); las pocas diferencias observadas entre los dos grupos permiten el análisis propuesto en esta tesis. Aún y así, como se esperaba, la población  $\geq 65$  años presentó una mayor tasa de comorbilidades en comparación con el

resto de la población general: HTA (42.3% vs 12.1%  $p=0.000$ ), DM (14.6% vs 4.7%,  $p=0.000$ ), hipotiroidismo (7.1 vs 3.2%,  $p=0.017$ ), historia previa de trombosis (6.9% vs 3.7%,  $p=0.048$ ) y EPOC (8.5% vs 2.7%,  $p=0.000$ ). Únicamente en el caso de la cardiopatía isquémica no se encontraron diferencias entre ambos grupos ( $p=0.231$ ). Respecto a los parámetros analíticos, la hipoalbuminemia (21.3% vs 11.4%,  $p=0.000$ ), aumento de creatinina (12% vs 4.5%,  $p=0.000$ ) y la hipocalcemia (10% vs 4%,  $p=0.002$ ) fueron más frecuentes en ancianos.

La evaluación de la tolerabilidad farmacológica demostró que los pacientes  $\geq 65$  años no mostraron más eventos adversos que el resto de la población. Un 18.8% de los ancianos desarrolló alguna toxicidad hematológica severa vs al 20.7% en los  $< 65$  años ( $p=0.5$ ). De forma similar, un 30.2% de los  $\geq 65$  años sufrieron alguna toxicidad no hematológica severa vs al 32.7% de los  $< 65$  años ( $p=0.4$ ). La edad tampoco impactó en cuanto a supervivencia o respuesta radiológica a los tratamientos de investigación: la tasa de respuestas objetivas fue del 12.4% para los  $\geq 65$  años y del 15% para los  $< 65$  años ( $p=0.407$ ), mientras que la SLP fue de 2.3 meses vs 2.2 meses ( $p=0.7$ ), y la SG 9.7 meses vs 11.5 meses ( $p=0.1$ ), respectivamente.

Este estudio es el primero en comparar de forma sistemática las comorbilidades, toxicidades y supervivencias de los pacientes ancianos incluidos en ensayos clínicos fase I. Entre los puntos fuertes de este estudio se incluyen el elevado número de pacientes estudiados (773 pacientes de los cuales un tercio tenía  $\geq 65$  años) y los diferentes tipos de tratamiento estudiados (quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia). Aunque en esta serie la tasa de comorbilidades es mayor en la población anciana en comparación con la general, esto no parece impactar en supervivencia o toxicidad cuando éstas están tratadas y son estables.

A pesar de suponer el grupo de edad con mayor incidencia de cáncer, la población  $\geq 65$  años se ha visto infrarrepresentada de forma sistemática en ensayos clínicos, principalmente debido a barreras socio-económicas, la percepción de los propios clínicos o la inseguridad de los familiares ante la posible fragilidad de esta población<sup>79,99</sup>. De hecho, algunos estudios indican una mayor tasa de toxicidad con el uso de citotóxicos en los ancianos, que justificarían las reticencias para su inclusión en ensayos clínicos<sup>100,101,102</sup>. Sin embargo, con la introducción de nuevas líneas de investigación basadas en terapias dirigidas, inmunoterapias o incluso nuevas quimioterapias con mejor perfil de tolerabilidad, este escenario ha evolucionado significativamente<sup>103</sup>. Con estos nuevos tratamientos, no hay evidencias científicas que demuestren una mayor toxicidad en la población anciana <sup>104</sup>. De hecho, como hemos visto en esta tesis, el beneficio obtenido con estos nuevos tratamientos en personas mayores puede ser similar al del resto de la población. En esta sociedad en la que la población es cada vez más anciana, los criterios de inclusión a ensayos clínicos deberían incorporar escalas geriátricas basadas en factores que indiquen la edad funcional (más que la edad cronológica) <sup>105,106</sup>.

Nuestros resultados van en consonancia con otros artículos publicadas. En 2017, el MD Anderson de Texas<sup>107</sup> reportó el análisis de una serie de 347 pacientes mayores de 65 años tratados mayoritariamente con terapias dirigidas. En él, la tasa de toxicidad severa fue del 26%, fundamentalmente toxicidad hematológica, mientras que, en nuestro análisis, la toxicidad severa fue del 43%, mayoritariamente no hematológica (30%). Estas discrepancias obedecen posiblemente a los diferentes tipos de tratamientos interseries, ya que en nuestra muestra un 45% de los pacientes recibieron tratamientos basados en quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva y la SG fue similar entre los dos estudios: tasa de respuesta objetiva del 18% y SG de 8.8 meses en el análisis del MD Anderson vs 12.4% y 9.7 meses en nuestro análisis. En este ensayo, además, se han identificado cuatro parámetros asociados a un

menor beneficio: enfermedad hepática, ECOG-PS, radioterapia previa y haber recibido más de cinco líneas de tratamiento previos. En otro análisis retrospectivo, en este caso del Royal Marsden Hospital de Sutton<sup>108</sup>, se analizaron 212 pacientes (31% mayores de 65 años) incluidos en ensayos clínicos fase I tratados con terapias dirigidas, quimioterapias o combinaciones de ellos. La población anciana presentó mejor SG en comparación con los más jóvenes, aunque se podría explicar por la agresividad de los tumores de los pacientes más jóvenes. En este análisis, la toxicidad tampoco se asoció a la edad de los pacientes de forma significativa.

Desde el punto de vista de las terapias convencionales, la individualización del paciente basándose en comorbilidades, edad funcional, tipo de enfermedad oncológica y tipo de terapia requerida es fundamental para un correcto abordaje del paciente. Probablemente, los ancianos con buen ECOG-PS se beneficien de los tratamientos basados en quimioterapia cuando ésta se asocia a un tratamiento de soporte adecuado. Sin embargo, existen algunas discrepancias en la literatura reportada hasta el momento. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo publicado en 1992 que englobaba cinco ensayos clínicos con 130 pacientes con cáncer de mama metastásico, no hubo diferencias significativas entre los pacientes  $\geq 70$  años y los menores de 70 años en cuanto a las tasas de respuesta, el tiempo de progresión y los efectos adversos<sup>109</sup>. Por el contrario, otro estudio retrospectivo más reciente, que incluyó 6487 mujeres candidatas a tratamiento adyuvante por cáncer de mama, demostró que la mortalidad asociada al tratamiento fue mayor en el grupo de ancianas; la supervivencia libre de enfermedad fue similar entre los dos grupos<sup>110,111</sup>. Otros estudios sugieren que ancianos y no ancianos tienen un perfil de tolerabilidad a la quimioterapia similar, salvo por algunas excepciones. Por ejemplo, en varios artículos<sup>112,113</sup> del ECOG se sugiere que los ancianos presentan una mayor frecuencia de toxicidad cardíaca, digestiva y neurotoxicidad que el resto de la población. También se ha observado que los

ancianos presentan toxicidad hematológica de mayor severidad. Hay que tener en cuenta que estos estudios están basados en esquemas de quimioterapia que en muchas ocasiones se encuentran ya obsoletos y por tanto no son extrapolables a la práctica clínica actual<sup>114</sup>.

Por otro lado, los estudios más recientes basados en inmunoterapias recogen una toxicidad similar entre la población anciana y el resto <sup>115,116</sup>. En cambio, existen algunas discrepancias en cuanto a efectividad. Así, por ejemplo, en un ensayo fase III en comparación con el tratamiento estable, nivolumab en cáncer de cabeza y cuello no pudo confirmar una mejoría de la SG en la población comprendida entre los 65 y los 70 años (HR=0.93, 0.56-1.54). Contrariamente, en otro ensayo clínico<sup>117</sup> en cáncer de vejiga de segunda línea con pembrolizumab, el riesgo de muerte fue similar en ambos grupos (HR=0.73, 0.56-0.94 vs HR=0.75, 0.53-1.05). Los resultados con terapias dirigidas van en la misma dirección. En un estudio retrospectivo italiano que evaluaba el perfil de toxicidad de diversos tratamientos en la población anciana identificó un 20% de toxicidad grave no hematológica y sólo un 2% de toxicidad hematológica<sup>118</sup>. Sin embargo, en otros ensayos se ha identificado una tasa de toxicidades mayor en la población anciana. Por ejemplo, en un estudio con vemurafenib la población mayor de 65 años presentó toxicidad severa en el 59% de los casos vs 43% en la población general<sup>119</sup>. De forma similar, en un ensayo fase III con erlotinib para cáncer de pulmón no microcítico en segunda o tercera línea, los pacientes mayores de 70 años presentaron una tasa de toxicidad grave del 35% vs el 18% en personas más jóvenes ( $p < 0.001$ ), aunque el beneficio en supervivencia y tasa de respuesta fue similar<sup>120</sup>. El beneficio en supervivencia se ha confirmado con otros tipos de terapias dirigidas como sunitinib para primera línea de cáncer renal metastásico, en el que no existieron diferencias para SLP (9.9 meses vs 11 meses para pacientes ancianos y jóvenes, respectivamente), ni SG (23.6 meses vs 25.6 meses para pacientes ancianos y jóvenes, respectivamente)<sup>121</sup>.

En resumen, aunque existen discordancias en la literatura sobre el efecto de los ensayos clínicos oncológicos en la población anciana, podría ser que éstos obtuvieran el mismo balance beneficio/riesgo que el resto de la población. El enfoque, por tanto, debe realizarse de manera individualizada. Para ello existen diferentes grupos corporativos, como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que intentan estandarizar el algoritmo de cuidados y manejo del paciente oncológico anciano, incluyendo guías terapéuticas específicas<sup>122</sup>. La toma de decisiones en pacientes mayores debe estar centrado en torno a la evaluación del impacto del cáncer y sus síntomas asociados en relación a la esperanza de vida y la calidad de vida del paciente. Asimismo, la NCCN advierte que los pacientes mayores pueden requerir una mayor vigilancia y monitorización de efectos adversos derivados<sup>107</sup>.

En resumen, los resultados de esta tesis indican que, en las personas mayores de 65 años, los tratamientos de investigación en fase I son tolerados de manera adecuada y aportan un beneficio similar al observado en la población global. Sin embargo, este estudio cuenta con algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo de población heterogénea en cuanto a diferentes tipos de tumores primarios y terapias administradas. Además, por la propia biología intrínseca del tumor, la distribución de estos tipos tumorales es diferente entre los subgrupos de edad; por ejemplo, los mayores de 65 años tienen una mayor incidencia de cáncer de próstata. También, como se ha comentado con anterioridad, los diferentes tipos de tratamientos oncológicos, aunque se encontraron bien balanceados entre la población anciana y global ( $p=0.625$ ), tienen perfiles tóxicos y de respuesta diferentes entre sí y pueden condicionar nuestros resultados. Otro potencial sesgo es la estricta selección de pacientes inherente a los ensayos clínicos fase I, los restrictivos criterios en cuanto a funcionalidad orgánica y características de la enfermedad dan lugar a la homogenización de los pacientes incluidos en esta tesis y podría no representar de forma adecuada al grueso de la población anciana. Finalmente,

es posible que los resultados presentados puedan no ser completamente extrapolables a otras culturas y sociedades con otros sistemas sanitarios y soportes familiares.

Actualmente, dos de cada tres pacientes oncológicos tienen más de 65 años, pero sólo un tercio de los pacientes incluidos en ensayos clínicos tienen más de dicha edad<sup>123,124</sup>. Los ensayos clínicos deberían reflejar la realidad de la población a tratar; se necesitan cambios significativos con urgencia para promover y facilitar la participación de pacientes ancianos en ensayos clínicos de oncología. El diseño de los ensayos debería considerar el abordaje específico de los pacientes mayores o con comorbilidades, que permitan la evaluación de subgrupos que alcancen significatividad estadística. Disponer de datos adecuados sobre la tolerancia y respuesta de los pacientes ancianos a las nuevas terapias desde fases tempranas permitirá una mejor evaluación de estos pacientes y conocimiento de los nuevos fármacos en investigación.

## 7. CONCLUSIONES

- ◆ En esta tesis se evalúa una cohorte retrospectiva de 773 pacientes tratados en la Unidad de Ensayos Clínicos Fase I START-CIOCC entre 2008 y 2016. La SG de la población general fue de 10.7 meses y la SLP de 2.3 meses. En esta cohorte un 1.90% de pacientes alcanzaron RC y 11.92% RP como mejor respuesta. De ellos, 17.26% fue tratado con inmunoterapia, 42.82% quimioterapia y 39.92% terapias dirigidas.
- ◆ El 34% de la población (260 pacientes) tenían  $\geq 65$  años y presentaba unas características basales ECOG, tipo de tratamiento administrado, número de líneas de tratamiento previas, afectación hepática o IMC – sin diferencias significativas con el resto de la población, asegurando unos grupos altamente homogéneos para los subsiguientes estudios.
- ◆ La población  $\geq 65$  años presentó una mayor tasa de comorbilidades: HTA (42.3% vs 12.1%,  $p=0.000$ ), DM (14.6% vs 4.7%,  $p=0.000$ ), hipotiroidismo (7.1 vs 3.2%,  $p=0.017$ ), historia previa de trombosis (6.9% vs 3.7%,  $p=0.048$ ) y EPOC (8.5% vs 2.7%,  $p=0.000$ ).
- ◆ Analíticamente, la población anciana presentó mayor hipoalbuminemia (21.3% vs 11.4%,  $p=0.000$ ), aumento de creatinina (12% vs 4.5%,  $p=0.000$ ) e hipocalcemia (10% vs 4%,  $p=0.002$ ).
- ◆ La tolerancia a los ensayos clínicos no se vió afectada por la edad de los participantes. La tasa de toxicidad hematológica y no hematológica fue similar entre los dos grupos ( $p=0.5$  y  $p=0.4$ , respectivamente).
- ◆ Ni la supervivencia ni la respuesta a los tratamientos de investigación no se vio afectada por la edad de los pacientes. La tasa de respuestas objetivas fue de 12.4% para los mayores de 65 años y del 15% para los más jóvenes ( $p=0.407$ ), la SLP de 2.3 meses vs 2.2 meses ( $p=0.7$ ), y la SG 9.7 meses vs 11.5 meses ( $p=0.1$ ), respectivamente.
- ◆ La actividad antitumoral y toxicidad severa en pacientes ancianos es similar al del resto de la población y por tanto justifica su inclusión dentro

de ensayos clínicos fase I está justificada.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

<sup>1</sup> De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. [último acceso el 11/01/2020]

<sup>3</sup> Francisco Abad Santos. ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. ISBN: 978-84-697-3116-1

<sup>4</sup> Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2018 Oct 23. doi: 10.1002/ijc.31937. PubMed PMID: 30350310.

<sup>5</sup> Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, Alemán A, Rojas D, Sabater C, Chico M, Jiménez R, López de Munain A, de Castro V, Sánchez MJ, Perucha J, Sánchez-Contador C, Galceran J, Ardanaz E, Larrañaga N. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer(REDECAN).* 2019.

<sup>6</sup> Clèries R et al. Contribution of changes in demography and in the risk factors to the predicted pattern of cancer mortality among Spanish women by 2022. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb;40:113-8. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.002. Epub 2015 Dec 18. PubMed PMID: 26707236.

<sup>7</sup> Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>.

<sup>8</sup> Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27

sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 1;132(5):1133-45.

<sup>9</sup> Venook, A. P. *et al.* CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pacientes) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology* **32**, LBA3-LBA3, doi:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.lba3 (2014).

<sup>10</sup> Goldberg, R. M., Wei, L. & Fernandez, S. The Evolution of Clinical Trials in Oncology: Defining Who Benefits from New Drugs Using Innovative Study Designs. *Oncologist* **22**, 1015-1019, doi:10.1634/theoncologist.2017-0153 (2017).

<sup>11</sup> Karlberg J, Speers M. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Karlberg, Johan Petter Einar. 2010. –

<sup>12</sup> Pérez Ruiz et al. Importancia de la farmacoeconomía en los ensayos clínicos con productos biotecnológicos. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 43 (1), 120-136, 2014.

<sup>13</sup> Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Publica* 2009; 83(1):59-70. –

<sup>14</sup> Amat Díaz M, Poveda Andrés JL, Carrera-Hueso FJ. Aplicación de la farmacoeconomía en la gestión clínica. *Farm Hosp* 2011;35 (Supl 2):S18-24.

<sup>15</sup> Idoate, A., & Idoipe, A. 2.4. Investigación y ensayos clínicos. *FARMACIA HOSPITALARIA*. p325-262.

<sup>16</sup> López Bastida J et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a lastecnologíassanitarias. *Gac Sanit*. 2009. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011.

<sup>17</sup> Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120(6):227-35.

<sup>18</sup> Cabieses B, Espinoza MA. La investigación traslacional y su aporte para la

toma de decisiones en políticas de salud. Rev. Perú. med. exp. salud pública [online]. 2011, vol.28, n.2 [citado 2016-10-24], pp. 288-297.

<sup>19</sup> Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition.

<sup>20</sup> Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2001;85(11):1634-9

<sup>21</sup> Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082)

<sup>22</sup> World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2017. Available from: <https://pdf-it.dev.acw.website/please-and-thank-you?url=https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-humansubjects/&pdfName=wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.

<sup>23</sup> The Doctor's Trial: The Medical Case of the Subsequent Nuremberg Proceedings. United States Holocaust Memorial Museum Online Exhibitions. Retrieved 13 February 2019.

<sup>24</sup> [The drug development process](#)". US Food and Drug Administration. 4 January 2018. Retrieved 17 August 2020.

<sup>25</sup> Types and phases of clinical trials". American Cancer Society. 18 August 2020. Retrieved 15 September 2020.

<sup>26</sup> DeMets D, Friedman L, Furberg C (2010). Fundamentals of Clinical Trials (4th ed.). Springer. ISBN 978-1-4419-1585-6.

<sup>27</sup> "Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics: Guidance for Industry"

(PDF). U.S. Food and Drug Administration. 1 November 2019. Retrieved 3 April 2020.

<sup>28</sup> Norfleet E, Gad SC (2009). "Phase I Clinical Trials". In Gad SC (ed.). *Clinical Trials Handbook*. p. 247. ISBN 978-0-470-46635-3.

<sup>29</sup> Shen, J. *et al.* Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. *Clin Transl Sci* **12**, 6-19, doi:10.1111/cts.12582 (2019).

<sup>30</sup> Weber JS, Levit LA, Adamson PC, Bruinoge S, Burris HA 4th, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *J Clin Oncol* 2015;33(3):278-84

<sup>31</sup> Shamoo AE (2008). "The myth of equipoise in phase 1 clinical trials". *Medscape Journal of Medicine*. 10 (11): 254. PMC 2605120. PMID 19099004.(registration required)

<sup>32</sup> Weber, J. S. *et al.* American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 278-284, doi:10.1200/JCO.2014.58.2635 (2015).

<sup>33</sup> Le Tourneau, C., Lee, J. J. & Siu, L. L. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute* **101**, 708-720, doi:10.1093/jnci/djp079 (2009).

<sup>34</sup> Le Tourneau C, Razak AR, Gan HK, et al. Heterogeneity in the definition of dose-limiting toxicity in phase I cancer clinical trials of molecularly targeted agents: a review of the literature. *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1468-1475.

<sup>35</sup> Paoletti X, Le Tourneau C, Verweij J, et al. Defining dose-limiting toxicity for phase 1 trials of molecularly targeted agents: results of a DLT-TARGETT international survey. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2050-2056.

<sup>36</sup> Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6. PMID: 12903007.

<sup>37</sup> Craft, B. S. et al. The changing face of phase 1 cancer clinical trials: new challenges in study requirements. *Cancer* 115, 1592-1597, doi:10.1002/cncr.24171 (2009).

<sup>38</sup> Agoram, B. M. Use of pharmacokinetic/ pharmacodynamic modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics. *Br J Clin Pharmacol* 67, 153-160, doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03297.x (2009).

<sup>39</sup> Voskoboynik, M. & Arkenau, H.-T. Challenges of patient selection for phase I oncology trials. *Drug Discovery and Development: From Molecules to Medicine*, 65 (2015).

<sup>40</sup> Van Norman GA (June 2019). "Phase II trials in drug development and adaptive trial design". *JACC. Basic to Translational Science*. 4 (3): 428–437.

<sup>41</sup> Ordoñez JM, Comas JM, Erustes M, Solergasto R. Estudios adaptativos: diseños BASKET y UMBRELLA en oncología (I). *ICB Digital*, 2018. Disponible en: <http://www.se-fc.org/in-dex.php/icb-digital/numero-actual/637-articulo-estudios-adaptativos-disenos-basket-y-umbrella-en-oncologia-i> (con acceso: 4-8-2018).

<sup>42</sup> Menis J, Hasan B, Besse B. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response. *Eur Respir Rev* 2014;23:367-78.

<sup>43</sup> Dancey JE, Dodd LE, Ford R, et al. (2009). "Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials". *Eur. J. Cancer*. 45 (2): 281–9. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.042. PMID 19097775

- <sup>44</sup> Booth, Christopher M.; Eisenhauer, Elizabeth A. (2012). "Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable?". *Journal of Clinical Oncology*. 30 (10): 1030–1033. doi:10.1200/JCO.2011.38.7571.
- <sup>45</sup> Cook, N., Hansen, A. R., Siu, L. L. & Abdul Razak, A. R. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Molecular Oncology* 9, 997-1007, doi:10.1016/j.molonc.2014.07.025 (2015).
- <sup>46</sup> Wang H, Tighiouart M, Huang SC, Berel D, Cook-Wiens G, Bresee C, Li Q, Rogatko A. The Integrated Web Portal for Escalation with Overdose Control (EWOC). *Open Med Inform J*. 2013 May 31;7:18-23. doi: 10.2174/1874431120130427001. PMID: 23847696; PMCID: PMC3706802.
- <sup>47</sup> Storer, B.E., 1989. Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*, 925-937.
- <sup>48</sup> Le Tourneau, C., Gan, H.K., Razak, A.R., Paoletti, X., 2012. Efficiency of new dose escalation designs in dose-finding phase I trials of molecularly targeted agents. *PLoS One* 7, e51039.
- <sup>49</sup> Parulekar, W.R., Eisenhauer, E.A., 2004. Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 96, 990-997
- <sup>50</sup> Cook, Natalie, Hansen, Aaron R., Siu, Lillian L., Abdul Razak, Albiruni R., (2015), Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety, *Molecular Oncology*, 9, doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.025.
- <sup>51</sup> Galende, Ines. (2006). *Guías operativas para los CEIC: Evaluación de ensayos clínicos* (2006).
- <sup>52</sup> Babb, J., Rogatko, A., Zacks, S., 1998. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat. Med.* 17, 1103-1120.

- <sup>53</sup> Cheung, Y.K., Chappell, R., 2000. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics* 56, 1177-1182.
- <sup>54</sup> O'Quigley, J., Pepe, M., Fisher, L., 1990. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics*, 33-48.
- <sup>55</sup> National Institute of Clinical Excellence, Principles of Best Practice in Clinical Audit. London: NICE, 2002. (ISBN 1-85775-976-1)
- <sup>56</sup> Jones T., Cawthorn S.; What is Clinical Audit?. Evidence Based Medicine, Hayward Medical Communications, 2002
- <sup>57</sup> Local clinical audit: handbook for physicians" (PDF). Aug 2010. Archived from the original (PDF) on 2012. Retrieved 17 Apr 2014.
- <sup>58</sup> Principles of Best Practice in Clinical Audit 2002. Archived from the original (PDF) on 2012. Retrieved Aug 2010
- <sup>59</sup> Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2692-2696.
- <sup>60</sup> Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer* 1995;75(10):2613-22.
- <sup>61</sup> Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001;85(11):1634-9
- <sup>62</sup> Maestu I, Pastor M, Gómez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, et al. Pretreatment

prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997;8(6):547-53

<sup>63</sup> Abrey LE, Correa DD. Treatment-related neurotoxicity. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Aug;19(4):729-38, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2005.05.010. PMID: 16083833.

<sup>64</sup> Omuro AM, Abrey LE. Brain metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 May;4(3):205-10. doi: 10.1007/s11910-004-0040-6. PMID: 15102346.

<sup>65</sup> Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections Guidance for Industry.

<sup>66</sup> Weber JS, Levit LA, Adamson PC, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1;37(4):353]. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):278-284. doi:10.1200/JCO.2014.58.2635

<sup>67</sup> Roberts TG Jr, Goulart BH, Squitieri L, Stallings SC, Halpern EF, et al. Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase 1 clinical trials. *JAMA* 2004;292(17):2130-40

<sup>68</sup> Zhao, C.J.; Li, S.; Liu, Q. Meta-analysis of molecular targeted agents in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: Does the age matter? *J. Cancer Res. Ther.* 2018, 14, S79–S84. [CrossRef] [PubMed]

<sup>69</sup> Arciero, V.S.; Cheng, S.; Mason, R.; McDonald, E.; Saluja, R.; Chan, K.K.W. Do older and younger patients derive similar survival benefits from novel oncology drugs? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018. [CrossRef] [PubMed]

<sup>70</sup> World Health Organisation (WHO). Health Statistics and Health Information Systems. Definition of an Older or Elderly Person. Available online: <https://www.scribd.com/document/190077600/WHO-Definition-of-an-Older-or-Elderly-Person> (accessed on 12 June 2018).

<sup>71</sup> Gorman, M. Development and the rights of older people. In *The Ageing and Development Report: Poverty, Independence and the World's Older People*; Judith, R., Ewing, T., Eds.; Routledge: London, UK, 2017.

<sup>72</sup> Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4811]. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2268-2275.

<sup>73</sup> Yee KW, Pater JL, Pho L, et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1618-1623.

<sup>74</sup> Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, et al. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2447-2452.

<sup>75</sup> LoConte NK, Smith M, Alberti D, et al. Amongst eligible patients, age and comorbidity do not predict for dose-limiting toxicity from phase I chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(4):775-780.

<sup>76</sup> Javid SH, Unger JM, Gralow JR, et al. A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). *Oncologist*. 2012;17(9):1180-1190.

<sup>77</sup> Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3112-3124.

<sup>78</sup> Zafar SF, Heilbrun LK, Vishnu P, et al. Participation and survival of geriatric patients in phase I clinical trials: the Karmanos Cancer Institute (KCI) experience. *J Geriatr Oncol*. 2011;2(1):18-24.

<sup>79</sup> Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control*. 2014 Jul;21(3):209-14. doi: 10.1177/107327481402100305. PMID: 24955704.

- <sup>80</sup> Townsley CA, Chan KK, Pond GR, et al. Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials. *BMC Cancer*. 2006;6:34.
- <sup>81</sup> Umutyan A, Chiechi C, Beckett LA, et al. Overcoming barriers to cancer clinical trial accrual: impact of a mass media campaign. *Cancer*. 2008;112(1):212-219.
- <sup>82</sup> Foster JA, Salinas GD, Mansell D, et al. How does older age influence oncologists' cancer management? *Oncologist*. 2010;15(6):584-592.
- <sup>83</sup> Validation of the Royal Marsden Hospital prognostic score in patients treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2012;118(5): 1422-1428.
- <sup>84</sup> van Heeckeren WJ, Fu P, Barr PM, et al. Safety and tolerability of phase I/II clinical trials among older and younger patients with acute myelogenous leukemia. *J Geriatr Oncol*. 2011;2(3):215-221
- <sup>85</sup> Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378:1079–1088. [PubMed: 21831418]
- <sup>86</sup> Fang, P.; He,W.; Gomez, D.R.; Hoffman, K.E.; Smith, B.D.; Giordano, S.H.; Jaggi, R.; Smith, G.L. Influence of age on guideline-concordant cancer care for elderly patients in the united states. *Int. J. Radiat. Oncol.Biol. Phys*. 2017, 98, 748–757.
- <sup>87</sup> Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, de Mones E, Larmonier N, Soubeyran P, Ravaud A. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:155-166. doi:

10.1016/j.ejca.2017.05.044. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689093.

<sup>88</sup> Hernández DS, Verdecia BG (2014) Inmunosenescencia: Efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* 30:332–345

<sup>89</sup> Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspect Clin Res.* 2015;6(4):184-189. doi:10.4103/2229-3485.167099

<sup>90</sup> Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment--a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract.* 2014;68(3):290-293. doi:10.1111/ijcp.12313

<sup>91</sup> Balducci, Lodovico. (2010). Treatment of Cancer in the Older Aged Person.. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* 2. e2010029. 10.4084/MJHID.2010.029.

<sup>92</sup> National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. Pub L No. 103-43.

<sup>93</sup> National Institutes of Health guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research, 59 Federal Register.11146 (1994).

<sup>94</sup> Aapro M. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recommendations for anthracycline use in the elderly. *Hematol Rep.* 2011;3(3s):e6. doi:10.4081/hr.2011.s3.e6

<sup>95</sup> Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Péron J. Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(9):1799-804. doi: 10.1093/annonc/mdw259. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27358382.

<sup>96</sup> Singh H, Beaver JA, Kim G, Pazdur R, 2016, Enrollment of Older Adults on Oncology Trials: An FDA Perspective, *JGO*, 8: 149-50.

<sup>97</sup> Balducci, L.; Extermann, M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *Oncologist* 2000, 5, 224–237

<sup>98</sup> Bland JM, Altman DG. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *J Adv Pract Oncol* 2016;7(1):91-100

- <sup>99</sup> Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(1):26-31
- <sup>100</sup> Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol.* 2003 Nov-Dec;1(4 Suppl 2):18-24. PMID: 15346996.
- <sup>101</sup> Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. 2007. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73566/>
- <sup>102</sup> Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1898-907. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3085. PMID: 17488989.
- <sup>103</sup> Belgioia L, Desideri I, Errico A, Franzese C, Daidone A, Marino L, Fiore M, Borghetti P, Greto D, Fiorentino A; AIRO Giovani Italian Association of Radiation Oncology-Young Members Working Group. Safety and efficacy of combined radiotherapy, immunotherapy and targeted agents in elderly patients: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Jan;133:163-170. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.11.009. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30661652.
- <sup>104</sup> Lahoud OB, Sauter CS, Hamlin PA, Dahi PB. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant in Older Patients with Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2015 Sep;17(9):42. doi: 10.1007/s11912-015-0465-x. PMID: 26201264; PMCID: PMC5542393.
- <sup>105</sup> Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457
- <sup>106</sup> Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118:3377-86.

<sup>107</sup> Subbiah IM, Wheler JJ, Hess KR, Hong DS, Naing A, Fu S, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Outcomes of patients  $\geq 65$  years old with advanced cancer treated on phase I trials at MD ANDERSON CANCER CENTER. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):208-215. doi: 10.1002/ijc.30417. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27599876.

<sup>108</sup> Arkenau HT, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer*. 2008 Mar 25;98(6):1029-33. doi: 10.1038/sj.bjc.6604218. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18349817; PMCID: PMC2275488.

<sup>109</sup> K Christman , H B Muss, L D Case, V Stanley. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. 1992 Jul 1;268(1):57-62.

<sup>110</sup> Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, Wood W, Henderson I, Hudis C, Winer E. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. 2005 Mar 2;293(9):1073-81.

<sup>111</sup> Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin* 2010;60:277–300.

<sup>112</sup> Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly: the experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983; 52: 1986-92

<sup>113</sup> Begg CB, Cohen JL, Ellerton J. Are the elderly predisposed to toxicity from cancer chemotherapy? An investigation using data from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Clin Trials* 1980; 3: 369-74

- <sup>114</sup> Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, et al. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 1997;10:34–49.
- <sup>115</sup> Chiarion Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:30.
- <sup>116</sup> Singh H, Kim G, Maher VE, Beaver JA, Pai-Scherf LH, Balasubramaniam S, et al. FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 10010)
- <sup>117</sup> 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* 2017;376:1015e26.
- <sup>118</sup> Toxicity of targeted therapy in elderly patients Stocchi, L. et al. *Annals of Oncology*, Volume 27, iv120
- <sup>119</sup> Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436e44
- <sup>120</sup> Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:2350e7
- <sup>121</sup> Hao Z, Sadek I. Sunitinib: the antiangiogenic effects and beyond. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5495-5505. Published 2016 Sep 8. doi:10.2147/OTT.S112242
- <sup>122</sup> Hurria A, Browner IS, Cohen HJ, Denlinger CS, deShazo M, Extermann M, Ganti AK, Holland JC, Holmes HM, Karlekar MB, Keating NL, McKoy J, Medeiros BC,

Mrozek E, O'Connor T, Petersdorf SH, Rugo HS, Silliman RA, Tew WP, Walter LC, Weir AB 3rd, Wildes T. Senior adult oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Feb;10(2):162-209. doi: 10.6004/jnccn.2012.0019. PMID: 22308515; PMCID: PMC3656650.

<sup>123</sup> Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061–7.

<sup>124</sup> Unger JM, Coltman CA, Jr, Crowley JJ, et al. Impact of the year 2000 Medicare policy change on older patient enrollment to cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24:141–4