

Efectividad y seguridad en vida real de nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea

MEROÑO-SAURA MA¹, TITOS-ARCOS JC¹, DE GOROSTIZA FRÍAS IF², RODRÍGUEZ MARTÍNEZ TM¹, PACHECO-LÓPEZ P¹, LEÓN VILLAR J¹

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena (España)

Fecha de recepción: 12/05/2020 - Fecha de aceptación: 27/06/2020

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad y el perfil de seguridad de nivolumab utilizado en segunda línea en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en la práctica clínica real. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con nivolumab en segunda línea entre diciembre-2015 y noviembre-2019. Se evaluó la respuesta mediante criterios RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Variables principales de efectividad: tasa de respuesta objetiva (TRO) y supervivencia global (SG); variables secundarias: supervivencia libre de progresión (SLP). Los posibles factores predictores de respuesta (edad, sexo, histología y ECOG-PS -Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status-) se analizaron mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox para la SG Y SLP, y *odds ratio* para TRO. La seguridad

se evaluó mediante la aparición de eventos adversos (EAs) y su grado según CTCEA v5.0 (Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos).

Resultados: Se incluyeron 48 pacientes, con una mediana de edad de 65,5 años (rango 46-83), mayoritariamente hombres (85,5%), ECOG-PS 0-1 (85%). En cuanto a la efectividad, TRO=27% (IC95% 14,04-40,12), mediana SG 13,01 meses (IC95% 7,67-18,36) y SLP 5,29 meses (IC95% 3,53-7,05). El sexo se identificó como factor predictor de mejor respuesta en términos de TRO. Un 10% de los pacientes presentaron al menos un EA G3-G4.

Conclusiones: Nivolumab tuvo una efectividad ligeramente superior a la demostrada en ensayos clínicos. La seguridad del tratamiento fue aceptable, posicionando nivolumab como una alternativa válida en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea.

Palabras clave: **Nivolumab, cáncer de pulmón, inmunoterapia, efectividad, seguridad.**

Real-life efficacy and safety of nivolumab in the treatment of second-line non-small cell lung cancer

SUMMARY

Objective: To evaluate the effectiveness and safety profile of nivolumab used in second line for the treatment of non-small cell lung cancer in real clinical practice.

Material and methods: Retrospective observational study was carried off in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab in the second line between December 2015 and November 2019. The response was evaluated using RECIST v1.1 crite-

ria. Main survival variables: objective response rate (ORR) and overall survival (OS); secondary variables: progression-free survival (PFS). The possible predictive response factors (age, sex, histology and ECOG-PS) were analyzed using a Cox proportional hazard model for survival, and odds ratio for the objective response rate. The safety was evaluated through the occurrence of adverse events (AD) and their degree according to CTCEA v5.

Results: 48 patients were included, median

age of 65.5 years (range 46-83), mostly men (85.5%), ECOG-PS 0-1 (85%). Regarding effectiveness, ORR=27% (95% CI 14.04-40.12), median SG 13.01 months (95% CI 7.67-18.36) and SLP 5.29 months (95% CI 3.53-7.05). Sex was identified as a predictor of better response in terms of ORR. EA G3-G4 appeared in 10% of patients.

Conclusions: Nivolumab had a slightly higher effectiveness than demonstrated in clinical trials. The safety of the treatment was acceptable, positioning nivolumab as a valid alternative in the treatment of non-small cell lung cancer in second line.

Key words: **Nivolumab, lung cancer, immunotherapy, effectiveness, safety.**

INTRODUCCIÓN

Durante el año 2018 se estimaron 18,1 millones de casos nuevos de cáncer y 9,6 millones de muertes por cáncer. En ambos sexos combinados, el cáncer de pulmón es el cáncer más comúnmente diagnosticado (11,6% del total de casos) y la principal causa de muerte por cáncer (18,4% del total de muertes por cáncer). Según datos recientes del Instituto de Estadística, el cáncer de pulmón fue la tercera causa de muerte entre la población española en el año 2018, y la segunda causa en hombres, manteniéndose como el tumor con mayor mortalidad^{1,2}.

El cáncer de pulmón se divide en dos categorías según sus características histológicas: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPM, 15%) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM, 85%). Este último comprende varios subtipos histológicos, principalmente carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y cáncer de pulmón de células grandes. El adenocarcinoma es el subtipo más común de CPNM (40%)³.

Clásicamente el CPNM se ha tratado con dobles de platino, sin embargo, en los últimos años los algoritmos de tratamiento han evolucionado drásticamente y se han diversificado como resultado de una mejor selección de pacientes en base a criterios clínicos y biológicos y a la disponibilidad de nuevos agentes. En los últimos años, la mejora de las técnicas de biología molecular ha contribuido a la identificación de oncogenes mutados específicos en CPNM para los cuales se han comercializado o investigado diferentes tratamientos⁴.

Sin embargo en la era de la medicina de precisión, ha adquirido una gran importancia el desarrollo de la inmunoterapia. Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), particularmente los del eje PD-1 (programed death-1), primero mostraron resultados en terapia de segunda línea o posterior en enfermedad avanzada, y posteriormente se

ha demostrado que los ICI mejoran la supervivencia general en comparación con la quimioterapia en primera línea para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 en al menos el 50% de las células. Nivolumab es uno de estos fármacos, un anticuerpo inhibidor del punto de control inmunitario de inmunoglobulina G4 PD-1 completamente humano, bloquea PD-1 y promueve la inmunidad antitumoral, y es eficaz para tratar el CPNM, melanoma, carcinoma de células renales (CCR) entre otros cánceres^{5,6}.

Actualmente, nivolumab en monoterapia está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del CPNM, de histología escamosa y no escamosa localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia basada en platino. La guía de práctica clínica de la European Society of Medical Oncology (ESMO) ha situado a nivolumab en segunda línea en CPNM para pacientes con determinación negativa de ALK (cinasa del linfoma anaplásico) y EGFR (receptor del factor crecimiento epidérmico) y que mantienen un Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) igual a 0-1, independientemente de la expresión de PDL-1^{7,8}.

Nivolumab fue el primer ICI que mostró un beneficio de supervivencia en el CPNM escamoso y no escamoso avanzado previamente tratado en comparación con docetaxel en dos ensayos aleatorizados, CheckMate017 y CheckMate 057^{9,10}. Estos estudios no incluyeron pacientes con un ECOG pobre o mayores. En la actualidad, se han realizado estudios que han incluido estos subgrupos de pacientes, CheckMate 153 o CheckMate 171, y han proporcionado evidencia del uso de nivolumab en todos los grupos de pacientes^{11,12}.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la efectividad y el perfil de seguridad de nivolumab utilizado en segunda línea del CPNM en la práctica clínica real y verificar los resultados con los obtenidos en los ensayos clínicos.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes

Características	Número de pacientes (%)
Edad (años)	
<65 años	23 (47,9%)
>65 años	25 (52,1%)
Sexo	
Hombre	41 (85,4%)
Mujer	7 (14,6%)
ECOG (PS)	
0	5 (10,4%)
1	36 (75%)
2	7 (14,6%)
Histología	
Escamoso	30 (62,5%)
No escamoso	18 (37,5%)
Grado de expresión PDL-1	
≥50%	2 (4,2%)
1-50%	2 (4,2%)
≤1%	5 (10,42%)
Desconocido	39 (81,25%)
Tratamiento previo	
Doble de platino	47 (97,92%)
Taxol en monoterapia	1 (2,08%)

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en pacientes diagnosticados de CPNM y tratados con nivolumab en segunda línea entre diciembre de 2015 y septiembre de 2019. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta noviembre de 2019. Se excluyeron aquellos pacientes incluidos en el programa de uso compasivo y aquellos que únicamente recibieron un ciclo de tratamiento.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas manuales e informatizadas (Selene®_version_5.3.3) y prescripción electrónica (Farmis_Oncofarm®_version_12.220).

Se recogieron variables sociodemográficas y características asociadas a la enfermedad (sexo, edad, ECOG, estadio de la enfermedad, histología, grado de expresión de PD-L1 del tumor y línea previa).

El objetivo principal de efectividad fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluyeron: mejor respuesta según criterios RECIST 1.1 y supervivencia libre de progresión (SLP). La TRO se definió como aquella proporción de pacientes que lograron como mejor respuesta una respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC). La evaluación de la respuesta tumoral se evaluó según el protocolo del centro mediante pruebas de imagen con una valoración trimestral. La SG se calculó como

Tabla 2. Tasa de respuesta objetiva según características demográficas y clínicas

Características	Nº respondedores	TRO (%) IC95%	Odds ratio
Sexo Hombre Mujer	13/41 0/7	31,7% (28,89%-36,11%) ---	∞ **OR para no respuesta: 0,683 (0,554-0,841)
Edad (años) <65 ≥65	5/23 8/25	21,74% (7,15%-34,62%) 32% (20%-45,45%)	0,50 (0,16-2,16)
ECOG 0-1 2	11/41 2/7	26,83% (12,67%- 40,99%) 28,57% (16,56%- 73,70%)	0,92 (0,16-5,43)
HISTOLOGÍA Escamoso No escamoso	8/30 5/18	26,68% (9,87%- 43,46%) 27,78% (4,86%-50,70%)	0,95 (0,26-3,51)

** Odds ratio: calculada de la primera categoría respecto a la segunda.

el tiempo desde el inicio hasta muerte o fin de seguimiento. La SLP fue definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento con nivolumab y la primera progresión documentada, muerte o fin de seguimiento.

La seguridad se evaluó mediante el registro de efectos adversos (EAs), clasificados en función de su gravedad según criterios Common Terminology Criteria of Adverse Events versión 5 (CTCAE) así como los retrasos en el tratamiento.

El análisis de datos se realizó con el software estadístico SPSS Statistics 20.0. Para las variables clínicas y demográficas de la población de estudio, las variables continuas se expresaron como media y rango o como mediana y rango. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Para determinar la relación entre factores predictores y mejor respuesta, la SG y SLP se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox y la TRO mediante la medida de asociación de *odds ratio* (OR). También se realizó un análisis *post-hoc* de la SG según la mejor respuesta obtenida mediante la prueba de comparación de supervivencias *log-rank* test. Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 48 pacientes diagnosticados de CPNM estadio IV que recibieron nivolumab como tratamiento de segunda línea. La mediana de edad fue 65,5 años (rango 46-83). Un 85% de los pacientes eran hombres. Las características demográficas, clínicas y terapéuticas basales se muestran en la tabla 1.

Nivolumab fue administrado a dosis aprobada en ficha técnica de 3 mg/kg cada dos semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o criterio del equipo médico responsable. Los pacientes recibieron una mediana de 8 ciclos de tratamiento (2-71).

Los resultados del análisis de efectividad se recogen en las tablas 2 y 3. Al finalizar el periodo de seguimiento, la TRO fue de un 27,1% (IC95% 14,04-40,12), siendo la mejor respuesta obtenida de RC en 2 pacientes, RP en 11 pacientes, enfermedad estable (EE) en 9 pacientes (18,8%) y progresión

Tabla 3. SLP y SG según características demográficas y clínicas

Características	SLP HR (IC95%)	SG HR (IC95%)
Sexo Hombre Mujer	0,62 (0,27-1,42)	0,74 (0,30-1,79)
Edad (años) <65 >= 65	0,82 (0,44-1,54)	0,94 (0,48-1,83)
ECOG 0-1 2	0,99 (0,38-2,55)	2,01 (0,76-5,31)
Histología Escamoso No escamoso	1,05 (0,55-1,99)	1,06 (0,53-2,10)

**HR: *hazard ratio* de la primera categoría respecto a la segunda.

de la enfermedad (PE) en 25 pacientes (52,1%). En 1 paciente (2,1%) la respuesta no se pudo evaluar (NE).

La mediana de SG fue de 13,01 meses (IC95% 7,67-18,36) mientras que la de SLP fue de 5,29 meses (IC95% 3,53-7,05). Las curvas de supervivencia según el análisis de Kaplan-Meier se representan en la figura 1.

En el análisis de efectividad por subgrupos de TRO no se encontraron diferencias significativas en el cálculo de la *odds ratio* (OR) según las características basales (edad, ECOG-PS, histología del tumor) (tabla 2). Cabe destacar que el OR para ser respondedor según sexo fue infinito, ya que ninguna mujer respondió al tratamiento (0/7). En este caso, se calculó el OR para ser no respondedor según sexo, obteniendo que el sexo masculino se asocia negativamente y de forma significativa a no ser respondedor OR= 0,683 (0,554-0,841).

Referente a los resultados en SLP y SG por subgrupos según las características basales (edad, ECOG-PS, histología del tumor) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Al analizar los resultados de efectividad (SG, SLP y TRO), no se realizó análisis exploratorio según grado de expresión de PDL-1 ya que sólo se disponía del resultado en un porcentaje muy pequeño de pacientes.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión y supervivencia global

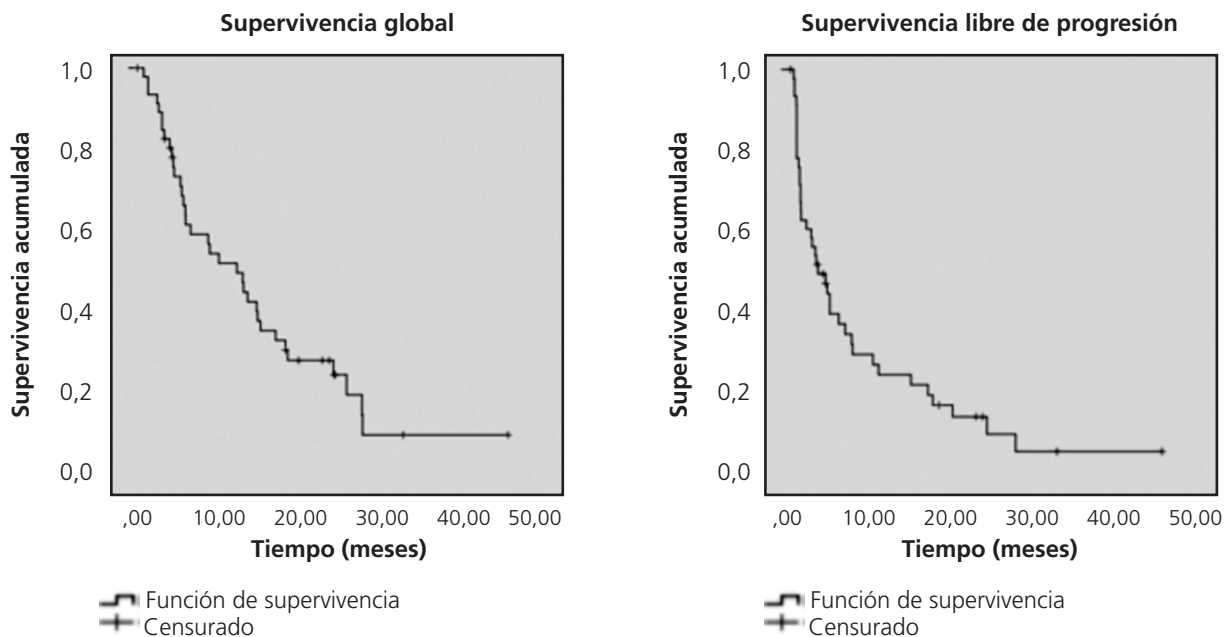
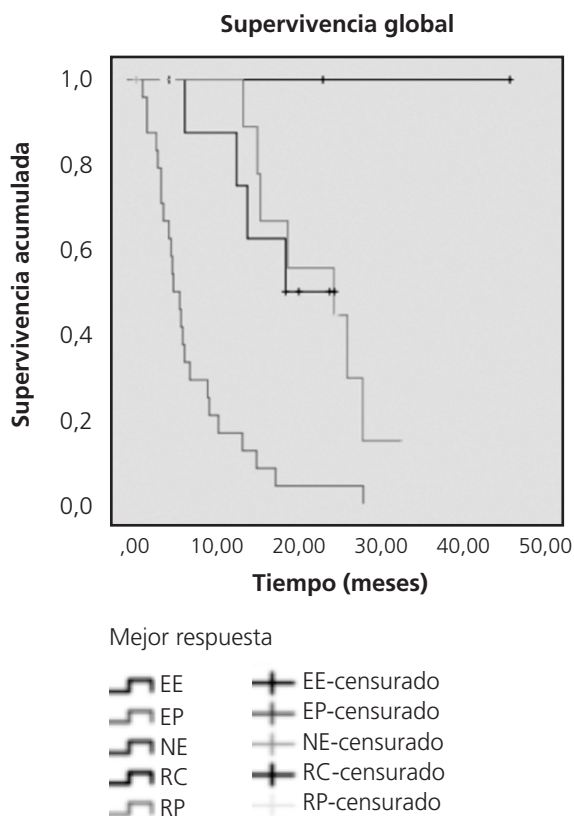


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global agrupada según mejor respuesta obtenida



En el análisis *post-hoc* de la SG en función de la mejor respuesta obtenida durante el tratamiento, cuando se estratificaron los pacientes en RP, EE y PE se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,043$). En concreto, en el análisis por subgrupos, se obtuvieron diferencias significativas en SG entre los siguientes grupos de pacientes según su

mejor respuesta; EE y EP ($p<0,001$), EP y RC ($p=0,012$) y EP y RP ($p<0,001$). Por otro lado, no se obtuvieron diferencias significativas en SG entre los siguientes grupos de pacientes según su mejor respuesta; EE y RP, EE y RC y RP y RC ($p>0,05$) (Figura 2).

En relación a la seguridad, un 85,4% de los pacientes sufrieron toxicidad de cualquier grado. Los efectos adversos (EAs) más comunes fueron la astenia y el desarrollo de infecciones. En la tabla 4 se describen los EAs más frecuentes. Otros efectos adversos aislados fueron toxicidad cardíaca, ocular o neurológica.

Referente a la gravedad de estos efectos adversos, el 75,1% de los pacientes sufrieron EAs grado 1-2, mientras que un 10,4% padeció EAs grado 3-4, 2 (4,2%) pacientes sufrieron astenia grado 3, 1 (2,1%) toxicidad hematológica grado 3 y 1 (2,1%) grado 4, un paciente (2,1%) toxicidad digestiva grado 3 y un paciente (2,1%) polineuropatía desmielinizante grado 3. Destacar que no apareció ninguna reacción asociada a la infusión.

Las toxicidades más frecuentes incluidas en el apartado de otros son: hipocortisolismo (4,2%), neuropatía (4,2%) y colitis (4,2%).

Respecto a retrasos de dosis, en 43 (6,1%) de las ocasiones se produjeron retrasos en el tratamiento, en 29 pacientes diferentes.

DISCUSIÓN

Los estudios de aprobación de nivolumab para el tratamiento en segunda línea del CPNM, CheckMate 017 y CheckMate 057, mostraron una SG significativamente mayor y un perfil de seguridad favorable en pacientes que progresaron durante o después de quimioterapia basada en platino. La mediana de SG fue de 9,2 meses en comparación con 6,0 meses en CPNM escamoso (CheckMate 017) y 12,2 meses en comparación con 9,4 meses en CPNM no escamoso (CheckMate 057)^{9,10}.

La población de nuestro estudio fue similar a la de los estudios de aprobación de nivolumab en CPNM, con una

mediana de edad superior a 60 años y un porcentaje más elevado de hombres. Aun así, existen diferencias en cuanto al ECOG, donde, aunque la mayoría de nuestros pacientes presentaban ECOG 0-1, un pequeño porcentaje tenían un ECOG 2, grupo de pacientes no incluido en los ensayos pivotaes. Por otro lado, en nuestro estudio, la mayoría de la población presentaba una edad superior a 65 años, grupo que representó un porcentaje minoritario en los estudios de aprobación del fármaco^{9,10}. Sin embargo, los últimos estudios desarrollados, CheckMate 153 y CheckMate 171, incluyeron una población con un peor estado funcional, y un mayor número de pacientes >65 años, resultando la población de estudio más similar a la incluida en nuestro trabajo^{11,12}.

Al comparar nuestros resultados con los ensayos pivotaes según histología, obtuvimos en el CPNM escamoso unas medianas de SLP y SG de 4,37 (1,17-7,05) meses y 13,01 (6,32-19,7) meses respectivamente, frente a 3,5 (2,1-4,9) meses y 9,2 (7,3-13,3) del estudio pivotal CheckMate 017, y en el CPNM no escamoso, unas medianas de supervivencia en términos de SLP y SG de 5,49 (2,66-8,31) meses y 14,29 (3,51-25,07) meses respectivamente, frente a 2,3 (2,2-3,3) meses y 12,2 (9,7-15,0) meses (CheckMate 057). Por lo tanto, nuestros resultados fueron similares, o, incluso ligeramente superiores a los ensayos pivotaes para la aprobación de nivolumab^{9,10}.

Le mediana de SG fue ligeramente superior en nuestro estudio (13 meses) respecto al CheckMate 153 (9 meses) y 171 (10 meses). También se han obtenido resultados superiores en términos de TRO, SLP y SG respecto a otros estudios españoles realizados en práctica clínica real¹³⁻¹⁵. En estos estudios, se incluyeron pacientes con más de una línea previa, lo que explicaría que los resultados de nuestro trabajo fueran superiores, ya que sólo se incluyeron pacientes tratados con nivolumab en segunda línea. Sin embargo, los resultados en práctica real son muy dispares, se pueden citar dos estudios multicéntricos, uno japonés y uno francés, que obtuvieron SG de 14,6 y 15 meses respectivamente, aunque sus resultados en términos de TRO y SLP fuesen inferiores a los de nuestro trabajo^{16,17}.

En el análisis exploratorio de las variables asociadas al paciente o enfermedad, la única con significancia estadística fue la TRO según sexo, observando mejor respuesta en el sexo masculino. A pesar de que nuestros resultados fueron significativos, es necesario tener en cuenta que, en nuestro trabajo, el número de pacientes no era muy elevado, y hubo una gran diferencia entre la cantidad de hombres y mujeres, por lo que este efecto debe ser interpretado con cautela. Por otro lado, no se obtuvieron diferencias significativas según sexo en SLP y SG. Esta posible relación se ha estudiado previamente en multitud de trabajos y revisiones, y los resultados siempre han sido controvertidos, desde la no existencia de relación entre el sexo y la respuesta a la inmunoterapia en términos de supervivencia¹⁸, o los que clasificaron la respuesta a la inmunoterapia como sexo dependiente, aunque estos resultados se han observado principalmente con los

Tabla 4. Efectos adversos presentes en más de un 5% de la población

EA	Nº de pacientes (%)
Astenia	25 (51,9%)
Infección	16 (33,4%)
Toxicidad cutánea	11 (22,9%)
Diarrea	10 (20,8%)
Toxicidad hematológica	10 (20,8%)
Estreñimiento	9 (18,8%)
Naúseas/vómitos	7 (14,6%)
Toxicidad hepática	7 (14,6%)
Dolor y artralgias	7 (14,6%)
Toxicidad tiroidea	7 (14,6%)
Toxicidad pulmonar	4 (8,4%)
Toxicidad renal	4 (8,3%)
Toxicidad digestiva	3 (6,3%)
Otros	8 (16,67%)

fármacos anti-CTLA4, es necesario el desarrollo de más estudios para aclarar esta relación con los fármacos anti-PD1 como nivolumab¹⁹⁻²¹.

La respuesta según la expresión de PDL-1 no pudo ser obtenida, ya que no se analizó en la mayoría de los pacientes. Actualmente las guías posicionan nivolumab en segunda línea en pacientes sin otras mutaciones, independientemente de su PDL-1, lo que explicó no disponer del dato en un gran porcentaje de pacientes⁸.

En otros estudios también se han analizado estos subgrupos, y se han obtenido resultados significativos, con un acortamiento de la SG en pacientes con ECOG 2 o superior, sin encontrar relación con otras variables²². En nuestro caso al disponer de un escaso número de pacientes con ECOG >2, los resultados no fueron significativos en este subgrupo.

Por otro lado, destacar que 9 (18,8%) pacientes, a pesar de no haber respondido al tratamiento, mantuvieron EE, lo que supuso una SG en torno a 20 meses (figura 2). Además, en el análisis *post hoc* no se obtuvieron diferencias significativas en SG entre pacientes que obtuvieron EE y RP o EE y RC como mejor respuesta, mientras que sí se lograron entre EE y EP, por lo que alcanzar EE como mejor respuesta en pacientes tratados con nivolumab podría considerarse un objetivo terapéutico aceptable.

En cuanto a seguridad, nivolumab fue generalmente bien tolerado, siendo la mayor parte de los EAs grado 1 o 2. El número de pacientes con efectos adversos grado 3-4 fue similar al obtenido en el CheckMate 153 (13,9%) y 171 (12-14 %) que son los estudios con una población más similar a la nuestra. Respecto a retrasos y discontinuaciones del tratamiento, tanto en nuestro estudio como en los dos anteriores ocurrieron con una frecuencia menor al 10%, por lo que los resultados también fueron semejantes en este aspecto^{11,12}.

En conclusión, nivolumab tiene una efectividad ligeramente superior a la obtenida en los ensayos pivotaes, con una tasa de respuesta objetiva del 27%, una SG de 13 meses y una SLP de 5,3 meses. El único factor que afectaba de forma significativa a la respuesta en términos de TRO fue el sexo, mientras que ningún factor afectaba de forma significativa a la supervivencia. Los pacientes que alcanzaron RC, RP o EE no mostraron diferencias en su SG. La seguridad del tratamiento fue aceptable, aunque aparecieron EAs graves en aproximadamente un 10% de la población. Estos hallazgos posicionan a nivolumab como una opción efectiva frente a CPNM en segunda línea, pero con la necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes por los potenciales EAs. Son necesarios más estudios en práctica clínica habitual para poder conocer que factores afectan a la respuesta del fármaco, y, con ello poder seleccionar mejor a los pacientes que lo reciben.

El presente trabajo no esta sujeto a ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte - Año 2018. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf.
- Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8:461-75.
- Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *Ecancermedicallscience.* 2017;11.
- Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4592.
- Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer.* 2017;8:410-6.
- Opdivo: EPAR – Medicine Overview-2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf s. f.
- Wu Y-L, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim D-W, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019;30:171-210.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.
- Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol.* 2019;14:1628-39.
- Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer.* 2020;127:160-72.
- Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, García González J, Afonso Afonso FJ, Lázaro Quintela M, Fernández Núñez N, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:404-15.
- Molina Casabán C, Sancho Artés A, Moya-Gil A, Martín Ureste M, Maestu Maiques I, Climente Martí M. Resultados en práctica clínica real de nivolumab en cáncer de pulmón no microcítico. *Rev. OFIL-ILAPHAR.* 2019;29(2):132-138.
- Majem Tarruella M, Campillo J, Grau Béjar JF, Carcereny E, Bernabe Caro R, García Y, et al. 1468PGCEP 1605/NIVEX TRIAL nivolumab in the real world: The SPANISH expanded access program experience in pretreated advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29.
- Morita R, Okishio K, Shimizu J, Saito H, Sakai H, Kim YH, et al. Real-world effectiveness and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Lung Cancer.* 2020;140:8-18.
- Geier M, Descourt R, Quéré G, Corre R, Leveiller G, Lamy R, et al. P2-07-030 Real Life Second-Line Nivolumab in Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A French Observational Multicenter Study of 259 Patients. *J Thorac Oncol.* 2017;12:S2427.
- Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5:529.
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19:737-46.
- Grassadonia A, Sperduti I, Vici P, Iezzi L, Brocco D, Gamucci T, et al. Effect of Gender on the Outcome of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials. *J Clin Med.* 2018;7:542.
- Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Ren P, et al. Effect of sex on the efficacy of patients receiving immune checkpoint inhibitors in advanced non small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2019;cam4.2280.
- Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamai S, Hanovich E, Grubstein A, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer.* 2018;126:217-23.