

ANEXO 2: VARIABLES DEL ESTUDIO AUTENTICO

Las variables serán introducidas en un cuaderno electrónico de recogida de datos que estará accesible para todos los centros participantes de forma centralizada y que cumplirá todos los requisitos de la Ley de Protección de Datos.

Variable dependiente: ocurrencia de eventos adversos inmuno-mediados [*immune-related adverse events* (irAEs)].

Se define un irAE como cualquier síntoma, signo, síndrome o enfermedad atribuible a un mecanismo de activación inmunológica durante la administración de un ICI, siempre y cuando se descarte de forma razonable una causa infecciosa o por progresión tumoral.

Entre los irAEs órgano-específicos descritos en la literatura en relación al empleo de ICIs figuran: tiroiditis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, síndrome de Sjögren, dermatitis, rash, vitíligo, neumonitis, pleuritis, encefalitis, meningitis aséptica, trombocitopenia, anemia, miocarditis, pericarditis, hepatitis, pancreatitis, diabetes autoinmune, adrenalitis, nefritis, enteritis, colitis, vasculitis, artritis/artralgias, polineuropatía, mielitis, miastenia gravis, uveítis, conjuntivitis. Entre los irAEs de tipo sistémico descritos se encuentran: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémicas, sarcoidosis, miopatías inflamatorias idiopáticas (polimiositis y dermatomiositis), esclerodermia, polimialgia reumática, síndrome antifosfolípido, RS3PE (*remitting seronegative symmetrical sinovitis with pitting edema*).

Otras variables descriptivas relacionadas con el irAE:

- Tipo de irAE: sistémico (≥ 2 órganos afectados) u órgano-específico (1 órgano afecto). Comentario: las citopenias inmunomediadas se considerarán como irAE órgano-específico (1 órgano afecto), con independencia del número de series celulares (roja, blanca o plaquetaria) que se alteren.
- Órgano afecto (descripción).
- Síndrome / enfermedad: síndrome de Sjögren, sarcoidosis, vasculitis sistémica, lupus eritematoso sistémico...
- Grado de irAE. La toxicidad se categorizará de forma diferente para cada clase de irAE específico [99], de acuerdo con los CTCAEs (versión 5.0). A modo orientativo, esta graduación se resume de la siguiente forma: grado 1 (evento asintomático o con síntomas leves, sin necesidad de intervención ni de suspensión del tratamiento con ICI), grado 2 [síntomas moderados, con afectación de actividades diarias de tipo sólo instrumental (no del auto-cuidado personal), necesidad de suspensión temporal del ICI y de tratamiento inmunosupresor, generalmente glucocorticoide], grado 3 [síntomas significativos, con afectación del auto-cuidado personal, necesidad de suspensión indefinida del ICI (valorar riesgo-beneficio de su posterior reintroducción), de tratamiento inmunosupresor y potencialmente de ingreso hospitalario], grado 4 (síntomas graves, con peligro para la vida del paciente, necesidad de tratamiento inmunosupresor, de ingreso hospitalario y de suspensión definitiva del ICI), grado 5 [exitus directamente relacionado con un irAE (no aplicable a todos los tipos de irAEs)]. Comentario: se recogerán todos los irAEs independientemente de su grado. En caso de existir dudas por tratarse de un irAE leve (de bajo grado), potencialmente atribuible a otra causa, su notificación dependerá del criterio clínico del especialista en Oncología Médica.
- Fecha de diagnóstico del irAE.
- Tratamiento empleado para el irAE: AINEs, glucocorticoides, inmuno-supresores diferentes a los glucocorticoides, otros (p.e. levotiroxina sustitutiva).
- Reducción de dosis de ICI (sí / no).
- Retirada del tratamiento con ICI: no necesaria, transitoria o definitiva.
- Fecha de suspensión (definitiva) de ICI.

Variables independientes: se recogerán las siguientes variables potencialmente predictoras de irAEs:

Datos epidemiológicos:

- Fecha de nacimiento.
- Género.
- Raza: caucásica, hispana, afroamericana u otra raza.

Datos clínicos generales:

- Hábitos tóxicos:
 - Tabaco [sí (previo o presente) / no (nunca)].
 - Alcohol [sí (>3 unidades estándar/día para mujeres, >4 unidades estándar/día para hombres) / no], de acuerdo con la definición estandarizada de consumo excesivo de alcohol propuesta por el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA).
- Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial [sí (con o sin tratamiento farmacológico) / no].
 - Hipercolesterolemia [sí (con o sin tratamiento farmacológico) / no].
 - Diabetes mellitus [sí (con o sin tratamiento farmacológico) / no].
 - Cirrosis / insuficiencia hepática (sí /no).
 - Insuficiencia renal (sí / no).
- Enfermedades autoinmunes previas al inicio del ICI (sí / no).
- Tipo de enfermedad autoinmune previa (descripción).
- ECOG. Se trata de una escala validada de capacidad funcional (*performance status*) desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que predice de forma consistente la supervivencia de pacientes con cáncer. Además, se emplea como criterio de inclusión y factor de ajuste en ensayos clínicos con fármacos antitumorales. Categoriza a los pacientes en 5 estadios: 0 (paciente totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria), 1 (paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos extenuantes, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros; sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno), 2 (paciente incapaz de desempeñar ningún trabajo, con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día; satisface la mayoría de sus necesidades personales solo), 3 (necesita estar encamado o sentado más de la mitad del día por la presencia de síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse) y 4 (permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación).
- Calidad de vida relacionada con la salud medida con los cuestionarios *Short Form 36* (SF-36) y *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-C30)
- Índice de masa corporal (Kg/m²).

Datos relacionados con el tumor:

- Tipo de tumor: melanoma, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma renal, carcinoma urotelial, otros.
- Fecha de diagnóstico del tumor.
- Expresión de PD-L1 en célula tumoral de muestra histológica (%).
- Fecha de inicio del tratamiento con ICI.
- Fechas de administración de tratamiento con ICI.
- Fecha de progresión.
- Fecha de exitus.
- Supervivencia libre de progresión: tiempo en meses desde el inicio de tratamiento con ICI hasta evidencia de progresión tumoral o hasta fecha de último día de seguimiento o hasta fecha de exitus si acontece previo a la progresión.
- Supervivencia global: tiempo en meses desde el inicio de tratamiento con ICI hasta fecha de exitus del paciente o hasta fecha del último día de seguimiento.
- Causa de exitus: asociada a cáncer, no asociada a cáncer o por toxicidad (inmunomediada, no inmunomediada, por infección u otra).

Datos relacionados con el tratamiento previo al ICI:

- AINEs.
- Glucocorticoides.
- Otros: colchicina, hidroxiclороquina, mesalazina, sulfasalazina...
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales directos).

Datos relacionados con el ICI:

- Tipo de ICI: anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab).
- Monoterapia / combinación de ICIs (descripción).
- Adyuvancia (sí / no).
- Línea de tratamiento: 1ª, 2ª, 3ª, etc.

Datos analíticos:

Obtenidos de analíticas con fines asistenciales:

- En la muestra basal (semana 0):
 - Filtrado glomerular (mL/min/m²).
 - Tiempo de protrombina (porcentaje) o *international normalized ratio* (INR).
 - Bilirrubina (mg/dL).
 - TSH (μUI/mL).
- En todas las muestras (ordinarias y extraordinarias):
 - Recuento celular completo: hemoglobina (g/dL), leucocitos (/μL), fórmula leucocitaria [contaje de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos (/μL)] y plaquetas (/μL).

Obtenidos de analíticas con fines investigadores:

- En las muestras basal (semana 0), de la semana 24 y de la semana 48:
 - 25-hidroxi-colecalciferol (ng/mL).
- En todas las muestras (ordinarias y extraordinarias):
 - Batería de autoinmunidad objeto del estudio (ANA, FR y ANCA): según esquemas del estudio (ver Figuras 1 y 2). Consúltense los valores cuantitativos, puntos de corte y métodos que se emplearán para su determinación en el apartado "Fuentes de los datos y mediciones".