



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

**ESTUDIO DE FASE II, DE UN SOLO GRUPO CON
GEMCITABINA Y CARBOPLATINO A DOSIS DENSA COMO
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE, CON APOYO DE
PEGFILGRASTIM EN SUJETOS CON CPNM OPERABLE EN
ESTADIO IIIA (GECPC 05/01)**

Resumen
29 de octubre de 2007

INDICE

1. Identificación del promotor	4
2. Fármaco experimental	4
3. Título del estudio	4
4. Investigador coordinador e investigadores participantes	4
5. Centros participantes	4
6. Fechas de inicio y fin de estudio	4
7. Fase clínica	4
8. Objetivos	
8.1 Objetivo primario	4
8.2 Objetivos secundarios	4
9. Tipo de ensayo clínico y diseño	5
10. N° de sujetos	5
11. Enfermedad en estudio	5
12. Criterios de selección	
12.1 Criterios de inclusión	5
12.2 Criterios de exclusión	5
13. Referencia	
13.1 Fármacos en estudio	6
13.2 Dosis	6
13.3 Vía de administración	6
14. Desarrollo del estudio	6
15. Duración del tratamiento	6
16. Criterios de evaluación	
16.1 Análisis de dosis planificada administrada puntualmente (DPAP)	6
16.2 Criterios para los análisis de eficacia	
16.2.1 Criterios de la población por ITT	6
16.2.2 Criterios de la población con respuesta tumoral	7
16.3 Criterios para el análisis de seguridad	7
16.4 Variables humanísticas	7
17. Análisis datos	
17.1 Programa estadístico	7
17.2 Análisis estadístico de las variables principal y secundarias	7



17.3 Descriptiva de datos	7
18. Conclusiones	7

1. Identificación del promotor

Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GEC)

2. Fármaco experimental

- Fármaco: Gemcitabina (Gemzar®)
- Fármaco: Carboplatino
- Fármaco: Pegfilgrastim (Neulasta®)

3. Título del estudio

Estudio de Fase II, de un solo grupo con gemcitabina y carboplatino a dosis densa como quimioterapia neoadyuvante, con apoyo de pegfilgrastim en sujetos con CPNM operable en estadio IIIA

4. Investigador coordinador e investigadores participantes

Coordinador:

- Dr. Massutí (H. General Universitario de Alicante)

Investigadores participantes:

- Dr. Gómez Codina (H. la Fe)
- Dr. Dómine (Fundación Jiménez Díaz)
- Dr. Rosell (H. Germans Trias i Pujol)
- Dra. Terrasa (H. Son Dureta)
- Dr. González-Larriba (H. Clínico San Carlos)

5. Centros participantes

- H. General Universitario de Alicante. Alicante
- H. La Fe. Valencia
- H. Fundación Jiménez Díaz. Madrid
- H. Germans Trias i Pujol. Barcelona
- H. Son Dureta. Palma de Mallorca
- H. Clínico San Carlos. Madrid

6. Fechas de inicio y fin de estudio

Fecha de inicio de estudio: 25/11/2005

Fecha de fin de estudio: 10/07/2007

7. Fase clínica

Fase II

8. Objetivos

8.1 Objetivo primario

- Evaluar la viabilidad de administrar quimioterapia neoadyuvante de gemcitabina y carboplatino (GCb) a dosis densa con pegfilgrastim como apoyo a la dosis planificada y según el tiempo previsto a pacientes con CPNM en estadio IIIA.

8.2 Objetivos secundarios

- Evaluar la proporción de pacientes con reducción de estadio después de la quimioterapia preoperatoria.
- Evaluar la tasa de respuesta clínica global (TRCG).
- Determinar la tasa de respuesta patológica completa (TpC).
- Evaluar la seguridad de la quimioterapia neoadyuvante con GCb.
- Evaluar la supervivencia sin enfermedad (SSE).

9. Tipo de ensayo clínico y diseño

Estudio de fase II, abierto, no randomizado y multicéntrico.

10. Nº de sujetos

Número máximo de pacientes evaluables reclutados: 50.

11. Enfermedad en estudio

Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIA operable.

12. Criterios de selección

12.1 Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico o citológico de CPNM (de cualquier subtipo).
- Presencia de enfermedad clínica en estadio IIIA (T3N1, N2), según la revisión de Mountain CF del American Joint Comité on Cancer (Mountain CF 1997, Fleming ID et al. 1997) (véase el anexo 1 al protocolo).
- Tumor susceptible de ser sometido a resección quirúrgica curativa.
- El estudio incluirá pacientes con **lesiones mensurables** clínicamente. La mensurabilidad se determina según los criterios definidos en el punto 3.8.12 del protocolo.
- Ninguna terapia tumoral anterior (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia de objetivo molecular o cualquier otro tipo de terapia tumoral).
- Estado de actividad de 0-1 según la escala ECOG (véase el anexo 2 al protocolo).
- Cumplimiento del paciente y proximidad geográfica que permita un seguimiento adecuado.
- Viabilidad médica del paciente, incluyendo función respiratoria adecuada para cirugía radical de CPNM.
- Función orgánica adecuada, que incluye:
 - Reserva adecuada de médula ósea: Leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$, recuento absoluto de neutrófilos (segmentados y bandas) (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 80 \times 10^9/l$ y hemoglobina ≥ 10 g/dl.
 - Hepática: bilirrubina $\leq 1,0$ x límite superior de la normalidad (LSN), ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN, fosfatasa alcalina $\leq 1,0$ x LSN, calcio $\leq 1,2$ veces el LSN
 - Renal: creatinina $\leq 1,5$ x LSN y aclaramiento de creatinina calculado / determinado >50 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault , véase el anexo 3 al protocolo).

- Consentimiento informado firmado por el paciente o su tutor o representante legal.
- Hombres y mujeres, de edad ≥ 18 y ≤ 65 años.
- Todos los pacientes (hombres y mujeres) en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo aprobado si procede (p. ej., dispositivo intrauterino [DIU], pastillas anticonceptivas o dispositivo barrera) durante el estudio y los 6 meses posteriores a la conclusión del estudio. Las mujeres en edad fértil deberán obtener una prueba negativa de embarazo en suero durante los 14 días anteriores a la inclusión en el estudio.

12.2 Criterios de exclusión:

- Presencia de enfermedad clínica en **estadio I-II y IIIB-IV**, según la revisión de Mountain CF del American Joint Committee on Cancer (Mountain CF 1997, Fleming ID et al. 1997)
- Tratamiento durante los últimos 30 días con un fármaco en investigación.
- Administración concurrente de cualquier otra terapia tumoral, incluyendo radioterapia, quimioterapia citotóxica, inmunoterapia, terapia de objetivo molecular.
- Infección activa que, según el criterio del investigador, podría comprometer la capacidad del paciente para tolerar la terapia.

- Embarazo.
- Lactancia.
- Trastornos concomitantes graves que podrían comprometer la seguridad del paciente o comprometer la capacidad del paciente para completar el estudio, bajo criterio del investigador.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Otra neoplasia maligna primaria clínicamente detectable durante la consideración para la inclusión en el estudio.
- Antecedentes de trastornos neurológico o mental significativos, incluyendo epilepsia o demencia.

13. Referencia

13.1 Fármacos en estudio

- Gemcitabina, el día 1 de cada ciclo.
- Carboplatino, el día 1 de cada ciclo posteriormente a la administración de gemcitabina.
- Pegfilgrastim, el día 2 de cada ciclo.

13.2 Dosis

- Gemcitabina: 2000 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 14 días.
 - Carboplatino: AUC 5 el día 1 de cada ciclo de 14 días. El cálculo de la dosificación se basará en la tasa de filtración glomerular según la fórmula de Calvert.
 - Pegfilgrastim: dosis fija de 6 mg el día 2 de cada ciclo de 14 días.
- Todos los fármacos se administrarán en ciclos de 2 semanas. Se han planificado tres ciclos de quimioterapia preoperatoria.

13.3 Vía de administración

- Gemcitabina: infusión intravenosa de 30 minutos.
- Carboplatino: infusión intravenosa durante 30-60 minutos después de la administración de la gemcitabina.
- Pegfilgrastim: inyección subcutánea.

14. Desarrollo del estudio

El día 1 se administrará gemcitabina seguida de carboplatino. El día 2 se administrará una dosis fija de pegfilgrastim. Los ciclos se repetirán cada 14 días. Se han planificado 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria.

Los pacientes que completen la quimioterapia neoadyuvante y sean candidatos a cirugía se someterán a ella entre los días 22 y 36 después de la administración del C3.

Los pacientes que interrumpan la terapia por cualquiera de las causas contempladas en el protocolo pasarán a la fase de seguimiento.

15. Duración del tratamiento

1 mes y medio.

16. Criterios de evaluación

16.1 Análisis de dosis planificada administrada puntualmente (DPAP)

DPAP: dosis > 80% o ≤ 125% de lo indicado en protocolo se considera dosis completa, planificada. Se considera dosis completa de quimioterapia a tiempo, si el sujeto recibe la dosis 14 ± 3 días tras el inicio del ciclo anterior.

16.2 Criterios para los análisis de eficacia

16.2.1 Criterios de la población por intención de tratar (ITT)

Se evaluará la tasa completa de resección tumoral y las medidas de eficacia de tiempo a la progresión de enfermedad documentada de todos los pacientes

incluidos en el estudio que cumplen criterios de elegibilidad, además de supervivencia global.

16.2.2 Criterios de la población con respuesta tumoral

- Respuesta tumoral clínica: se evaluarán las medidas de eficacia de la tasa de respuesta tumoral clínica de los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad y tengan enfermedad mensurable y hayan recibido como mínimo un ciclo de la quimioterapia en estudio.

- Respuesta patológica completa: se evaluará la medida de eficacia de la tasa de respuesta patológica completa de todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad, tengan resección tumoral quirúrgica y hayan recibido como mínimo dos ciclos de la quimioterapia en estudio.

16.3 Criterios para los análisis de seguridad

Se evaluará la seguridad en todos los pacientes que reciban como mínimo una dosis de terapia del fármaco en estudio.

16.4 Variables humanísticas

Se resumirán las siguientes variables: demografía del paciente y características basales de la enfermedad.

17. Análisis datos

17.1 Programa estadístico

No aplica

17.2 Análisis estadístico de las variables principal y secundarias

No aplica

17.3. Descriptiva de datos

Se han reclutado un total de 2 pacientes.

En ambos casos fueron mujeres, con ECOG 0, T2N2M0 y una edad media de 45.6 años. Las histologías fueron: células grandes y adenocarcinoma.

En los dos casos completaron los 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Solo a una de ellas se le practicó cirugía ya que la otra paciente progresó tras la quimioterapia y recibió tratamiento según protocolo.

Toxicidad: una de las pacientes tuvo plaquetopenia G3 en los dos primeros ciclos, plaquetopenia G4 y anemia G3 en el ciclo 3. A raíz de las toxicidades sufridas tuvo un retraso de 7 días en los ciclos 2 y 3.

18. Conclusiones

No se pudo obtener ningún tipo de conclusiones de acuerdo con lo especificado en el protocolo, ya que se decidió finalizar anticipadamente el estudio debido al bajo ritmo de inclusión, derivado de la dificultad de encontrar pacientes que cumplieren los criterios de selección.