



*Grupo Español de Cáncer de Pulmón*  
*Spanish Lung Cancer Group*

## **Grupo Español de Cáncer de Pulmón**

### **ESTUDIO ALEATORIZADO FASE III MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO VALORANDO RAP 80 Y BRCA1 EN PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO (GECAP-BREC)**

#### **Resumen Informe final**

**15 Junio 2020**



## **1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Estudio aleatorizado fase III multicéntrico para evaluar el tratamiento individualizado valorando RAP 80 y BRCA1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

**Código del protocolo: GECP-BREC**

**Nº EudraCT: 2007-004278-20**

**Fecha inicio y final del estudio:** 01/02/2008 al 18/03/2013

### **DATOS DEL PROMOTOR**

Promotor: Grupo Español de Cáncer de Pulmón

Dirección: Avenida Meridiana 358, 6ª planta; Barcelona CP: 08027

Contacto: secretaria@gecp.org

País: España

Tipo de promotor: No comercial

## **2. RESUMEN DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva condición de uso.

Se espera mejorar el tiempo hasta la progresión en el brazo de quimioterapia individualizada, identificar la influencia de la expresión del ARNm de RAP 80 y BRCA1 en el brazo de quimioterapia individualizada y generar subgrupos para la predicción de la respuesta y la supervivencia.

## **3. CENTROS**

Han participado 44 centros en España. Otros 19 centros en países de la UE y un centro de un país no perteneciente a la UE.

## **4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **4.1 Objetivo primario**

Evaluar y comparar el tiempo hasta la progresión entre el grupo de quimioterapia de primera línea estándar no individualizada y los 3 subgrupos de quimioterapia individualizada.

#### **4.2 Objetivos secundarios**

- Evaluar la supervivencia global de ambos grupos de tratamiento.
- Evaluar la tasa de respuesta tumoral por criterios RECIST
- Evaluar perfil de toxicidad de los pacientes incluidos en el estudio.
- Investigación translacional, estudiando de forma exploratoria potenciales marcadores genéticos de respuesta o de resistencia a quimioterapia.

### **5. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

#### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO-DESCRIPCIÓN**

Estudio farmacogenómico, randomizado, abierto, fase III, prospectivo, predictivo y multicéntrico, en pacientes con carcinoma de pulmón avanzado.

Se propone la realización del estudio para explorar la individualización del tratamiento quimioterápico basada en la expresión del ARNm de RAP 80 y del BRCA1. Los pacientes del brazo de control recibirán cisplatino más docetaxel y los del brazo experimental recibirán una quimioterapia basada en los niveles del ARNm de RAP 80 y BRCA1.

Después de la aprobación de la enmienda nº 3, se acepta sustituir el Cisplatino por el Carboplatino.

#### **5.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO**

Los pacientes deben cumplir TODOS los criterios de inclusión y NINGUNO de exclusión.

##### **5.2.1 Criterios de Inclusión**

1. Pacientes de edad igual o superior a 18 años .
2. Los pacientes deben tener el diagnóstico histológicamente confirmado de carcinoma de pulmón de célula no pequeña.
3. Sólo se incluirán pacientes con enfermedad avanzada definida como estadio IV o IIIB con /sin derrame pleural. En caso de enfermedad IIIB sin derrame pleural se considerarán aquellos pacientes que por el motivo que sea (patología respiratoria, amplio volumen de irradiación...) no sean candidatos a realizar tratamiento de quimioterapia y radioterapia y vayan a tratarse sólo con quimioterapia.
4. Debe existir muestra tumoral disponible (según el criterio del laboratorio de procesamiento de muestras) para el análisis de la expresión en el mRNA de RAP 80 y BRCA1.
5. Debe existir lesión medible definida mediante los criterios RECIST
6. Karnofsky igual o superior a 80% (ECOG<2).
7. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento previo con quimioterapia u otros agentes para enfermedad diseminada. Se permite, no obstante, quimioterapia, en el supuesto de que el diagnóstico inicial del paciente fuese de enfermedad limitada y el paciente hubiera recibido tratamiento en situación de adyuvancia y/o neoadyuvancia, siempre y cuando hayan pasado un



mínimo de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante.

8. Se permite la inclusión de pacientes con enfermedad cerebral sin limitaciones de tiempo desde la irradiación holocraneal ni tratamiento antiedema complementario, siempre y cuando exista un correcto control sintomático de la clínica derivada de la enfermedad cerebral o ésta sea asintomática.
9. Pacientes con los siguientes valores hematológicos:
  - RAN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - Hb  $\geq 10$  g/dl
  - Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$
10. Pacientes con los siguientes valores bioquímicos:
  - Bilirrubina  $\leq 1.5N$ .
  - AST y ALT  $< 1.5$  límite superior normal
  - Aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min.
11. Los pacientes potencialmente fértiles de ambos sexos deben usar métodos anticonceptivos apropiados (bien métodos de barrera u otros métodos de control de natalidad) previo a su entrada en el estudio y mientras participen en el mismo.
12. El paciente deberá firmar un consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio que permita: tratamiento dentro del ensayo y que presupone consentimiento para análisis de muestras biológicas de tumor y de sangre.
13. Los pacientes deben estar disponibles para el seguimiento clínico.

### **5.2.2 Criterios de Exclusión**

1. Tratamiento con quimioterapia previa, excepto el supuesto reflejado en el criterio de inclusión 7.
2. Pacientes diagnosticados de otra neoplasia excepto carcinoma cervical in situ, carcinomas basocelulares tratados o tumores superficiales de vejiga (Ta y TIS), u otros tumores malignos que recibieron tratamiento curativo al menos 5 años antes de la inclusión en el estudio.
3. Pacientes con procesos infecciosos activos bacterianos o fúngicos graves desde el punto de vista clínico ( $\geq$  grado 2 de los CTC del NCI, Versión 3).
4. Pacientes que hayan recibido algún agente en investigación en los 21 días previos a su inclusión en el estudio.
5. Pacientes con Infección por HIV, infección por VHC, enfermedad coronaria o arritmia no controlada, patología vascular cerebral no controlada y otras entidades clínicas que a juicio del investigador contraindiquen la participación del paciente en el estudio.
6. Pacientes gestantes o que estén en periodo de lactancia. Las mujeres potencialmente fértiles tendrá una prueba negativa de embarazo realizada en los 7 días previos al inicio del tratamiento.
7. Abuso de sustancias, condiciones clínicas, psicológicas o sociales que pudieran interferir con la validez del consentimiento informado o cumplimiento con el protocolo.
8. Pacientes que presenten alguna contraindicación o sospecha de alergia a los productos en investigación en el estudio



9. Imposibilidad para cumplir el tratamiento quimioterápico por circunstancias culturales o geográficas.
10. Pérdida de peso significativa ( $\geq 10\%$  del peso corporal) en las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio.
11. Toda condición inestable o que podría poner en peligro la seguridad del paciente y/o su cumplimiento en el estudio.
12. Contraindicación para utilización de esteroides

### 5.3 TRATAMIENTOS

#### Tratamientos administrados

Los pacientes tras la determinación del RAP 80 y BRCA1 en el laboratorio central, se aleatorizarán en 2 grupos de tratamiento:

##### Grupo control (A):

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos el día 1, cada 21 días.

Grupo experimental (B). según los niveles de RAP 80 y BRCA1 del tejido tumoral, se asignarán uno de los siguientes tratamientos:

- Pacientes con expresión baja de RAP 80, y con cualquier nivel de expresión de BRCA1: gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días.
- Pacientes con expresión intermedia o alta de RAP 80, y con expresión baja o intermedia de BRCA1: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos administrados el día 1, cada 21 días.
- Pacientes con expresión intermedia o alta de RAP 80, y con expresión elevada de BRCA1: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días.

Los ciclos de quimioterapia se administrarán durante 6 ciclos o más, excepto en caso de evidencia de progresión de la enfermedad, presencia de acontecimientos adversos intolerables o decisión del paciente o del investigador.

*Nota: en los pacientes chinos las dosis de los diferentes fármacos se adaptarán a los estándares de su país.*

*Nota 2: Se permite la utilización de Carboplatino AUC 5-6 en función de los estándares de cada centro en sustitución del Cisplatino si el investigador principal lo estima oportuno previa consulta con los coordinadores del estudio.*

Como alternativa al Cisplatino se permitirá el uso de Carboplatino AUC 5-6, en función de los estándares de cada centro si el investigador principal lo considera oportuno, previa consulta con los coordinadores del estudio.



Carboplatino:

Viales de 5, 15 y 45 ml (10 mg/ml)

Vía de administración: intravenosa

## 5.4 VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

### Criterio principal de valoración de la eficacia

#### **Objetivo principal:**

- Tiempo hasta la progresión: determinado desde la fecha de randomización hasta que se objetiva la progresión o la muerte debida a cualquier causa. Los pacientes que permanezcan vivos sin haber progresado o muerto durante el estudio serán censados a su última fecha de evaluación. Los pacientes que se retiren del estudio antes de haber alcanzado la progresión, serán censados a su última fecha de evaluación o a su fecha de randomización, la que sea posterior. Los pacientes que se retiren del estudio antes de haber alcanzado la progresión y sin haber completado un consentimiento de retirada, serán seguidos para determinar su estatus de enfermedad siempre que sea posible. Los pacientes que no tengan evaluación de la respuesta después del basal serán censados en el día 1.

#### **Objetivos secundarios:**

- Supervivencia global: se medirá desde la fecha de randomización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes que no hayan muerto durante el estudio serán censados a su última fecha de evaluación. Los pacientes que se retiren del estudio serán censados a la fecha de la retirada. Los pacientes que se retiren del estudio sin haber completado un consentimiento de retirada, serán seguidos para determinar su estatus siempre que sea posible.
- Respuesta tumoral Se realizará siguiendo los criterios RECIST.
- Duración de la respuesta
- Niveles de expresión de **RAP 80 y BRCA1**. Se proporcionará la distribución de los niveles de expresión del ARNm de **RAP80 y BRCA1**, así como la de otros potenciales marcadores de respuesta y/o resistencia que se detecten en el análisis exploratorio de muestras, y el porcentaje de pacientes con mutaciones en otros dominios.
- Evaluación de la seguridad: Se proporcionará el número y porcentaje de efectos adversos observados y la gravedad de los mismos. Para ello, cada paciente será monitorizado con regularidad para la detección de posibles efectos adversos, antes del inicio de cada ciclo. Para su valoración se seguirán los criterios del NCI-CTCAE v 3.0. Los efectos adversos que no puedan clasificarse de acuerdo a este sistema se clasificarán según el método **MedDRA**
  - Leve (asintomático).
  - Moderado (sintomático pero que no interfiere significativamente con la función).
  - Severo (provoca una interferencia significativa de la función).
  - Amenazante para la vida.

## **5.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS POR PROTOCOLO Y TAMAÑO MUESTRAL**

### **5.5.1 Plan estadístico y de análisis**

El análisis estadístico se realizará en dos etapas, la primera por intención de tratamiento. En dicha fase de análisis se incluirán todos los pacientes aleatorizados en el estudio. En una segunda fase se analizarán solamente aquellos pacientes válidos por protocolo. Serán pacientes no válidos por protocolo todos aquellos que habiendo dado su consentimiento informado no lleguen a recibir el tratamiento del estudio por cualquier motivo y/o aquellos pacientes que posteriormente al tratamiento con quimioterapia no tengan un mínimo de seis meses de seguimiento.

La prueba estratificada de Log-rank bilateral (usando los factores de estratificación en la aleatorización) se usará para comparar el tiempo hasta la progresión (TTP) o la supervivencia global (OS) de los brazos de tratamiento Control versus Experimental o Control versus cada uno de los tres brazos de experimental. Además, el modelo de Cox estratificado (Cox y Oakes 1984) se usará para estimar el hazard ratio del efecto del tratamiento con respecto a TTP o OS y sus intervalos de confianza al 95%. Para cada brazo de tratamiento, la curva de Kaplan-Meier será representada y las medianas (en caso de ser estimables) se reportarán junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Se reportarán tanto el número de sujetos con enfermedad medible como el porcentaje que representan dentro de cada categoría de respuesta (CR, PR, PD, SD, non-evaluable, missing). El porcentaje válido se calculará dividiendo el número de sujetos dentro de cada categoría entre el número de sujetos con enfermedad medible y este grupo de clasificación es la mejor respuesta durante el estudio. Los brazos de tratamiento se compararán con respecto a la respuesta objetiva (CR y PR) usando la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel para pacientes con enfermedad medible. Se calcularán intervalos de confianza bilaterales al 95% para las diferencias en respuesta objetiva entre los brazos de tratamiento antes descritos usando la aproximación normal a la distribución binomial.

Se reportará la estadística descriptiva para la mejor respuesta en cada tratamiento basándonos en los pacientes con enfermedad medible. (CR, PR, SD, PD and missing) así como será reportado en cada brazo de tratamiento el número de sujetos con enfermedad no medible.

El nivel de significación será del 5% y la potencia de las pruebas estadísticas aplicadas será del 80%.

Todos los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 13.



### **5.5.2 Determinación del tamaño muestral**

Este es un estudio Fase III para evaluar el tiempo a la progresión entre el grupo de quimioterapia estándar o grupo control recibiendo el doblete docetaxel/cisplatino y los tres grupos de quimioterapia individualizada consistentes en dobletes dirigidos por niveles de expresión de RAP 80 y BRCA1. Se aleatorizará a los sujetos en una proporción 1:1 a cada brazo de tratamiento.

Los datos históricos (véase el ensayo GILT) sugieren que cabe esperar una mediana de tiempo a la progresión de 5,2 meses en el brazo de control tratado con docetaxel más cisplatino. En cuanto al brazo experimental (consistente en tres grupos de pacientes tratados con quimioterapia individualizada según los niveles de BRCA1 y RAP80), se espera que la mediana del tiempo a la progresión aumente hasta 7,8 meses.

Con el supuesto de un modelo exponencial para el tiempo a la progresión, se requiere un total de 372 muertes a fin de obtener una potencia estadística del 90% para detectar una relación de riesgos instantáneos (HR, hazard ratio) de 1,50 (mediana de supervivencia sin progresión de 5,2 meses frente a 7,8 meses) mediante una prueba del rango logarítmico bilateral con un nivel de significación de 0,01. Con un reclutamiento realizado a lo largo de 15 meses y un mínimo de 12 meses de seguimiento después del último paciente aleatorizado, será necesario aleatorizar a un total de 432 sujetos (216 por brazo).

Suponiendo una pérdida global del 10% después de la aleatorización, será necesario un total de 480 pacientes. Por otro lado, se prevé realizar un análisis interino de los datos cuando el 50% de las progresiones hayan sido observadas y eso corresponderá al 50% de la muestra.

En ese momento, se evaluará la potencia y el nivel de significación al que se han obtenido los resultados.

### **5.6 CAMBIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO O ANÁLISIS PLANEADOS**

El estudio se cierra prematuramente tras concluir, a través del análisis interino, que estaba planeado previamente en la enmienda nº 3 del protocolo, que la hipótesis del Ensayo Clínico que era superioridad del grupo experimental en su conjunto frente al grupo control no podría ser confirmada aunque se alcanzara el reclutamiento total inicialmente previsto, por lo que se notificó a las autoridades regulatorias pertinentes el cierre anticipado del estudio.

## **6. PACIENTES DEL ESTUDIO**

Ha habido un screening total de 1161 pacientes del que finalmente pudieron ser incluidos y randomizados un total de 400 pacientes.



## 7.EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

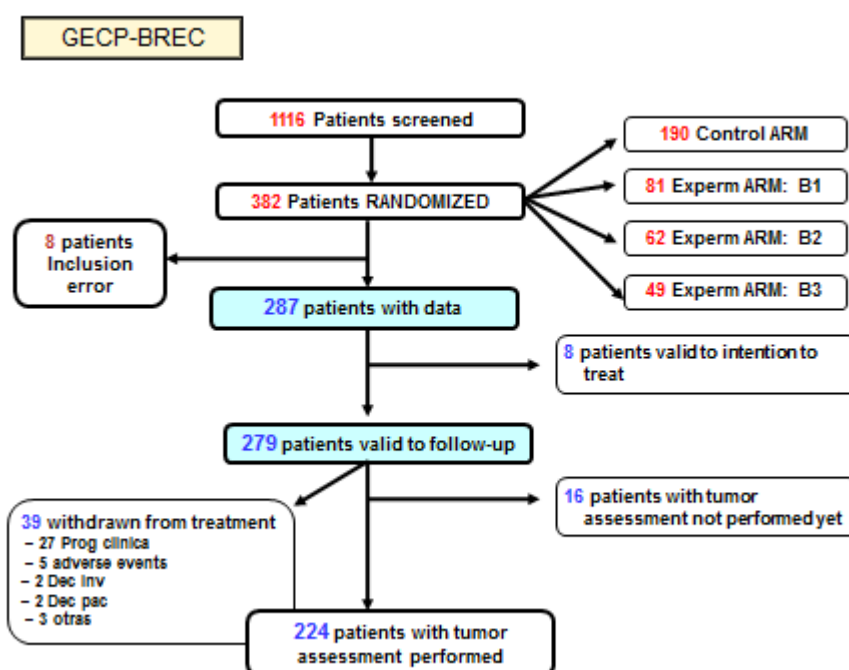
### 7.1 CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS

En el análisis interino se analizaron 279 pacientes, 142 que estaban en rama control y 137 en rama experimental.

TABLA 1: Summary of Analysis Populations

	Total	Control	Experimental
<b>No. of patients randomized</b>	295	150	145
<b>No. included in Intention To Treat analysis ITT</b>	287	145	142
<b>No. excluded in ITT analysis due to inclusion errors</b>	8	5	3
<b>No. of patients that are exclusively for ITT</b>	8	3	5
<b>No. included in Per Protocol Set (PPS)</b>	279	142	137
<b>No. excluded in PPS due to inclusion errors or ITT</b>	16	8	8

Flow chart de los pacientes analizados para este ensayo:



### 7.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASEALES

En la tabla 1 se exponen las características clínicas de los 279 pacientes con cáncer de pulmón analizados en el informe interino.

**Tabla 2: Summary of Demographic data and Stratification factors on PPS patients**

	<b>Control</b> 142(50.9%)	<b>Experimental</b> 137(49.1%)	<b>p</b>
<b>BRCA1tertiles</b>			0.93
<b>T1</b>	50(51)	48(49)	
<b>T2</b>	46(52.3)	42(47.7)	
<b>T3</b>	46(49.5)	47(50.5)	
<b>RAP 80 tertiles</b>			0.80
<b>T1</b>	52(52)	48(48)	
<b>T2</b>	50(47.6)	55(52.4)	
<b>T3</b>	36(51.4)	34(48.6)	
<b>Gender</b>			<b>0.05</b>
<b>Female</b>	33(63.5)	19(36.5)	
<b>Male</b>	109(48)	118(52)	
<b>ECOG</b>			0.45
<b>0</b>	44(47.3)	49(52.7)	
<b>1-2</b>	98(52.7)	88(47.3)	
<b>Age</b>	62(42-82)	63(37-83)	0.37
<b>Median number of cycles</b>	5(1-8)	4(1-7)	0.30
<b>mRNA RAP80</b>	1.65 (0.33-16.91)	1.74 (0.32-10.19)	0.98
<b>mRNA BRCA1</b>	11.86 (0.49-149.53)	12.28 (0.77-48.06)	0.78
<b>SQ vs. Non SQ</b>			0.99
<b>Squamous</b>	50(50.5)	49(49.5)	
<b>NonSquamous</b>	92(51.1)	88(48.9)	
<b>Smoking status</b>			0.99
<b>Smoker</b>	38(51.4)	36(48.6)	
<b>Non-smoker</b>	97(50.5)	95(49.5)	
<b>Stage IV disease extension at study entrance</b>			0.55
<b>Thoracic</b>	16(57.1)	12(42.9)	
<b>Extra-thoracic</b>	124(50.2)	123(49.8)	

### 7.3 DATOS SOBRE EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Dado que el análisis interino se realizó para ver la eficacia del tratamiento, no se realizó el análisis del cumplimiento del tratamiento.

## 7.4 DATOS DE EFICACIA Y TABULACIONES INDIVIDUALES DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES

### 7.4.1 Análisis de Eficacia

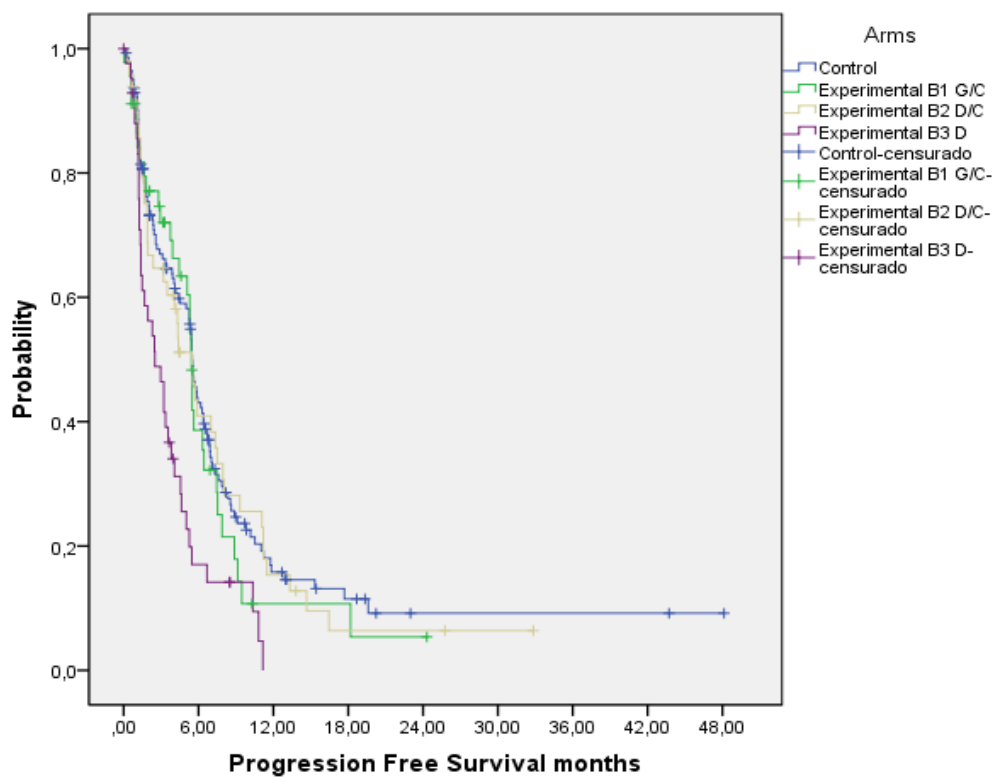
**Tabla 3: Summary of Progression Free Survival by types of experimental arm**

	Control	G/C	D/C	D
<b>Patients included</b>	142	45	49	43
<b>Patients with event (%)</b>	106 (74.6)	32 (71.1)	40 (81.6)	37 (86)
<b>Patients censored (%)</b>	36 (25.4)	13 (28.9)	9 (18.4)	6 (14)
<b>Median PFS months #</b>	5.49	5.43	5.49	2.50
<b>95% CI for Median #</b>	[5.08; 5.91]	[5.08; 5.77]	[3.83; 7.16]	[1.16; 3.84]
<b>25% and 75% - ile #</b>	8.88; 2.01	7.90; 2.80	11.09; 1.88	5.03; 1.25
<b>Range # #</b>	0.0 to 48.13	0.03 to 24.31	0.33 to 32.83	0.0 to 11.15
<b>p-value (Log-rank Test)</b>	0.003			
<b>Row Hazard ratio</b>	1	1.13	1.05	2.02
<b>95% C.I for HR</b>		[ 0.76; 1.67 ]	[ 0.73; 1.51 ]	[ 1.38; 2.95 ]
<b>p-value</b>		0.56	0.79	0.0001
<b>Adjusted Hazard Ratio by stratification factors</b>	1	1.01	1.05	2.65
<b>95% C.I for HR</b>		[ 0.63; 1.61 ]	[ 0.68; 1.61 ]	[ 1.66; 4.24 ]
<b>p-value</b>		0.97	0.83	0.0001
<b>1-year estimate</b>				
<b>Patients remaining at risk</b>	12	1	5	0
<b>Event-free rate #</b>	0.15	0.05	0.13	0
<b>95% C.I for rate #</b>	[0.07; 0.23]	[0.05; 0.15]	[0.03; 0.23]	....
<b>Cumulative events</b>	103	32	38	37

# Kaplan-Meier estimate

# # Including censored observations

**Figura 1: Kaplan-Meier curve of Progression Free Survival by types of experimental arms**



Subgroup comparisons	Log Rank p
<b>CONTROL VS. EACH EXPERIMENTAL</b>	
<b>CONTROL vs. G/C</b>	0.56
<b>CONTROL vs. D/C</b>	0.79
<b>CONTROL vs. D</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>EXPERIMENTAL ARM</b>	
<b>G/C vs. D/C</b>	0.74
<b>G/C vs. D</b>	<b>0.02</b>
<b>D/C vs. D</b>	<b>0.005</b>

**Tabla 4: Summary of Overall Survival by treatment arm**

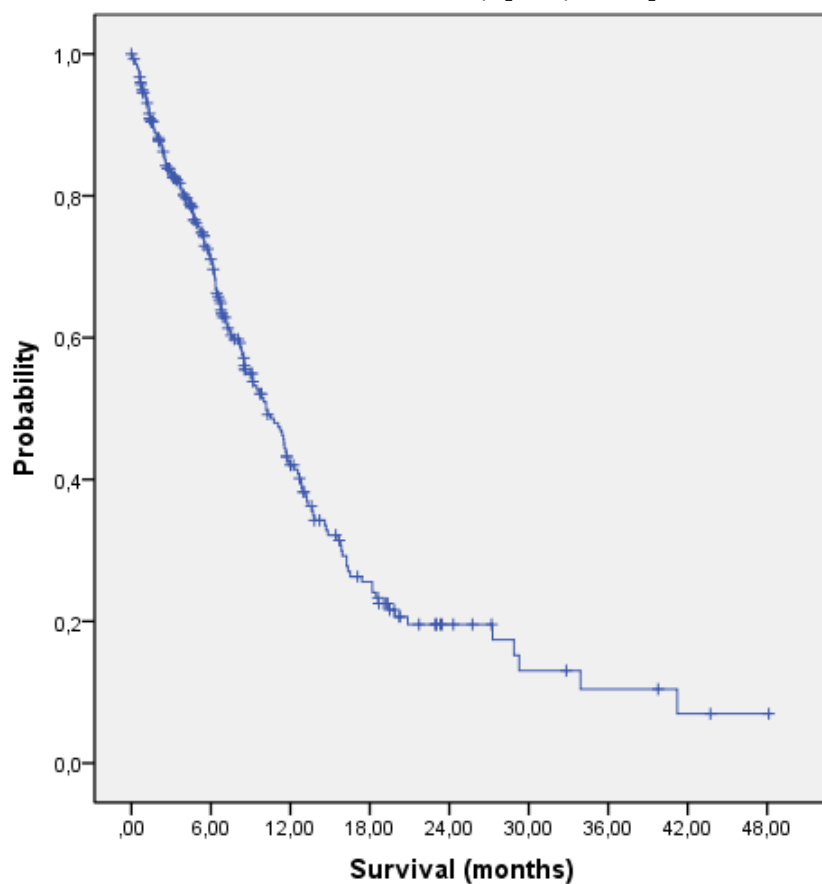
	<b>Control</b>	<b>Experimental</b>
<b>Patients included in the analysis</b>	142	137
<b>Patients with event (%)</b>	73 (51.4)	89 (65)
<b>Patients censored (%)</b>	69 (48.6)	48 (35)
<b>Median OS months #</b>	12.66	8.52
<b>95% CI for Median #</b>	[10.07; 15.26]	[6.41; 10.63]
<b>25% and 75% - ile #</b>	5.86; 27.27	4.47; 14.70
<b>Range # #</b>	0.0 to 48.13	0.0 to 32.83
<b>p-value (Log-rank Test)</b>	0.006	
<b>Row Hazard ratio</b>	1	1.55
<b>95% C.I for HR</b>		[1.13; 2.12]
<b>p-value</b>		0.006
<b>Adjusted Hazard Ratio by stratification factors</b>	1	1.85
<b>95% C.I for HR</b>		[1.33; 2.57]
<b>p-value</b>		< 0.0001
<b>1-year estimate</b>		
<b>Patients remaining at risk</b>	38	27
<b>Event-free rate #</b>	0.49	0.32
<b>95% C.I for rate #</b>	[0.39; 0.59]	[0.22; 0.42]
<b>Cumulative events</b>	56	72
<b>2-year estimate</b>		
<b>Patients remaining at risk</b>	5	2
<b>Event-free rate #</b>	0.23	0.02
<b>95% C.I for rate #</b>	[0.11; 0.35]	[0.06; 0.10]
<b>Cumulative events</b>	71	88

# Kaplan-Meier estimate

# # Including censored observations

**Figura 2: Kaplan-Meier curve of Overall Survival**

**Median OS and 95%CI:** 10.16 months; [8.32; 12.01]



**Tabla 5: Summary of Best Overall Response on 279 Per Protocol Patients**

	<b>N(%)</b>
<b>No. of subjects</b>	279
<b>CR</b>	2(0.7)
<b>PR</b>	88(31.5)
<b>SD</b>	82(29.4)
<b>PD(1)</b>	73(26.2)
<b>NE(2)</b>	1(0.4)
<b>NA(3)</b>	17(6.1)
<b>Not yet tumor assessment evaluated</b>	16(5.7)
<b>Responders #</b>	90(32.3)
<b>Non-Responders # #</b>	189(67.7)

# Responders are patients with best overall response of confirmed CR or PR.

# # Non-Responder is PD, SD or Missing, where Missing includes NE, NA or Not yet tumor assessment evaluated.

(1) En 24 pacientes, las progresiones son clínicas

(2) Hay TAC en ciclo 2 pero el investigador lo considera NE.

(3) Motivos por los que en estos 17 pacientes es NA:

Motivos por los que en estos 17 pacientes la Best Response es NA	
1 ciclo. Exitus por deterioro función respiratoria e infección	1
1 ciclo. Salida por decisión investigador toxicidad anorexia y astenia	1
1 ciclo. Salida por exitus por toxicidad	4
1 ciclo. Salida por insuficiencia respiratoria y derrame pleural	1
1 ciclo. Salida por muerte súbita (posible TEP)	1
1 ciclo. Salida por pérdida de seguimiento.	1
1 ciclo. Salida por Shock séptico	1
1 ciclo. Salida por toxicidad y perdida de seguimiento	1
1 ciclo. Salida por toxicidad, perforación intestinal	1
1 ciclo. Salida por toxicidad hematológica y neurológica.	1
1 ciclo. Salida por Toxicidad	1
1 ciclo. Salida por vasculopatía periférica	1
2 ciclos. Salida por decisión del investigador.	1
2 ciclos. Salida por pérdida de seguimiento.	1

**Tabla 6: Summary of Best Overall Response by Experimental treatment arm**

	Control	Experimental
<b>Number of subjects</b>	142	137
<b>Responders</b>	53(37.3)	37(27)
<b>Non-Responders</b>	89(62.7)	100(73)
<b>95% CI for Response Rates *</b>	[29.4; 45.8]	[19.8; 35.3]
<b>p-value (Fisher exact test)</b>	0.07	
<b>Odds Ratio of Response</b>	1	0.62
<b>95% CI for the Odds Ratio</b>		[0.37; 1.03]
<b>Complete Response (CR)</b>	1(0.7)	1(0.7)
<b>95% CI for CR rates*</b>	[0.0; 4.0]	[0.0; 4.0]
<b>Partial Response (PR)</b>	52(36.6)	36(26.3)
<b>95% CI for PR rates*</b>	[28.7; 45.1]	[19.1; 34.5]
<b>Stable Disease (SD)</b>	38(26.8)	44(32.1)
<b>95% CI for SD rates*</b>	[19.7; 34.8]	[24.4; 40.6]
<b>Progressive disease (PD)</b>	35(24.6)	38(27.7)
<b>95% CI for PD rates*</b>	[17.8; 32.6]	[20.4; 36]
<b>Missing (No Response Assessment)</b>	16(11.2)	18(13.1)

**\*95% CI for one sample binomial using Pearson-Clopper method**

#### 7.4.2 Conclusiones sobre Eficacia

En el análisis intermedio preplanificado se concluye que, la hipótesis del ensayo clínico que era superioridad del grupo experimental en su conjunto, frente al grupo control, no podría ser confirmada aunque se alcanzara el reclutamiento total inicialmente previsto.

Por lo que se notificó el cierre anticipado del estudio para cumplir con las normas de finalización precoz de los ensayos clínicos (análisis de futilidad).



## **8. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

### **8.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

Los fármacos utilizados en este ensayo están comercializados desde hace varios años y el perfil de seguridad/acontecimientos adversos es conocido. En este ensayo no se han producido acontecimientos adversos fuera de lo común.

Dado que el objetivo del análisis interino por el cual se cerró en ensayo no era el análisis de los acontecimientos adversos, estos no se han analizado para este ensayo.

### **8.2 FALLECIMIENTOS, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES O CLINICAMENTE RELEVANTES**

#### **8.2.1 Listado de Fallecimientos, otros Acontecimientos Adversos Graves o Clínicamente relevantes**

Durante el estudio se han registrado 68 casos de Acontecimientos Adversos Graves relacionados con la medicación y 106 casos de Acontecimientos Adversos Graves no relacionados con la medicación.

De los casos de Acontecimientos Adversos Graves fue reportado como SUSAR uno sólo al estar relacionado con la medicación y considerarse inesperado: Neutropenia afebril grave y fracaso renal agudo.

##### **8.2.1.1 Fallecimientos**



PAC	Nº AA	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec	Desenlace	Val. Caus
25-N001	2	Hombre	62	uk	DOCEX+CIS	30-sep-09	NA	Disnea G3	Hospitalization	F	1
01-N007	3	H	69	47.7	DOCEX+CIS	14/08/2010	15/08/2010	shock séptico	Hospitalization	F	2
15-N003	3	H	49	64	DOCEX+CIS	04/08/2010	22/08/2010	Estado febril	Hospitalization	F	2
22-N003	1	H	74	70	GEM+CIS	24/03/2010	24/03/2010	morte repente	fallecimiento	F	2
25-N003	1	H	58	85	DOCETAXEL	09/08/2010	16/08/2010	Síndrome febril	Hospitalization	F	2
31-N001	1	H	57	66	GEM+CIS	17/07/2010	25/07/2010	Dolor lumbar	Hospitalization	F	2
01N010	1	M	55	84	DOCEX+CIS	24/09/2010	12/10/2010	Insuficiencia cardíaca	F	F	1
03N023	1	H	62	90	DOCEX+CIS	12/12/2010	14/12/2010	Progresión a nivel hepático GOT G3 / GPT G3	F	F	2
03N032	1	M	63	60	DOCEX+CIS	23/10/2011	10/11/2011	Acude por inflamación del mentón	F	F	2
10N009	1	H	59	UK	CIS+GEM	14/10/2011	16/11/2011	Convulsiones y pérdida de fuerza en MMII	F	F	2
19N010	1	M	63	ND	DOCEX+CIS	19/04/2011	21/04/2011	Neutropenia, anemia, trombopenia G4	Hospitalization	F	1
19N013	3	H	47	73	DOCEX+CIS	18/05/2011	19/05/2011	Reagudación EPOC	Hospitalization	F	2
19N021	1	H	71	51	DOCEX+CIS	05/12/2011	06/12/2011	Neutropenia G4, el 05/12/2011	Fallecimiento	F	1
22N010	1	H	70	ND	DOCEX+CIS	25/11/2011	25/11/2011	Muerte súbita en domicilio, sin cambios sintomáticos	Fallecimiento	F	2
25N006	1	M	63	64	DOCEX+CIS	29/12/2010	29/12/2010	Ausencia signos vitales	F	F	2
27N004	1	H	73	ND	DOCEX+CIS	31/05/2011	31/05/2011	Empeoramiento general	Hospitalization	F	2
30N002	1	H	uk	ND	CIS+GEM	07/09/2011	12/09/2011	Hemoptisis Grado 3	Hospitalization	F	2
01N020	1	M	60	69	CIS+GEM	20/03/2012	08/04/2012	Neumonía	H	F	2
10N009	1	H	59	UK	CIS+GEM	14/10/2011	16/11/2011	Paresia de hemitruco izquierdo. Tras TAC: se ve lesión frontal compatible con metástasis.	F	F	2
10N010	1	H	45	UK	DOCEX+CIS	14/11/2011	29/11/2011	Alteración de conducta y agitación psicomotriz, cefalea y cuadro confusional. Tras resonancia cerebral se ven múltiples lesiones.	F	F	2
19N024	1	H	68	65	DOCETAXEL	12/04/2012	16/04/2012	Mal control del dolor Grado 3	F	F	2
20N018	2	M	53	63.5	DOCEX+CIS	09/10/2012	13/10/2012	Ingresos por Disnea y durante el ingreso presenta sepsis de probable origen respiratorio. Fallece el 13/10/2012	H	F	2
24N007	1	M	46	UK	Carbo +DOCEX	06/12/2011	06/12/2011	Fallecimiento por Progresión de enfermedad	F	F	2
24N012	2	H	74	69	Carbo+GEM	05/11/2012	10/11/2012	Mal estado general deterioro PS hasta 3 y finalmente fallece el 10/11/2012	H	F	2
30 N001	2	M	uk	uk	DOCEX+CIS	15/03/2012	16/03/2012	Deterioro estado general y fallecimiento el 16/03/2012 por progresión enfermedad.	F	F	2
34 N011	1	M	44	UK	tratamiento, per	23/06/2010	27/06/2010	Posible Neumonía, con derrame pericárdico y trombosis arterial pulmonar. Fallece el 27/06/2010	H	F	2
34 N017	1	M	49	58	DOCEX+CIS	05/06/2012	06/06/2012	Disnea severa y hemoptisis abundante. Exitus el 06/06/2012	H	F	2
19N037	1	H	63	UK	DOCEX+CIS	23/12/2012	27/12/2012	Status epiléptico	H	F	2
19N028	1	H	65	83	DOCEX+CIS	16/04/2012	16/04/2012	Exitus en casa	H	F	2
20N021	2	H	63	52	CISPLATINO +	04/01/2013	14/01/2013	Desconexión del medio y Disnea	H	F	2
03N035	1	H	68	92	DOCEX+CIS	29/06/2012	29/06/2012	insuficiencia respiratoria y parada cardíaca	H	F	2

- **Sexo:** H= Hombre; M= Mujer
- **Tratamiento:** C= Control; E1= Experimental (Gemc/Cis); E2= Exp (Docetx/Cis); E3= Exp (Docetx); NA= No aplica
- **Consecuencias:** H= Hospitalización; PH= Prolongación Hospitalización; F=Fallecimiento; VP= Vida del Paciente en peligro; CR= Clínicamente Relevante; NA= No Aplica
- **Desenlace:** RS= Recuperación Sin secuelas; RC= Recuperación Con secuelas; IP= Incapacidad Permanente; F= Fallecimiento
- **Valoración de la causalidad por el investigador:** 1= SI relacionado; 2= NO relacionado



#### **8.2.1.2 Otros Acontecimientos Adversos graves (AAG)**



*Grupo Español de Cáncer de Pulmón*  
*Spanish Lung Cancer Group*

PAC	Nº AAG	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
34-0003	1	Hombre	48	uk	CIS+GEM	15-oct-08	10/09/2009	Neutropenia G4	Hospitalization	RS	1
10-0003	1	Hombre	78	uk	DOCEX+CIS	02-oct-08	18/09/2009	Tromboembolismo pulmonar G4	Hospitalization	RS	2
01-0004	1	Hombre	78	uk	DOCEX+CIS	01-may-08	03/07/2009	Dolor G2	Hospitalization	RS	2
01-0004	2	Hombre	78	uk	DOCEX+CIS	06-may-08	16/10/2009	Infección respiratoria G2	Hospitalization	RS	2
34-0003	2	Hombre	48	uk	GEM+CIS	17-nov-08	26/06/2009	Dolor abdominal y fiebre	Hospitalization	RS	2
04-0001	2	Hombre	59	uk	NA	11-oct-08	28/10/2009	Bypass trombosis	Hospitalization	RS	2
20-0002	1	Hombre	75	uk	NA	31-jul-08	14/09/2009	Abceso perianal	Hospitalization	RS	2
08-0003	1	Hombre	71	uk	DOCEX+CIS	27-ene-09	18/09/2009	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
14-N001	1	Hombre	69	uk	DOCEX+CIS	08-ago-09	01/12/2009	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
15-0001	1	Hombre	59	uk	DOCEX+CIS	20-mar-09	NA	Neutropenia febril G3	Hospitalization	RS	1
16-N003	1	Hombre	68	uk	GEM+CIS	04-Ag-09	04/12/2009	Fracaso renal G2	Hospitalization	RC	1
22-0008	1	Hombre	66	uk	DOCEX+CIS	23-feb-09	06/05/2009	Fracaso renal agudo G3	Hospitalization	RS	1
24-9010	1	Hombre	71	uk	DOCEX+CIS	04-jul-09	08/10/2009	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
34-N001	1	Hombre	57	uk	DOCEX+CIS	19-jul-09	04/08/2009	Diarrea severa grado 3	Hospitalization	RS	1
25-N001	1	Hombre	62	uk	DOCEX+CIS	26-sep-09	NA	Mucositis G3	Hospitalization	RS	1
11-N004	1	Hombre	66	uk	DOCEX+CIS	30-sep-09	12/11/2009	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
34-0002	1	Hombre	78	uk	DOCEX+CIS	30-jul-08	17/02/2009	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
34-N002	1	Hombre	75	uk	DOCETAXEL	04-nov-09	17/12/2009	Neutropenia G4	Hospitalization	RS	1
22-0006	1	Hombre	68	uk	NA	24-feb-09	06/05/2009	Disnea G2	Hospitalization	-	2
25-0002	1	Mujer	45	uk	NA	16-mar-09	25/03/2009	Hemorragia digestiva G2	Hospitalization	-	2
25-0002	2	Mujer	45	uk	NA	30-mar-09	24/06/2009	Fiebre G2 e infección por estafilococo	Hospitalization	-	2
25-0002	3	Mujer	45	uk	NA	08-abr-09	07/10/2009	Debilidad y fiebre sin neutropenia	Hospitalization	-	2



<b>34-0006</b>	1	Hombre	48	uk	GEM+CIS	05-ene-09	26/06/2009	Dolor adominal y deterioro clínico	Hospitalization	-	2
<b>39-9001</b>	1	Hombre	60	uk	NA	21-abr-09	22/04/2009	Síndrome confusional agudo	Hospitalization	-	2
<b>31-9004</b>	1	Hombre	62	uk	NA	09-jul-09	10/12/2009	Pérdida de fuerza en extremidades inferiores/progresión cerebral	Hospitalization	-	2
<b>01-N001</b>	1	Hombre	68	uk	DOCEX+CIS	13-jul-09	26/10/2009	Shock Séptico G2	Hospitalization	-	2
<b>16-N003</b>	2	Hombre	68	uk	GEM+CIS	04-ago-09	08/10/2009	Disnea, Insuficiencia respiratoria, neumonitis	Hospitalization	-	2
<b>03-N002</b>	1	Hombre	66	uk	DOCETAXEL	24-jul-09	06/11/2009	Progresión de la enfermedad	Hospitalization	-	2
<b>25-N002</b>	1	Mujer	45	uk	DOCETAXEL	04-oct-09	03/12/2009	Disnea G3	Hospitalization	-	2
<b>01-N006</b>	1	H	59	uk	DOCEX+CIS	26/07/2010	28/07/2010	Neutropenia febrile G4	Hospitalization	RS	1
<b>01-N007</b>	1	H	69	47,7	DOCEX+CIS	19/07/2010	28/07/2010	Mucositis G4	Hospitalization	RS	1
<b>01-N007</b>	2	H	69	47,7	DOCEX+CIS	19/07/2010	28/07/2010	Pneumonía G3	Hospitalization	RC	2
<b>03-N017</b>	1	M	57	69	DOCEX+CIS	18/08/2010	09/09/2010	Pneumonía G3	Hospitalization	Traslado a otro hospital	2
<b>09-N001</b>	1	H	56	89	DOCEX+CIS	26/01/2010	29/01/2010	Diarrea G2	Hospitalization	RS	1
<b>09-N001</b>	2	H	56	89	DOCEX+CIS	01/02/2010	04/02/2010	Diarrea G3	Hospitalization	RS	1
<b>09-N001</b>	3	H	56	89	DOCEX+CIS	24/02/2010	26/02/2010	Disnea G2	Hospitalization	RS	2
<b>11-N006</b>	1	H	70	82	GEM+CIS	29/07/2010	30/07/2010	Tromboembolismo pulmonar	Hospitalization	RS	2
<b>14-N007</b>	1	H	42	66	DOCEX+CIS	04/10/2010	11/10/2010	Arritmia cardíaca	Hospitalization	RS	2
<b>14-N008</b>	1	M	64	52	DOCEX+CIS	16/11/2010	30/11/2010	Fiebre	Hospitalization	RS	2
<b>15-N003</b>	1	H	49	64	DOCEX+CIS	18/06/2010	24/06/2010	Diarrea G1	Hospitalization	RS	2
<b>15-N003</b>	2	H	49	64	DOCEX+CIS	08/07/2010	12/07/2010	Disnea G3	Hospitalization	RS	2
<b>19-N003</b>	1	H	77	40	DOCEX+CIS	31/03/2010	05/04/2010	Neutropenia G4	Hospitalization	RS	1
<b>19-N003</b>	1	H	77	40	DOCEX+CIS	31/03/2010	09/04/2010	Tubulopatía renal	Hospitalization	RS	1
<b>19-N003</b>	2	H	77	40	DOCEX+CIS	06/05/2010	11/05/2010	Infección respiratoria	Hospitalization	RS	1
<b>19-N005</b>	1	H	44	80	DOCEX+CIS	24/05/2010	31/05/2010	Pérdida de conciencia	Hospitalization	RS	2



20-N002	1	M	45	59,3	GEM+CIS	10/03/2010	24/03/2010	Artritis séptica	Hospitalization	RS	2
20-N002	2	M	45	59,3	GEM+CIS	18/03/2010	28/04/2010	Endocarditis	Hospitalization	RS	2
22-N002	1	H	67	73	DOCEX+CIS	21/06/2010	01/07/2010	Pneumonia G3	Hospitalization	RS	2
22-N004	1	H	78	69	DOCEX+CIS	14/09/2010	20/09/2010	diarrea G3/neutropeniaG3	Hospitalization	RS	1
24-N005	1	H	64	65	DOCEX+CIS	11/06/2010	17/06/2010	Neutropenia febrile G4	Hospitalization	RS	2
27-N001	1	H	62	67	DOCEX+CIS	22/05/2010	26/05/2010	Pneumonia	Hospitalization	RS	2
27-N002	1	H	67	73,4	DOCEX+CIS	13/05/2010	18/05/2010	Neutropenia G3	Hospitalization	RS	1
27-N003	1	H	75	UNK	DOCEX+CIS	10/10/2010	05/11/2010	Neutropenia G3	Hospitalization	RS	1
34-N004	1	H	67	96	DOCEX+CIS	07/02/2010	12/02/2010	Pneumonia	Hospitalization	RS	2
34-N009	1	H	62	63	DOCEX+CIS	21/06/2010	07/07/2010	Infección respiratoria	Hospitalization	RS	2
34-N012	1	H	64	105	DOCEX+CIS	13/07/2010	19/07/2010	Sepsis severa	Hospitalization	RS	2
34-N012	2	H	64	100	DOCEX+CIS	31/07/2010	04/08/2010	Neutropenia G4	Hospitalization	RS	1
34-N009	2	H	57	53	DOCEX+CIS	24/08/2010	31/08/2010	Síndrome confusional	Hospitalization	RS	2
01N011	1	H	58	69	DOCEX+CIS	21/12/2010	24/12/2010	Dolor incontrolado	Hospitalization	RS	2
01N016	1	H	67	93	DOCEX+CIS	07/09/2011	14/09/2011	Fiebre de 38,4°C con disminución de neutros (12% N)	Hospitalization	RS	1
03N024	1	H	65	UK	DOCEX+CIS	12/05/2011	20/05/2011	Síndrome febril	Hospitalization	RS	1
09N003	1	H	43	uk	NO	27/12/2011	30/12/2011	Neumotorax	Hospitalization	RS	2
10N002	1	H	64	73	DOCEX+CIS	28/02/2011	11/03/2011	Neumonía	Hospitalization	RS	1
10N002	2	H	64	73	DOCEX+CIS	25/03/2011	06/04/2011	Neutropenia febril	Hospitalization	RS	1
10N005	1	H	63	UK	CIS+GEM	08/06/2011	16/06/2011	Disnea	Hospitalization	RS	2
10N006	1	H	68	UK	DOCEX+CIS	17/10/2011	19/10/2011	Neutropenia G3y neutropenia febril G3 (Tº 39 C)	Hospitalization	RS	1
10N008	1	H	60	UK	DOCEX+CIS	16/07/2011	27/07/2011	Neutropenia febril, pero acude a urgencias por debilidad, mareo inespecífico, parestesias en EESS	Hospitalization	RS	1
10N008	2	H	60	UK	DOCEX+CIS	01/10/2011	04/10/2011	Dolor abdominal	Hospitalization	RS	1



<b>10N008</b>	3	H	60	UK	DOCEX+CIS	25/12/2011	28/12/2011	Neutropenia G4 y Erupción cutánea	Hospitalization	RS	1
<b>11N007</b>	1	M	55	75	DOCETAXEL	26/05/2011	31/05/2011	Infección respiratoria	Hospitalization	RS	1
<b>14N010</b>	1	H	59	uk	CIS+GEM	27/11/2011	15/12/2011	Fiebre	Hospitalization	RS	1
<b>15N005</b>	1	M	49	59	DOCEX+CIS	24/05/2011	27/05/2011	Hemoptisis	Hospitalization	RS	2
<b>19N009</b>	1	H	58	79	DOCEX+CIS	05/03/2011	09/03/2011	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
<b>19N013</b>	1	H	47	73	DOCEX+CIS	17/04/2011	03/05/2011	Disnea Grado 1, Sensación febril y aumento de tos.	Hospitalization	RS	2
<b>19N013</b>	2	H	47	73	DOCEX+CIS	11/05/2011	13/05/2011	Valores altreados de Hg, Na, K, ca, neutrof. Y infección respiratoria	Hospitalization	RS	1
<b>19N014</b>	1	H	69	73	DOCEX+CIS	04/09/2011	12/09/2011	Disnea G2 y Augmento derrame pleural G3	Hospitalization	RS	2
<b>19N017</b>	1	H	uk	82	DOCEX+CIS	16/09/2011	26/09/2011	Neutropenia G2, Tª 37,5°C y Mucositis G2	Hospitalization	RS	1
<b>19N018</b>	1	M	82	79	DOCEX+CIS	11/09/2011	15/09/2011	Neutropenia febril G4 (Tº 38,1°C), Hiponatremia G1, Hipopotasemia G1	Hospitalization	RS	1
<b>19N019</b>	1	M	79	58	CIS+GEM	14/09/2011	03/10/2011	Disnea G3 después de recibir el 1er ciclo, Insuficiencia respiratoria G2, Insuficiencia cardíaca G2	Hospitalization	RC	1
<b>20N005</b>	1	H	66	81	DOCEX+CIS	26/01/2011	04/02/2011	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
<b>20N008</b>	1	M	43	73	DOCEX+CIS	03/11/2011	08/11/2011	Hallazgo accidental de Trombolismo pulmonar no oclusivo	Clinicamente relevante	RS	2
<b>20N009</b>	1	H	57	95	DOCEX+CIS	03/11/2011	23/11/2011	Neutropenia febril G3, fiebre (39°C), Diarrea, Síndrome miccional	Hospitalization	RS	1
<b>20N009</b>	2	H	57	95	DOCEX+CIS	11/12/2011	15/12/2011	Cuadro febril 37,9°C y Neutrofilos 0,53.103/l	Hospitalization	RS	1
<b>22N005</b>	1	H	67	64	DOCEX+CIS	01/02/2011	04/02/2011	Infección respiratoria	Hospitalization	RS	2



<b>22N005</b>	2	H	67	64	DOCEX+CIS	08/02/2011	10/02/2011	Shock anafiláctico al contraste	Hospitalization	RS	2
<b>22N006</b>	1	H	72	uk	CIS+GEM	19/03/2011	21/03/2011	Neumonía	Hospitalization	RS	2
<b>22N006</b>	2	H	72	82,5	CIS+GEM	30/06/2011	05/07/2011	Neutropenia febril G3, anemia G3 y trombopenia G4	Hospitalization	RS	1
<b>22N012</b>	1	H	69	69,2	DOCEX+CIS	11/10/2011	17/10/2011	Neutropenia G4	Hospitalization	RS	1
<b>24N006</b>	1	H	64	59	DOCEX+CIS	09/03/2011	17/03/2011	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
<b>26N003</b>	1	H	61	81	DOCEX+CIS	11/05/2011	12/05/2011	Neutropenia febril G4	Hospitalization	RS	1
<b>26N003</b>	2	H	62	83	DOCEX+CIS	08/07/2011	13/07/2011	Fiebre sin neutropenia	Hospitalization	RS	1
<b>30N003</b>	1	H	77	ND	/////	20/09/2011	29/09/2011	Hemoptisis moderada 12h	Hospitalization	H	2
<b>34N014</b>	1	M	uk	56	DOCEX+CIS	21/02/2011	09/03/2011	Dolor incontrolado y náuseas	Hospitalization	RC	2
<b>01N016</b>	1	H	67	93	DOCEX+CIS	07/09/2011	14/09/2011	Fiebre 38,4°C con disminución neutrófilos (12%)	H	RS	1
<b>01N016</b>	2	H	67	93	DOCEX+CIS	29/09/2011	10/10/2011	Neutropenia febril, insuficiencia renal, pancitopenia	H	RS	1
<b>01N017</b>	1	H	60	104	CIS+GEM	01/03/2012	04/03/2012	Infección respiratoria	H	RS	2
<b>01N018</b>	1	M	73	95,5	Carbo +DOCEX	30/11/2011	15/12/2011	Mucositis G3 y Insuficiencia renal	H	RS	1
<b>01N019</b>	1	H	67	84	CIS/Carbo +DOCEX	28/02/2012	16/03/2012	SEPSIS	H	RS	1
<b>03N030</b>	1	M	43	80	CIS+GEM	28/09/2011	03/10/2011	Tromboembolismo pulmonar	H	RS	2
<b>05N002</b>	1	H	62	68	CIS+GEM	15/02/2012	22/02/2011	Tromboembolismo pulmonar submasivo bilateral	H	RS	2
<b>09N003</b>	2	H	43	67,5	CIS+GEM	23/02/2012	07/03/2012	Ingresa por neumotórax	H	RC	2
<b>09N004</b>	1	H	67	UK	CIS+GEM	25/04/2012	04/05/2012	Acude a consulta con deterioro PS=2 e hiponatremia y se decide ingresar	H	RC	2



09N007	1	H	52	63	DOCEX+CIS	10/10/2012	15/10/2012	Debilidad en MMII y Astenia	H	RS	1
10N002	1	H	65	UK	DOCEX+CIS	28/02/2011	11/03/2011	Infección respiratoria	H	RS	1
10N002	2	H	65	UK	DOCEX+CIS	25/03/2011	06/04/2011	Neumonitis en LII	H	RS	1
14N012	1	H	76	UK	DOCEX+CIS	06/11/2012	16/11/2012	Disnea grado 3	H	RS	2
19N027	1	H	62	UK	DOCEX+CIS	20/02/2012	07/03/2012	Tromboembolismo pulmonar/ Anemia Grado 3	H	RS	2
19N027	2	H	62	87	DOCEX+CIS	20/03/2012	28/03/2012	Hiponatremia g3 y hipotasemia g1	H	RS	2
19N030	1	H	67	81	CIS+GEM	14/07/2012	14/08/2012	Fiebre G1	H	RS	2
19N032	1	H	56	85	CIS+GEM	05/11/2012	07/11/2012	Isquemia aguda miembro inf izdo G3. Embolectomia iliaca y femoral izda	H	RS	2
19N033	1	H	72	uk	CIS+GEM	13/09/2012	17/09/2012	Pancitopenia G3	H	RS	1
19N034	1	H	71	78	CIS+GEM	09/10/2012	15/10/2012	Orquitis aguda	Prolong en H	RS	2
19N035	1	H	67	86	DOCEX+CIS	04/12/2012	17/12/2012	Disnea grado3 por Neumotorax	H	RS	2
19N037	1	H	63	UK	DOCEX+CIS	23/12/2012		Status epiléptico	H		2
20N010	1	M	36	63,6	CIS+GEM	27/12/2011	31/12/2011	Hemoptisis	H	RS	2
20N010	2	M	37	63	CIS+GEM	26/03/2012	02/04/2012	Infección respiratoria	H	RS	1
20N012	1	H	74	80	DOCEX+CIS	06/01/2012	13/01/2012	Diarrea y durante estancia en urgencias: Neutropenia afebril grave y <b>fracaso renal agudo</b> (SUSAR)	H	RS	1
20N012	2	H	74	80	DOCEX+CIS	15/01/2012	16/01/2012	Hematuria	H	RS	2
20N018	1	M	53	63,5	DOCEX+CIS	09/09/2012	04/10/2012	Tromboembolismo pulmonar con derrame pleural masivo	H	RS	2
20N020	1	H	75	77,7	DOCEX+CIS	09/10/2012	11/10/2012	Neumonía Basal derecha	H	RS	2
20N021	1	H	63	51,4	CIS+GEM	11/10/2012	18/10/2012	Neumonía	H	RS	2





<b>24N009</b>	1	H	67	UK	DOCETAXEL	11/03/2012	15/03/2012	Neutropenia febril G3	H	RS	1
<b>24N010</b>	1	H	63	83	DOCEX+CIS	16/06/2011	09/07/2012	Perforación intestinal relacionada con el Docetaxel	H	RS	1
<b>24N011</b>	1	H	52	62	CIS+GEM	18/09/2012	27/09/2011	Afasia de aparición súbita	H	RS	2
<b>24N011</b>	2	H		62	CIS+GEM	18/11/2012		Neutropenia G4 con Tª de 37,8°C	H		1
<b>24N012</b>	1	H	74	69	Carbo+GEM	15/10/2012	02/11/2012	Disnea de mínimos esfuerzos	H	RS	2
<b>25N010</b>	1	H	61	62	DOCEX+CIS	05/07/2012	11/07/2012	Tromboembolismo pulmonar	H	RS	2
<b>30 N001</b>	1	M	73	96	DOCEX+CIS	28/07/2011	03/08/2011	Absceso Perianal	H	RS	2
<b>30N005</b>	1	H	70	69	DOCEX+CIS	07/02/2012	15/02/2012	Pérdida de conciencia con episodios tónico-clónicos tras tace se objetiva Progresión de enf.	H	RC	1
<b>34N006</b>	1	H	71	75	CIS+GEM	17/06/2010	06/07/2010	Infección respiratoria	H	RS	2
<b>34N013</b>	1	H	60	73	DOCEX+CIS	29/10/2010	12/11/2010	Neutropenia febril	H	RS	1
<b>34N016</b>	1	M	48	65	DOCEX+CIS	23/04/2012	02/05/2012	SEPSIS severa	H	RS	2
<b>14N014</b>	1	H	64	72	CIS+GEM	16/02/2013	28/02/2013	<b>Hipotensión por Hipovolemia</b>	H	RS	1
								<b>Anemia G4</b>			
								<b>Trombocitopenia G4</b>			
								<b>infección por estafilococcus con fiebre 38,5°C (G1)</b>			
<b>19N030</b>	1	H	67	81	CIS+GEM	14/07/2012	14/08/2012	<b>Neumonía G1</b>	H	RS	1
								<b>Insuf respiratoria</b>			
								<b>Trombopenia G3 /neutropenia febril G4</b>			
								<b>Anemia G3</b>			



<b>19N035</b>	2	H	67	86	DOCEX+CIS	21/01/2013	12/02/2013	Neumotórax izdo recidivante	H	RS	2
<b>19N036</b>	1	H	51	70	DOCEX+CIS	04/01/2013	10/01/2013	Disnea G3	H	RS	2
<b>19N028</b>	2	H	74	80	DOCEX+CIS	15/01/2012	16/01/2012	Hematuria	H	RS	2
<b>20N012</b>	2	H	74	80	DOCEX+CIS	15/01/2012	16/01/2012	Hematuria	H	RS	2
<b>24N011</b>	2	H		62	CIS+GEM	18/11/2012	05/12/2012	Neutropenia G4	H	RS	1
<b>34N010</b>	1	H	67	77	DOCEX	29/10/2010	03/11/2010	Retención de orina y hematuria	H	RS	2

- **Sexo:** H= Hombre; M= Mujer
- **Consecuencias:** H= Hospitalización; PH= Prolongación Hospitalización; F= Fallecimiento; VP= Vida del Paciente en peligro; CR= Clínicamente Relevante; NA= No Aplica
- **Desenlace:** RS= Recuperación Sin secuelas; RC= Recuperación Con secuelas; IP= Incapacidad Permanente; F= Fallecimiento
- **Valoración de la causalidad por el investigador:** 1= SI relacionado; 2= NO relacionado



### **8.2.1.3 AAG Clínicamente relevantes**

Ver apartado 8.2.1.2

## **8.3 CONCLUSIONES SOBRE SEGURIDAD**

No se ha observado ningún acontecimiento adverso que hay puesto en riesgo la seguridad de los sujetos del ensayo.

## **9. DISCUSION Y CONCLUSIONES FINALES**

### **RECOMENDACIONES FINALES SURGIDAS EN EL ANÁLISIS INTERMEDIO**

El estudio se detuvo y el reclutamiento finalizó antes de lo previsto, al analizar y evaluar los datos del estudio debido a la ausencia de beneficio clínico del brazo de tratamiento experimental sobre el brazo de tratamiento de control.

El análisis primario de SLP (Supervivencia libre de progresión) evidencia un efecto diferenciado en favor del brazo Control sobre el brazo de tratamiento experimental de magnitud  $HR = 1,35$  manteniendo un IC superior al 95% de 1,78, lo que representa hasta un 45% de reducción sobre la SLP del brazo control contra el brazo experimental, que no apoya la superioridad del experimental contra el control. El p-valor correspondiente para el análisis primario es de 0,03 y la potencia por debajo del 80%.

Cuando se llevó a cabo el análisis de la SLP y el brazo control se comparó con cada brazo experimental, también se observó un efecto nocivo inesperado del grupo de docetaxel, teniendo una  $HR = 2,65$  (IC superior del 95% = 4,24; p-valor = 0,00001 y el poder por encima del 90%) en comparación con el brazo de control. Además, los valores de p significativos (todos por debajo de 0.01) donde se obtienen los objetivos secundarios: Mejor respuesta global y la supervivencia general, eran compatibles con el análisis primario de SLP.

Los resultados de estos análisis provisionales se consideran definitivos y la conclusión general extraída de estos resultados no es probable que cambie con más análisis de seguimiento.

Bajo estas circunstancias, es inútil seguir aleatorizando a los pacientes y que caigan en el brazo experimental, por lo que se decide realizar el cierre prematuro del estudio (notificado a CEICs y AEMPS).

## **10. INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Enmiendas relevantes al protocolo:** se realizaron tres enmiendas relevantes al protocolo. La enmienda nº 3 es del 1 de febrero de 2011.

**Interrupción prematura del estudio:** Este estudio tuvo una interrupción prematura debido a que en el análisis interino de datos se vió que la hipótesis del ensayo no podrá ser alcanzada a pesar de llegar al número final de pacientes por protocolo, por este motivo se decide cerrar el reclutamiento, no por motivos de seguridad de los participantes. Se notificó dicho cierre el 18 de Marzo de 2013.

**Fecha del informe final de datos:** 15/10/2015