

## 1. TÍTULO

### **ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR LA EFICACIA DE CP-675,206 EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO**

Promotor:	Instituto Científico y Tecnológico de Navarra (ICT). Av. de Pío XII, 53 31008 Pamplona 948 425 600
Fármaco experimental:	CP 675,206 (tremelimumab): anticuerpo monoclonal humanizado frente a CTLA-4.
Indicación:	Pacientes con hepatocarcinoma avanzado.
Código del protocolo:	CT-2007-01
ClinicalTrials.gov ID:	NCT01008358
Código EudraCT:	EUCTR2008-001177-15-ES
Fase del ensayo clínico:	II
Fecha de inicio (inclusión del primer paciente):	25- Nov-2008
Fecha de finalización (última observación del último paciente):	14-Feb-2012
Fecha de finalización prematura:	NA
Investigador coordinador:	Jesús Prieto Valtueña Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Apartado 4209. 31080 Pamplona. España Tel: 948 19 47 00 Fax: 948 29 65 00
Monitorización:	Yolanda Martín TFS People Unidad Médica de Oncología Avda. de Europa, 20-B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid. España Tel: +34 91 490 9690 Fax: +34 91 490 97 20
Fecha informe:	03-Diciembre-2012

Este estudio se realizó conforme a las normas de *Buena Práctica Clínica (BPC)*, incluyendo el archivo de documentos fundamentales

**FIRMAS**

**Promotor:** Instituto Científico y Tecnológico de Navarra (ICT), S.A.

Aprobado por:

_____ Nombre, puesto	_____ Fecha
-------------------------	----------------

**2. RESUMEN**

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
<b>TITULO DEL ESTUDIO</b> Estudio fase II para evaluar la eficacia de CP-675,206 en pacientes con hepatocarcinoma avanzado		
<b>INVESTIGADORES Y CENTROS PARTICIPANTES</b> En el estudio participaron 5 centros en España, aunque finalmente sólo 3 centros incluyeron pacientes en el estudio (ver Apéndice 16.1.4)		
<b>DURACIÓN DEL ESTUDIO:</b> <b>Inicio:</b> 25-Noviembre-2008 (primer paciente incluido) <b>Fin:</b> 14-Febrero-2012 (última visita ultimo paciente)		
<b>FASE DE DESARROLLO:</b> Estudio fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado y de un único brazo.		
<b>OBJETIVOS</b> <b>Objetivo primario</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta tumoral objetiva, valorada mediante los criterios RECIST versión 1.0.</li></ul> <b>Objetivos secundarios</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Supervivencia libre de progresión.</li><li>• Supervivencia global.</li><li>• Valoración de la viremia y respuesta inmune frente al virus de la hepatitis C (VHC) y la respuesta viral en pacientes con hepatocarcinoma (HCC) avanzado y con infección subyacente por VHC.</li><li>• Perfil farmacocinético y tolerancia de CP 675,206 en pacientes con alteración de la función hepática.</li></ul>		
<b>METODOLOGÍA</b> Estudio en fase II, multicéntrico, de un solo brazo, y abierto en el que los objetivos eran evaluar la eficacia y la seguridad de CP 675,206 en pacientes con HCC avanzado. Todos los pacientes candidatos al estudio firmaron el documento de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento del estudio que no se considerase parte de la asistencia habitual y antes de recibir el tratamiento. Entraron en el estudio aquellos pacientes que se ajustaron a los criterios de selección del protocolo. Para poder administrar el tratamiento, todos los pacientes debían cumplir en el día 1 una serie de criterios. Se administró la dosis inicial de CP 675,206 en los 2 días laborables siguientes al registro sin contar los días festivos.		

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Las valoraciones clínicas y analíticas durante el tratamiento activo se realizaron de forma mensual con una ventana de +/- 5 días.</li> <li>La respuesta tumoral radiológica se evaluó, antes de la administración de cada ciclo (en los 15 días previos al mismo)</li> </ul> <p>Se administró el tratamiento cada 90 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>		
<b>NÚMERO DE PACIENTES</b> Estaba previsto incluir 20 pacientes con HCC avanzado. El tamaño muestral se determinó mediante el método de Simon con diseño óptimo. Finalmente, se incluyó un total de 21 pacientes.		
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> Pudieron ser incluidos en el estudio los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: Pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica; y no fueran candidatos a embolización o ablación percutánea. Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo de la enfermedad hepática con sorafenib, quimioterapia u hormonoterapia, si el último tratamiento se había administrado al menos 4 semanas antes de la inclusión y todas las toxicidades se habían resuelto. Asimismo, podían haber recibido tratamiento con radioterapia (externa o braquiterapia) de la enfermedad hepática si el tratamiento se había aplicado al menos 2 meses antes. Pacientes con infección crónica por VHC (estaba permitido el tratamiento previo con interferón siempre que el último tratamiento se hubiera administrado al menos 4 semanas antes); con estadio de Child-Pugh C o inferior. Al menos la mitad de los pacientes debían ser HLA-A2+ para evaluar la inmunidad específica frente a $\alpha$ -fetoproteína VHC ND. La determinación de HLA-A2 se realizaría mediante citometría de flujo empleando anticuerpos marcados anti-HLA-A2-FITC. Los pacientes debían presentar enfermedad medible según los criterios RECIST v1.0; con situación basal $<2$ según la escala <i>Eastearn Cooperative Oncology Group</i> (ECOG); supervivencia esperada de al menos 3 meses; tener adecuada función hepática, renal y medular, definidas por los siguientes parámetros obtenidos en los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio: creatinina sérica $<2$ mg/dL, AST y ALT $< 5X$ LSN, bilirrubina sérica $<3$ g/dl y albúmina $\geq 3,0$ g/dl, y hemoglobina $\geq 9$ g/dL, neutrófilos $>1500/$ mm <sup>3</sup> y plaquetas $>75.000/$ mm <sup>3</sup> ; con edad superior a 18 años y; con capacidad para otorgar consentimiento informado y de cumplir los requisitos del protocolo. Se excluyeron los pacientes con: tratamiento previo con otro agente CTL-4 (p.e. MDX 010); infección o enfermedades graves que desaconsejasen la participación del paciente en el estudio; con enfermedades autoinmunes que hubieran requerido tratamiento; uso crónico de fármacos inmunosupresores como esteroides sistémicos; tratamiento reciente con una medicación no aprobada por las autoridades reguladoras; diagnóstico de otras neoplasias, salvo carcinoma de células basales o escamosas de piel, carcinoma cervical in		

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
situ adecuadamente tratado u otros tumores tratados de forma curativa sin recidiva durante 3 o más años; presencia de metástasis conocidas en sistema nervioso central; infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); enfermedad cardíaca clínicamente significativa (clase III o IV de la NYHA); o incapacidad de seguir los procedimientos del estudio. No se permitió la participación en el estudio de mujeres embarazadas o en período de lactancia.		
<b>PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN, DOSIS, MODO DE ADMINISTRACIÓN Y NÚMERO DE LOTE:</b> CP 675,206 15 mg/kg administrado por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 90 días, con una ventana de +/- 5 días. Cada ciclo se define como un período de 90 días (3 meses).		
<b>TRATAMIENTOS DE REFERENCIA, DOSIS, MODO DE ADMINISTRACIÓN:</b> Se trata de un estudio de un solo brazo. No se empleó ningún tratamiento de referencia.		
<b>CRITERIOS DE EVALUACIÓN</b> <b><u>Eficacia</u></b> <i>Variable principal</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta tumoral objetiva, valorada mediante los criterios RECIST v1.0.</li></ul> <i>Variables secundarias</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Supervivencia libre de progresión.</li><li>• Supervivencia global.</li><li>• Valoración de la viremia y respuesta inmune frente al VHC y la respuesta viral en pacientes con HCC avanzado y con infección subyacente por VHC.</li></ul>		
<b><u>Seguridad</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perfil farmacocinético y tolerancia de CP 675,206 en pacientes con alteración de la función hepática.</li><li>• Frecuencia de efectos adversos</li></ul>		
<b>MÉTODOS ESTADÍSTICOS</b> El tamaño muestral se determinó mediante el método de Simon con diseño óptimo, en dos fases, con p0=5% y p1=25% y con un error alfa=0,05 y un error beta=0,20. Empleando estos parámetros habría un 5% de posibilidades de determinar que el fármaco es inactivo si la tasa de respuestas verdadera fuese del 25% y un 20% de determinar que es activo, si la tasa de respuestas real fuera del 5%. Con estas condiciones, era preciso tratar 17 pacientes evaluables y al menos 3 de ellos debían responder para cumplir los criterios establecidos. Para asegurar que se incluyera el número de pacientes necesario, se reclutarían 20 pacientes, para compensar a los pacientes no evaluables. Una vez finalizado el tratamiento, en función del poder estadístico de los resultados, se valoraría la necesidad de reajustar el tamaño		

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
<p>muestral. Las decisiones acerca de continuar o parar el reclutamiento previsto las tomaría el investigador principal del estudio junto con los investigadores colaboradores y se debía contar con la aprobación del promotor.</p> <p>Debido a la naturaleza del ensayo y al número de pacientes se realizó sólo estadística descriptiva de la serie. Para el análisis descriptivo los resultados de las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante estadísticos de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación típica y rango), calculando los límites del intervalo de confianza del 95% cuando fuera preciso.</p> <p>Todos los cálculos se realizaron con el software estadístico SAS versión 9.2.</p>		
<p><b>RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES:</b></p> <p><u>Características de los pacientes</u></p> <p>Se incluyeron un total de 21 pacientes. La edad media de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 65 años (rango de 48 – 79 años). La población de pacientes estaba constituida por un 71,4% de varones y un 28,6% de mujeres. La mayoría (71,4%) presentaban un estado del ECOG de cero en el momento basal. Todos los pacientes incluidos presentaban algún tipo de comorbilidad en algún momento y algo más de la mitad (n=11; 52,4%) presentaban alguna anomalía en la exploración física realizada en la visita basal. La mayoría de los pacientes no presentaban ninguna anomalía o leves anomalías (grado 1-2) en las pruebas hematológicas y bioquímicas en el momento basal. Un 57,1% (n=12) de los pacientes se clasificaron como Child-Pugh grado A (enfermedad bien compensada) y un 42,9% (n=9) de los pacientes como Child-Pugh grado B (compromiso funcional significativo). De acuerdo con el sistema de clasificación del tumor “Barcelona-Clinic Liver Cancer” (BCLC) un 42,9% (n=9) de los pacientes se hallaban en el estadio A ó B (fases menos avanzadas), mientras que un 57,1% (n=12) se encontraban en un estadio C (estadio avanzado). Se observó una mediana de 2 lesiones por paciente (rango de 1 a 5 lesiones). En la mayoría de los pacientes (95,2%; n=20) se trataba de un tumor primario o una recurrencia del tumor. El 57,1% (n=12) de los pacientes habían recibido al menos un tratamiento para el HCC, y un 33,3% (n=7) habían recibido al menos un tratamiento para el VHC. Un 50,0% (n=6) de los pacientes había recibido radioembolización o quimioembolización y un 41,7% (n=5) había recibido tratamiento con sorafenib para el HCC previamente.</p> <p><u>Eficacia</u></p> <p>Los análisis de eficacia y supervivencia se realizaron en la población por intención de tratar (IDT; compuesta por 21 pacientes) y en la población de eficacia (compuesta por 17 pacientes). En cuatro pacientes no se realizó durante el estudio ninguna evaluación de las lesiones. Se administraron 43 ciclos de tratamiento en total, con una mediana de 2 ciclos por paciente. El objetivo principal de eficacia, la determinación de la <i>Respuesta tumoral</i></p>		

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	

*objetiva o tasa de respuestas radiológicas objetivas* por criterio RECIST alcanzada en la población IDT fue del 14,3% (IC95%: 3,1-36,3) (respuestas completas en 0/21 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/21 pacientes [14,3%]) y en la población de eficacia fue del 17,7% (IC95%: 3,8- 43,4) (respuestas completas en 0/17 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/17 pacientes [17,7%]). Como mejor respuesta global durante todo el tratamiento, el 58,8% (n=10) permanecieron con enfermedad estable. En ninguno de los pacientes se observó respuesta completa al tratamiento. En general, la mejor respuesta al tratamiento se observó en los 2 ó 3 primeros ciclos (3 ó 6 meses) de tratamiento. De los 3 pacientes con respuesta parcial al tratamiento, dos observaron una disminución >70% en la carga tumoral en su mejor evaluación con respecto al momento basal. En los pacientes con enfermedad estable, hubo más pacientes con variaciones porcentuales negativas de la carga tumoral (respuesta mínima) que con variaciones porcentuales positivas (progresión mínima) entre el período basal y la mejor respuesta.

En el análisis por IDT se observó una mediana de supervivencia global de 8,2 meses (IC95%: 4,6- 21,3), de supervivencia libre de progresión de 6,2 meses (IC95%: 3,2-9,1), y de tiempo hasta la progresión de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1). Los resultados fueron similares en el análisis de la población de eficacia, con una mediana de supervivencia global de 8,8 meses (IC95%: 5,5- 22,6), de supervivencia libre de progresión de 6,4 meses (IC95%: 3,9- 9,1), y de tiempo hasta la progresión en estos pacientes de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1).

Se analizó la evolución de la carga viral de los pacientes en la población IDT y en la población de seguridad (n=20). Un paciente (#01-019) no fue incluido en la población de seguridad al no recibir tratamiento de estudio pues se consideró fallo de selección. La carga viral disminuyó significativamente con respecto al valor basal a los 4 meses de iniciar el tratamiento (mediana en el momento basal: 3,78x10<sup>5</sup> copias/ml vs Día 120: 3,02x10<sup>4</sup> copias/ml, P = 0,02), llegando a alcanzar su menor nivel a los 7 meses de tratamiento (mediana en el momento basal: 3,78x10<sup>5</sup> copias/ml vs Día 210: 1,69x10<sup>3</sup> copias/ml, P = 0,04) y manteniéndose en valores bajos a partir de ese momento. El análisis de la secuencia de la HVR1 del VHC en 13 de los 20 pacientes tratados observó la presencia de nuevas variantes emergentes de la HVR1 del VHC que reemplazaban a las especies predominantes presentes antes del tratamiento en los seis pacientes en los que el descenso de la carga viral fue más acusado. En general, tras el tratamiento, se observó un incremento con respecto al Día 0 en el número de linfocitos productores de IFN-gamma frente a diversos antígenos. Las respuestas, generalmente alcanzaron su máximo entre los días 210-300, y para la mayoría de los antígenos casi desaparecieron el día 330. No se observaron correlaciones significativas entre la carga viral de los pacientes y los niveles de bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT durante el estudio.

<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
<p><u>Seguridad</u></p> <p>Los análisis de seguridad se realizaron en la población de seguridad (n= 20). La mediana de ciclos de tratamiento de estudio recibidos por paciente fue 2. El 65,0% (n=13/20) de los pacientes recibieron al menos dos ciclos de tratamiento. Se registró un retraso de las dosis en 2 de los 20 pacientes, en ambos casos a causa de un acontecimiento adverso.</p> <p>Se comunicaron un total de 209 acontecimientos adversos, de los que un 60,8% (n=127) tuvieron lugar durante el primer ciclo de tratamiento. La mayoría fueron leves o moderados, y únicamente se registraron 34 (16,3%) acontecimientos adversos de intensidad grado 3-4.</p> <p>El 85% (n=17/20) de los pacientes de la población de seguridad experimentaron al menos uno de los 62 acontecimientos adversos que se consideraron probable, posible o definitivamente relacionados con la medicación de estudio. Los acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (comunicados en más del 20% de los pacientes) fueron los asociados a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (erupción maculopapular y prurito), y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (astenia). La astenia (n=3/20, 15%) fue el acontecimiento adverso de grado 3-4 relacionado que se observó en un mayor número de pacientes.</p> <p>Diecisiete pacientes murieron durante el transcurso del estudio, en su mayoría por progresión de la enfermedad o a causa de patologías asociadas.</p> <p>Durante el estudio se comunicaron un total de 20 acontecimientos adversos graves de los cuales 4 (1,9%) se consideraron relacionados con la medicación de estudio. Tres de los acontecimientos adversos relacionados (neutropenia, prurito y erupción maculopapular) provocaron la retirada de la medicación de estudio en dos pacientes.</p> <p>En general, las alteraciones en los parámetros hematológicos o bioquímicos fueron de carácter leve a moderado (grado 1-2), excepto para los niveles de AST/GOT que fueron en su mayoría de grado 3-4 (n= 13; 65%).</p> <p><b>CONCLUSIONES GLOBALES</b></p> <p>Los resultados del estudio demuestran el potencial de CP 675,206 para provocar respuestas anti-tumorales en pacientes con HCC infectados por VHC no candidatos a recibir otros tratamientos, al objetivar en la población de eficacia una reducción de la carga tumoral de un 14,3% (3/21) o una estabilización del tumor en un 47,6% (10/21) de los pacientes tras el tratamiento. Globalmente, el porcentaje de control de la enfermedad (RC+RP+EE) alcanzado fue considerable (13/21; 61,9%) en comparación con fármacos como sorafenib (43%).</p> <p>La mediana de supervivencia global alcanzada con CP 675,206 de algo más de 8 meses es modesta en comparación con los datos recogidos en la literatura en pacientes con HCC avanzado en estadio BCLC C no tratados (6-8 meses) o tratados (10 meses) con sorafenib.</p>		



<b>Nombre del promotor:</b> ICT.	Tabla del estudio que hace referencia a parte del expediente	(solo para uso de la Autoridad Nacional)
<b>Nombre del producto acabado:</b> NA	Volumen:	
<b>Nombre del principio activo:</b> CP 675,206 (tremelimumab)	Página:	
<p>Sin embargo, el tiempo hasta la progresión de 6,5 meses no es nada despreciable frente a los datos obtenidos con sorafenib (5,5 meses).</p> <p>Por otra parte, al analizar el efecto del anticuerpo en la replicación del VHC se observó en los pacientes una reducción significativa de la carga viral de VHC en sangre, con respecto al momento basal, a los 4 meses de iniciar el tratamiento con CP 675,206 (P = 0,02), llegando a alcanzar su menor nivel a los 7 meses (Día 210) de tratamiento (P = 0,04). La respuesta viral se acompañó de mejoras objetivas en la inmunidad antiviral, observando tras el tratamiento un incremento con respecto al Día 0 en el número de linfocitos productores de IFN-gamma en respuesta a diversos antígenos.</p> <p>El tratamiento con CP 675,206 fue por lo general bien tolerado. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados, siendo la erupción maculopapular, el prurito y la astenia los acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (comunicados en más del 20% de los pacientes). La naturaleza y el porcentaje de acontecimientos adversos no difieren de los notificados en ensayos de fases iniciales con CP 675,206. Se registraron niveles de AST/GOT grado 3-4 en el 65% (n=13) de los pacientes, posiblemente a consecuencia de la patología de base de estos pacientes.</p> <p>Los resultados de actividad clínica de CP 675,206 son modestos pero destacables con un número tan pequeño de pacientes y por otra parte los datos sobre la actividad antiviral (la reducción de la carga del virus de la hepatitis C en la sangre de los pacientes, junto con un aumento de la inmunidad) resultan muy prometedores. El tratamiento con CP 675,206 fue por lo general bien tolerado y sus efectos sobre el sistema inmune permiten abrir una nueva línea de ataque frente al HCC con patología por VHC asociada.</p>		

**3. INDICE**

<b>1. TÍTULO</b>	<b>1</b>
<b>2. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>3. INDICE</b>	<b>10</b>
<b>4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES</b>	<b>16</b>
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>18</b>
5.1 Comité ético de Investigación Clínica	18
5.2 Consideraciones éticas generales	18
5.3 Información a los sujetos y tipo de consentimiento solicitado	19
<b>6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO</b>	<b>20</b>
<b>7. INTRODUCCIÓN</b>	<b>22</b>
7.1 Hepatocarcinoma	22
7.2 CP 675,206.	23
7.3 Datos clínicos de CP 675,206.	24
7.3.1 Datos obtenidos con dosis únicas	24
7.3.2 Datos obtenidos con dosis múltiples	24
7.4 Riesgos y precauciones con CP 675,206.	25
7.5 Justificación de la elección de la pauta de tratamiento.	26
7.6 Justificación del ensayo actual.	26
<b>8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>28</b>
8.1 Objetivo primario	28
8.2 Objetivos secundarios	28
<b>9. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>28</b>
9.1 Diseño y planificación globales del estudio	28
9.1.1 Administración del tratamiento en el día 1 del ciclo.	33
9.1.2 Continuación del tratamiento tras progresión o signos de respuesta mixta en las imágenes	33
9.1.3 Continuación del tratamiento a los 12 meses	34
9.2 Población del estudio	34
9.2.1 Criterios de inclusión	34
9.2.2 Criterios de exclusión	35
9.2.3 Retirada de los pacientes del estudio	36
9.3 Tratamientos	37
9.3.1 Tratamientos administrados	37

<b>9.3.2</b>	<b>Identidad de los productos en investigación</b>	<b>38</b>
9.3.2.1	Formulación y acondicionamiento	38
9.3.2.2	Preparación y dispensación.	38
9.3.2.3	Administración.	38
9.3.2.4	Premedicación.	39
9.3.2.5	Conservación.	39
<b>9.3.3</b>	<b>Método de la asignación de los tratamientos del estudio</b>	<b>39</b>
<b>9.3.4</b>	<b>Enmascaramiento</b>	<b>39</b>
<b>9.3.5</b>	<b>Medicación concomitante</b>	<b>40</b>
<b>9.3.6</b>	<b>Cumplimiento del tratamiento</b>	<b>40</b>
<b>9.4</b>	<b>Variables de eficacia y seguridad</b>	<b>40</b>
<b>9.4.1</b>	<b>Evaluación de la eficacia</b>	<b>40</b>
9.4.1.1	Variable principal	40
9.4.1.2	Variables secundarias	40
<b>9.4.2</b>	<b>Evaluación de la seguridad</b>	<b>41</b>
<b>9.4.3</b>	<b>Parámetros de seguridad.</b>	<b>42</b>
9.4.3.1	Modificación de dosis por toxicidad	43
9.4.3.2	Tratamiento de la toxicidad de CP 675,206	44
<b>9.5</b>	<b>Calidad de los datos</b>	<b>47</b>
<b>9.5.1</b>	<b>Condiciones de recogida, manejo y archivo de datos.</b>	<b>47</b>
<b>9.6</b>	<b>Métodos estadísticos y determinación del tamaño muestral</b>	<b>47</b>
<b>9.6.1</b>	<b>Métodos estadísticos</b>	<b>47</b>
9.6.1.1	Consideraciones generales	47
9.6.1.2	Definición de las poblaciones de análisis	48
9.6.1.3	Datos demográficos y basales	48
9.6.1.4	Análisis de eficacia	48
9.6.1.5	Análisis de la carga viral	49
9.6.1.6	Análisis de seguridad	50
<b>9.6.2</b>	<b>Determinación del tamaño de la muestra</b>	<b>51</b>
<b>9.6.3</b>	<b>Cambios en la realización del estudio o en los análisis previstos</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b><i>PACIENTES DEL ESTUDIO</i></b>	<b>52</b>
10.1	Disposición de los pacientes	52
10.1.1	Retiradas prematuras	53
<b>11.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE EFICACIA</i></b>	<b>54</b>
11.1	Datos analizados	54
11.2	Demografía y otras características basales	54
11.3	Cumplimiento del tratamiento	62
11.4	Resultados de eficacia	63
11.4.1	Análisis de eficacia	63
11.4.1.1	Variable principal de eficacia	63
11.4.1.2	Variables secundarias	70

11.5	Conclusiones	86
<b>12.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO</i></b>	<b>89</b>
12.1	Grado de exposición al tratamiento	89
12.2	Acontecimientos adversos	91
12.2.1	Resumen de acontecimientos adversos	91
12.2.2	Relación de acontecimientos adversos	94
12.2.3	Análisis de los acontecimientos adversos	94
12.2.3.1	Análisis por relación de causalidad	94
12.2.3.2	Análisis por intensidad	95
12.2.4	Listado de acontecimientos adversos por paciente	98
12.3	Fallecimientos, acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos	98
12.3.1	Fallecimientos	98
12.3.2	Acontecimientos adversos graves	98
12.3.3	Acontecimientos adversos que dan lugar a la retirada del tratamiento de estudio	101
12.4	Evaluación de parámetros de laboratorio clínicos	101
12.5	Conclusiones de Seguridad	105
<b>13.</b>	<b><i>DISCUSION Y CONCLUSIONES GLOBALES</i></b>	<b>106</b>
<b>14.</b>	<b><i>TABLAS Y FIGURAS COMPLEMENTARIAS</i></b>	<b>108</b>
14.1	Datos demográficos	108
14.2	Datos de eficacia	114
14.3	Tratamientos administrados	118
14.4	Datos de seguridad	119
<b>15.</b>	<b><i>REFERENCIAS</i></b>	<b>131</b>
<b>16.</b>	<b><i>APÉNDICES</i></b>	<b>133</b>
16.1	Información del estudio	133
16.1.1	Protocolo y enmiendas al protocolo	133
16.1.2	Cuaderno de recogida de datos	133
16.1.3	Lista de CEICs, hoja de información al paciente y consentimiento informado	133
16.1.4	Listado de investigadores	134
16.1.5	Firmas del investigador coordinador y del promotor	135
16.1.6	Metodología estadística (Plan de análisis e Informe estadístico)	135
16.2	Listados de datos de los pacientes	136
16.2.1	Pacientes retirados de forma prematura	136
16.2.2	Pacientes excluidos del análisis de eficacia	137

<b>16.2.3</b>	<b>Datos demográficos</b>	<b>138</b>
<b>16.2.4</b>	<b>Datos de eficacia por paciente</b>	<b>139</b>
<b>16.2.5</b>	<b>Datos de seguridad por paciente</b>	<b>139</b>

**LISTADO DE TABLAS**

Tabla 1. Toxicidades grado 3-4 según dosis .....	26
Tabla 2 Procedimientos del estudio.....	30
Tabla 3: Procedimientos para la extracción de muestras .....	31
Tabla 4. Instrucciones para la conservación y transporte de muestras .....	32
Tabla 5. Criterios para la administración del tratamiento .....	33
Tabla 6 Algoritmo para el manejo de la diarrea.....	45
Tabla 7. Distribución de pacientes por centro .....	52
Tabla 8. Fin de estudio .....	53
Tabla 9. Motivos de retirada prematura .....	53
Tabla 10. Distribución de pacientes según la población de análisis.....	54
Tabla 11 Características demográficas basales -(Población IDT).....	56
Tabla 12. Clasificación Child-Pugh -(Población IDT) .....	58
Tabla 13- Clasificación del tumor según el sistema de clasificación CLIP .....	58
Tabla 14- Clasificación del tumor según el sistema de estadio BCLC.....	59
Tabla 15- Características del tumor.....	60
Tabla 16- Pacientes con algún tratamiento previo.....	61
Tabla 17- Tratamiento del HCC.....	61
Tabla 18- Tratamiento del VHC.....	62
Tabla 19- Número total de ciclos administrados por paciente (población de eficacia).....	63
Tabla 20- Número de pacientes por ciclo de tratamiento (población de eficacia).....	63
Tabla 21- Mejor respuesta presentada por los pacientes durante el tratamiento (población IDT).....	64
Tabla 22- Mejor respuesta presentada por los pacientes durante el tratamiento (población de eficacia) .....	66
Tabla 23. Respuestas presentadas por los pacientes en las distintas evaluaciones .....	67
Tabla 24. Resumen del análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (población IDT).....	70
Tabla 25. Resumen del análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (población eficacia).....	72
Tabla 26. Resumen del análisis de la Supervivencia Global (población IDT).....	74
Tabla 27. Resumen del análisis de la Supervivencia Global (población eficacia).....	76
Tabla 28. Resumen del análisis del Tiempo a la progresión (población IDT).....	78
Tabla 29. Resumen del análisis del Tiempo a la progresión (población eficacia).....	79
Tabla 30- Número total de ciclos administrados por paciente (población de seguridad).....	89
Tabla 31- Número de pacientes por ciclo de tratamiento (población de seguridad) .....	90
Tabla 32- Retrasos de dosis.....	90
Tabla 33- Resumen Global de acontecimientos adversos y pacientes con acontecimientos adversos .....	92
Tabla 34. Acontecimientos adversos (mayor grado por paciente) por término de nivel superior.....	93
Tabla 35. Pacientes con acontecimientos adversos (mayor grado por paciente) con frecuencia mayor al 30%.....	94
Tabla 36. Pacientes con acontecimientos adversos relacionados (mayor grado por paciente) con frecuencia mayor al 15% por término resumido .....	95
Tabla 37. Pacientes con acontecimientos adversos de grado 3-4 (mayor grado por paciente).....	96
Tabla 38. Pacientes con acontecimientos adversos de grado 3-4 relacionados (mayor grado por paciente) .....	97
Tabla 39- Pacientes fallecidos en el estudio.....	98
Tabla 40. Pacientes con acontecimientos adversos graves (mayor grado por paciente)- Población de seguridad..	100
Tabla 41. Pacientes con alteraciones hematológicas (mayor grado por paciente)- Población de seguridad .....	102
Tabla 42. Alteraciones hematológicas durante el estudio (mayor grado por paciente)- Población de seguridad ...	102
Tabla 43. Pacientes con alteraciones bioquímicas (mayor grado por paciente)- Población de seguridad .....	103
Tabla 44. Alteraciones bioquímicas durante el estudio (mayor grado por paciente)- Población de seguridad .....	104
Tabla 14.1.1. Valores hematológicos en el momento basal .....	108
Tabla 14.1.2. Alteraciones hematológicas en el momento basal .....	109
Tabla 14.1.3. Valores bioquímicos en el momento basal .....	109
Tabla 14.1.4. Pacientes con alteraciones bioquímicas en el momento basal .....	112
Tabla 14.1.5. Parámetros para la clasificación modificada Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática (Población IDT).....	113
Tabla 14.2.1. Pacientes con dato sobre carga viral .....	114
Tabla 14.2.2 Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Visita basal).....	116

<i>Tabla 14.2.3 Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Resto de visitas)</i>	117
<i>Tabla 14.2.4 Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Todas las visitas)</i>	117
<i>Tabla 14.2.5. Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (visita basal)</i>	117
<i>Tabla 14.3.1. Dosis Total administrada</i>	118
<i>Tabla 14.4.1 Acontecimientos adversos y pacientes con acontecimientos adversos - (Población de seguridad)</i>	119
<i>Tabla 14.4.2 Acontecimientos adversos (mayor grado por paciente)- (Población de seguridad)</i>	120
<i>Tabla 14.4.3. Acontecimientos adversos relacionados (probable o posible, mayor grado por paciente)- (Población de seguridad)</i>	124
<i>Tabla 14.4.4 Niveles hematológicos al inicio de cada ciclo</i>	126
<i>Tabla 14.4.5. Niveles bioquímicos al inicio de cada ciclo</i>	128
<i>Tabla 14.4.6. Niveles de transaminasas al inicio de cada ciclo</i>	130

## LISTADO DE FIGURAS

<i>Figura 1- Mejor respuesta durante el tratamiento (población IDT)</i>	65
<i>Figura 2- Mejor respuesta durante el tratamiento (población de eficacia)</i>	66
<i>Figura 3. Cambio porcentual de suma de diámetros según la mejor evaluación presentada</i>	68
<i>Figura 4. Cambio porcentual de suma de diámetros por evaluación</i>	69
<i>Figura 5. Supervivencia Libre de Progresión (población IDT)</i>	71
<i>Figura 6. Supervivencia Libre de Progresión (población eficacia)</i>	73
<i>Figura 7. Supervivencia Global (población IDT)</i>	75
<i>Figura 8. Supervivencia Global (población eficacia)</i>	77
<i>Figura 9. Tiempo a la progresión (población IDT)</i>	78
<i>Figura 10. Tiempo a la progresión (población eficacia)</i>	80
<i>Figura 11. Evolución de la carga viral a lo largo de los ciclos (población IDT)</i>	81
<i>Figura 12. Análisis de las cuasiespecies</i>	82
<i>Figura 13. Comparación de medianas de la carga viral y parámetros bioquímicos (población IDT)</i>	83
<i>Figura 14. Respuesta inmunológica frente a antígenos del VHC en pacientes tratados con CP 675,206. (A) Linfocitos T productores de IFN-gamma contra antígenos del VHC en diferentes intervalos de tiempo tras el tratamiento. (B) Muestra representativa de las respuestas anti-VHC observadas en dos pacientes.</i>	85

**4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES**

<b>Abreviatura</b>	<b>Definición</b>
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFP	alfafetoproteína
ALT (GPT)	Alanina Aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica)
AST (GOT)	Aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico oxalacética)
BCLC	Barcelona-clinic liver cancer
BPC	Buena práctica clínica
BUN	nitrógeno ureico en sangre
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DE	Desviación estándar
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GGT	Gammaglutamil transferasa
HCC	Hepatocarcinoma
HVR1	Region hipervariable 1
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICT	Instituto Científico y Tecnológico de Navarra
IDT	Por intención de tratar



Abreviatura	Definición
INR	Índice internacional normalizado (Internacional Normalized Ratio)
IU	International Unit / Unidad internacional
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior de normalidad
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria For Adverse Events
NYHA	New York American Heart Association
PAP	Protocolo de preparación y administración
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica ( <i>peripheral blood mononuclear cell</i> )
RM	Resonancia magnética nuclear
SFC	Células formadoras de manchas ( <i>spot forming cells</i> )
TC	Tomografía computerizada
TLD	Toxicidad limitante de la dosis
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

### **5.1 Comité ético de Investigación Clínica**

El protocolo del estudio y toda la documentación requerida fue sometido a evaluación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) siguiendo el procedimiento establecido en la normativa vigente (Real Decreto 223/2004 y Directrices europeas) e instrucciones dadas por las autoridades sanitarias. Con arreglo a dicha legislación se obtuvo la autorización de las Autoridades Sanitarias competentes (CEICs de los Hospitales participantes) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El estudio no fue iniciado hasta no disponer del dictamen único del CEIC de la Comunidad Foral de Navarra correspondiente al estudio (15 Mayo 2008) y la autorización del mismo por parte de la AEMPS (08 Septiembre 2008) y hasta que no se cumplieron los demás requisitos establecidos por la normativa en vigor.

Las revisiones del presente protocolo (enmiendas) que surgieron durante la marcha del mismo fueron sometidas a la consideración de la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y del CEIC de la Comunidad Foral de Navarra.

En el Apéndice 16.1.3 se proporciona un listado de todos los CEICs implicados.

### **5.2 Consideraciones éticas generales**

Los investigadores implicados en el presente ensayo clínico aceptaron los postulados éticos presentes en la normativa legal vigente en España a este respecto y muy especialmente los contenidos en la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000).

Tendrían acceso a los Cuadernos de Recogida de Datos los investigadores, los responsables de la monitorización, y aquellas personas a quien el investigador principal autorizase por escrito. También podrían acceder a los documentos las autoridades reguladoras y los representantes del CEIC correspondiente.

Los investigadores principales serían los responsables de la conservación de las muestras obtenidas en el estudio en condiciones que preserven su viabilidad y su confidencialidad.

En el caso de que los investigadores abandonasen el centro, se nombraría a otra persona responsable para sustituirles, con cualificación adecuada.

### **5.3 Información a los sujetos y tipo de consentimiento solicitado**

Antes de su inclusión en el ensayo, a cada paciente le fue proporcionada la información que consta en el Documento de Consentimiento Informado y le fue solicitado su consentimiento por escrito en los términos que constan en dicho documento. Además, tal y como prescribe el Real Decreto 223/2004 el promotor de este ensayo clínico había concertado un contrato de seguro que cubría los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiera de realizarse.

Todos los pacientes candidatos al estudio debían firmar el documento de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento del estudio que no se considerase parte de la asistencia habitual y antes de recibir el tratamiento.

En el Apéndice 16.1.3 se proporciona un ejemplar de la Hoja de Información al Paciente y del formulario de consentimiento informado.

## **6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO**

El estudio se llevaría a cabo en 5 centros en España, aunque finalmente sólo 3 centros incluyeron pacientes (Apéndice 16.1.4). Los centros del Hospital Vall de Hebrón (Barcelona) y Gregorio Marañón (Madrid) no incluyeron ningún paciente.

A continuación se proporciona una lista de las organizaciones que fueron críticas para la realización del estudio junto con una breve descripción de sus funciones:

### **INVESTIGADORES PRINCIPALES**

En el Apéndice 16.1.4 se detallan los investigadores principales de cada centro.

#### **INVESTIGADOR COORDINADOR**

##### **Jesús Prieto Valtueña**

Departamento de Medicina Interna.

Clínica Universitaria de Navarra.

Apartado 4209. 31080 Pamplona. España

Tel: 948 19 47 00

Fax: 948 29 65 00

#### **Entidad y persona responsable de la recepción de las muestras**

##### **Dr. Pablo Sarobe.**

Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra.

### **MONITORIZACIÓN**

##### **Yolanda Martín**

TFS People

Unidad Médica de Oncología

Avda. de Europa, 20-B

Parque empresarial La Moraleja

28.108 Alcobendas, Madrid

Tel: +34 91 490 9690

Fax: +34 91 490 97 20

## **MONITOR MÉDICO**

**Dr. Jesús Prieto Valtueña**

**Dr. Bruno Sangro**

Clínica Universitaria de Navarra.

Apartado 4209. 31080 Pamplona. España

Tel: 948 19 47 00

Fax: 948 29 65 00

## **AUTORES DEL INFORME**

**Redactor médico:** Ana Del Campo García (Pivotal S.L)

**Estadístico:** Mario Langa (Pivotal S.L)

## 7. INTRODUCCIÓN

### 7.1 Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma (HCC) es una de las neoplasias sólidas de mayor incidencia mundial y el más frecuente de los tumores primitivos del hígado. Aunque existen grandes diferencias geográficas en la incidencia global y en la frecuencia en que coexiste con cirrosis hepática, el pronóstico del HCC es universalmente ominoso.

En nuestro medio, el HCC se presenta habitualmente en pacientes con cirrosis hepática, asociada la mayoría de las veces a infección crónica por los virus de la hepatitis B y C. Este hecho marca en gran medida la evolución de la enfermedad, ya que el pronóstico depende tanto o más de la gravedad de la hepatopatía subyacente (reserva funcional hepática e hipertensión portal) como de factores propios del tumor, como la extensión de la enfermedad o la carga tumoral. En conjunto la supervivencia media de los pacientes con HCC no candidatos a tratamientos locales, no tratados oscila entre 2 y 3 meses, siendo poco frecuentes las supervivencias prolongadas (1, 2). En un grupo de casi 100 pacientes consecutivos estudiados en la Unidad de Hepatología de la Clínica Universitaria de Navarra durante 1985 a 1996 que no habían recibido tratamiento con intención curativa, la mediana de supervivencia fue inferior a 3 meses (3).

A pesar de la experiencia acumulada en los últimos 20 años, no existen pruebas concluyentes de la influencia del tratamiento en el pronóstico del HCC.

Respecto a la cirugía parcial, la tasa de resecabilidad es baja (en torno al 20%), la tasa de recidiva alta (entre el 60 y el 100%) y su impacto en la supervivencia desigual y dependiente de la reserva funcional hepática. La inyección percutánea de etanol es eficaz en el tratamiento del HCC nodular precoz (especialmente con diámetros <3 cm.), obteniendo supervivencias comparables a la cirugía. Respecto a la quimioembolización arterial, dos ensayos aleatorizados frente a no tratamiento no han demostrado que prolongue la supervivencia. Por otra parte, el HCC es un tumor poco quimiosensible.

Adriamicina, cisplatino, mitoxantrone, mitomicina C y etopósido son los agentes más eficaces, con tasas de respuesta del 20-40%. Sin embargo, no se ha demostrado que la quimioterapia sistémica mejore la supervivencia y, aunque la vía intra-arterial parece mejorar su actividad antitumoral, su impacto en la supervivencia es insignificante (3).

De este modo, el pronóstico del HCC es ominoso y tan solo en algunos pacientes con escasa carga tumoral se consigue la curación o una paliación adecuada.

Un mayor conocimiento de la biología molecular del HCC permitió identificar a la vía de Raf/Mek/Erk como una de las principales rutas de señalización con mayor implicación en la tumorigénesis de este tumor (4).

Sorafenib es un inhibidor de múltiples kinasas, entre ellas la serina-treonina kinasa Raf que se encuentra sobreexpresada en la mayoría de los pacientes con HCC. Recientemente, sorafenib se ha convertido en el tratamiento estándar de los pacientes con HCC avanzado al demostrar en un estudio fase III aleatorizado frente a placebo un aumento significativo tanto en la supervivencia libre de progresión (5,5 meses vs. 2,8 meses;  $P<0,01$ ) como en la supervivencia global (10,7 meses vs. 7,9 meses,  $P<0,01$ ) (5). No obstante, la tasa de respuestas radiológicas objetivas alcanzada por sorafenib fue baja (2,3%) y la mediana de supervivencia global no alcanza el año por lo que nuevas terapias se hacen necesarias para este tipo de tumor.

Recientemente, se ha obtenido evidencia experimental que apoya que el HCC es un tumor potencialmente inmunogénico. De hecho se han identificado varias secuencias antigénicas en el mismo (6, 7). Esto ha determinado un enorme interés en desarrollar la inmunoterapia como tratamiento del HCC.

## **7.2 CP 675,206.**

CP 675,206 (tremelimumab) es un anticuerpo monoclonal de subclase IgG2 (mAb) totalmente humanizado activo contra el receptor CTLA-4, que se expresa en la superficie de los linfocitos T activados. La unión del CTLA-4 a sus ligandos diana (B7-1 y B7-2) produce una señal reguladora negativa, que limita la activación de los linfocitos T. CP 675,206 antagoniza la unión de CTLA-4 a los ligandos B7 y potencia la activación de las células T humanas, como demuestra el aumento de la producción de citoquinas (interleuquina 2, interferón- $\gamma$ ) in vitro en sangre periférica o en cultivos de células mononucleares de sangre periférica.

El efecto prolongado de un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 puede originar actividad antitumoral, como se ha comprobado en diversos modelos tumorales murinos (8).

### 7.3 Datos clínicos de CP 675,206.

#### 7.3.1 Datos obtenidos con dosis únicas

El estudio A3671001, ya completado, fue un ensayo fase I multicéntrico, abierto con dosis intravenosas únicas de CP 675,206. Fue el primer ensayo realizado en humanos y la mayoría de los 39 pacientes tratados presentaban el diagnóstico de melanoma. Se trataron cohortes sucesivas de 3 pacientes con dosis progresivamente mayores de CP 675,206 de 0,01, 0,1 y 1 mg/kg. Se trataron a otros pacientes a dosis de 3, 6, 10 y 15 mg/kg. La mayoría recibieron una sola dosis de CP 675,206; 5 pacientes tratados con las 3 dosis más bajas volvieron a entrar en el estudio con un nivel de dosis más alto tras completar el período de seguimiento de 90 días y recibieron un total de dos dosis cada uno. (9)

Seguridad: Seis pacientes sufrieron toxicidad limitante de la dosis (TLD): 1 paciente con 6 mg/kg, 2 pacientes con 10 mg/kg y 3 pacientes con 15 mg/kg. La intensidad de las TLD fue grado 3. El episodio de TLD relacionada con el tratamiento más frecuente fue la diarrea, observada en 3 pacientes (uno tratado con 10 mg/kg y dos tratados con 15 mg/kg). Las diarreas aparecían característicamente 1-2 meses después de recibir una sola dosis de CP 675,206. Las manifestaciones siguientes de TLD se notificaron en un paciente cada una: asma (en un paciente con asma preexistente), anomalías enzimáticas (aumento de lipasa) y erupción/descamación cutánea.

Eficacia: Cuatro pacientes diagnosticados de melanoma presentaron respuestas objetivas: 2 respuestas completas (un paciente tratado con 3 mg/kg y otro con 15 mg/kg) y 2 respuestas parciales (un paciente tratado con 10 mg/kg y otro con 15 mg/kg).

#### 7.3.2 Datos obtenidos con dosis múltiples

Un estudio fase II analizó dos dosis distintas de CP-675,206. Un total de 90 pacientes con melanoma metastásico se aleatorizaron para recibir CP-675,206 a dosis de 10 mg/kg intravenoso cada mes o bien 15 mg/kg intravenoso cada 3 meses. Los pacientes debían presentar progresión tras al menos una terapia sistémica previa. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuestas radiológicas objetivas por criterios RECIST. La mediana de intensidad de dosis recibida por los pacientes fue mayor en el grupo de 10 mg/Kg (847 mg/mes vs. 422 mg/mes). La tasa de eventos grado 3-4 relacionados y eventos adversos graves fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/Kg mensual (27% y 23%) que en el grupo de 15



mg/kg cada 3 meses (13% y 9%). Así mismo, la mediana de días hasta la discontinuación por efectos adversos fue de 63 días en el brazo de terapia mensual y de 152 días en el brazo trimestral. La tasa de respuestas radiológicas objetivas por criterio RECIST alcanzada fue del 9,8% (1 respuesta completa y 4 respuestas parciales de 41) en el brazo de tratamiento mensual y del 9,3% (1 respuesta completa y 4 respuestas parciales de 43) en el brazo de tratamiento trimestral. Aunque escasas en proporción las respuestas obtenidas se tradujeron en supervivencia prolongada de los pacientes, permaneciendo la mayoría de los mismos vivos a más de 2 y 3 años. Las principales toxicidades encontradas fueron diarrea, exantema, prurito, fatiga y náuseas. La dosis de 15 mg/kg trimestral fue elegida para continuar el desarrollo clínico posterior debido a una compensable eficacia clínica junto a un perfil de seguridad cuando se comparó con el tratamiento mensual (9).

#### **7.4 Riesgos y precauciones con CP 675,206.**

CP 675,206 es un fármaco en investigación y todavía no se ha establecido totalmente su perfil de seguridad. La mayoría de los acontecimientos adversos notificados en ensayos de fases iniciales han sido controlables y reversibles. Se notificaron erupción, prurito, diarrea y astenia en más del 20% de los pacientes. En el 5 al 10% de los pacientes se observaron náuseas, cefaleas y dermatitis exfoliativa. Los trastornos de posible causa inmunológica observados afectaron a la piel (vitiligo y vasculitis leucocitoclástica cutánea), tiroides (tiroiditis autoinmune), hígado (hepatitis autoinmune) e hipófisis (hipofisitis). Los resultados analíticos anómalos de posible causa inmunológica fueron elevaciones de lipasa, amilasa y de las pruebas de función hepática. No se comunicaron fallecimientos relacionados con CP 675,206. Además, los investigadores no notificaron efectos tóxicos relacionados con la infusión (como reacción de hipersensibilidad, anafilaxia, reacción anafilactoide) ni anomalías retinianas ni uveales.

La diarrea fue el acontecimiento adverso de grado 3 más frecuente que precisó intervención médica (hidratación, hospitalización o ambas). En el ensayo fase I, la diarrea apareció característicamente de 1 a 2 meses tras la primera dosis de CP 675,206.

Aunque CP 675,206 es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, sigue siendo posible la inmunogenicidad, por lo que pueden producirse reacciones agudas de hipersensibilidad como urticaria, prurito, edema laríngeo, angioedema, broncoespasmo, dificultades respiratorias,

náuseas, vómitos, cólicos abdominales, dolor de espalda agudo, fiebre, diarrea, hipotensión y shock anafiláctico mortal, así como reacciones subagudas.

CP 675,206 es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG2, y sería de esperar que atravesara la placenta si se administra a una mujer embarazada y podría secretarse en la leche de una mujer lactante. Se desconoce el efecto de la exposición al CP 675,206 de un feto o recién nacido. Las mujeres en edad fértil deberán evitar el embarazo durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a la última dosis de CP 675,206.

### 7.5 Justificación de la elección de la pauta de tratamiento.

Como se ha comentado previamente, en base a los hallazgos de Ribas et al. en un estudio fase II aleatorizado de dos dosis, se eligió la dosis de 15 mg/Kg cada 3 meses por vía intravenosa como la más adecuada por su similar eficacia clínica con un mejor perfil de toxicidad asociado (ver Tabla 1) (9).

**Tabla 1.** Toxicidades grado 3-4 según dosis

DOSIS	10 mg/Kg/mes			15mg/Kg/mes		
Término	Grado 3	Grado 4	Total	Grado 3	Grado 4	Total
Diarrea	11 (25%)	1 (2,5%)	27,5%	6 (13%)	0	13%
Náuseas/vómitos	2 (5%)	0		0	0	
Pancreatitis	1 (2,5%)	0		1 (2,5%)	1 (2,5%)	
Artritis	1 (2,5%)	0		0	1	
Rash cutáneo	1 (2,5%)	0		1 (2,5%)	0	

### 7.6 Justificación del ensayo actual.

Como ya se ha comentado, CTLA-4 es un receptor de los linfocitos T que produce regulación negativa de la respuesta inmune celular y que participa en la modulación de la inmunidad antitumoral en la etiopatogenia de varias enfermedades autoinmunes, en los procesos de rechazo de trasplantes y en el control de las infecciones. Datos recientes indican que CTLA-4 tiene un papel relevante en la homeostasis y en la función de una población de células T supresoras

llamadas células T reguladoras (Tregs). Estas células pueden aparecer de forma natural en el timo, expresando un fenotipo CD4+CD25+Foxp3+ o ser inducidas por antígenos. Estas células tienen un papel central en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios y pueden originarse en la periferia desde células efectoras T helper (10, 11).

Se ha descrito una acción inmunomoduladora de las células Treg en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (12) y probablemente en el HCC (resultados no publicados), en los que pueden tener un papel crítico para controlar la actividad citotóxica de las células CD-8+ y por lo tanto contribuir a la progresión tumoral (13).

Como se ha mencionado previamente, el tratamiento con CP 675,206 bloquea CTLA-4 y en los ensayos clínicos con este fármaco se ha observado actividad antitumoral, posiblemente relacionada con la activación de la respuesta inmunológica y la inhibición de la tolerancia periférica. A las dosis estudiadas el tratamiento fue tolerable y, con la excepción del vitíligo, reversible. Estos datos y la ausencia de un tratamiento eficaz tras la progresión a sorafenib para los pacientes con HCC fueron la base para proponer este estudio.

Por otro lado, el estudio podía permitir obtener datos importantes sobre el papel de la respuesta inmunológica en la infección crónica por VHC. Nuestros estudios apoyan que CTLA-4 puede detectarse en el tejido hepático de pacientes con esta infección y que era posible que la modulación de CTLA-4 pudiera activar la respuesta inmune frente al VHC.

Por lo tanto, el seguimiento de la viremia y de la respuesta inmune celular frente a los antígenos virales antes del tratamiento y durante el mismo podrían mostrar si CP675, 206 tiene un papel en el tratamiento de las infecciones crónicas.

## **8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **8.1 Objetivo primario**

- Respuesta tumoral objetiva, valorada mediante los criterios RECIST v.1.0 (Apéndice 16.1.1).

### **8.2 Objetivos secundarios**

- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global.
- Valoración de la viremia y respuesta inmune frente al VHC y la respuesta viral en pacientes con HCC avanzado y con infección subyacente por VHC.
- Perfil farmacocinético y tolerancia de CP 675,206 en pacientes con alteración de la función hepática.

## **9. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### **9.1 Diseño y planificación globales del estudio**

Estudio en fase II, multicéntrico, de un solo brazo, y abierto en el que los objetivos eran evaluar la eficacia y la seguridad de CP-675,206 en pacientes con HCC avanzado.

En el Apéndice 16.1.1 se incluye la versión final del protocolo y las enmiendas al mismo, y en el Apéndice 16.1.2 se incluye un ejemplar del Cuaderno de recogida de datos (CRD).

Todos los pacientes candidatos al estudio firmaron el documento de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento del estudio que no se considerase parte de la asistencia habitual y antes de recibir el tratamiento.

Entraron en el estudio aquellos pacientes que se ajustaron a los criterios de selección del protocolo. Para poder administrar el tratamiento, todos los pacientes debían cumplir en el día 1 todos los criterios establecidos en la Tabla 2 (apartado 9.1.1).

Se administró la dosis inicial de CP 675,206 en los 2 días laborables siguientes al registro sin contar los días festivos.

- Las valoraciones clínicas y analíticas durante el tratamiento activo se realizaron de forma mensual con una ventana de  $\pm 5$  días.
- La respuesta tumoral radiológica se evaluó, antes de la administración de cada ciclo (en los 15 días previos al mismo)

Se administró el tratamiento cada 90 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En cada una de las visitas se realizaron los procedimientos del estudio detalladas en el calendario de actividades del estudio (Tabla 2).

La Tabla 3 y la Tabla 4 detallan el calendario para la toma de muestras y las instrucciones de conservación y transporte de las mismas al laboratorio.


**Tabla 2** Procedimientos del estudio

	Días (ventana +/-5 días)														
	Basal -28 a 0	1	15	30	60	90	105	120	150	180	210	240	270	300	360
<b>TRATAMIENTO</b> CP675,206 15 mg/kg intravenoso cada 90 días hasta 4 dosis		X				X				X			X		
<b>VALORACION</b> <b>CLINICA</b> Anamnesis y exploración física (1)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
<b>Peso, estado ECOG.</b> <b>Medicación</b> <b>Concomitante</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Electrocardiograma</b>	X														
<b>Valoración de la enfermedad (2)</b>	X					X				X					
<b>Hematología (3)</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Bioquímica (4)</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Prueba de embarazo si precisa</b>	X														
1) Si el paciente presenta síntomas de uveítis o retinopatía, debe ser valorado por un oftalmólogo 2) Se realizará tomografía computerizada (TC) Toraco-abdomino-pélvico de evaluación basal de la enfermedad y de evaluación de respuesta en cada ciclo. Sólo se realizará TC/ Resonancia magnética (RM) cerebral en caso de sospecha de metástasis cerebrales. Sólo se realizará gammagrafía ósea en caso de sospecha de metástasis óseas 3) Hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos. 4) Creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, LDH, amilasa, lipasa, albúmina, estudio de coagulación, calcio, cloro, potasio, sodio proteínas totales, glucemia, TSH, T3 y T4 libres Sistemático de orina y sedimento.															


**Tabla 3:** Procedimientos para la extracción de muestras

DIA	BASAL	CICLO 1				CICLO 2			CICLO 3			CICLO 4			30 DÍAS TRAS ÚLTIMA VISITA
		DÍA 1	DÍA 15	DÍA 30	DÍA 90 = 1	DÍA 1	DÍA 30	DÍA 90 = 1	DÍA 1	DÍA 30	DÍA 90 = 1	DÍA 1	DÍA 30	DÍA 90	
		1 después de infusión	15	30	antes tto	90 después de infusión	120	180	180 después de infusión	210	270	270 después de infusión	300	360	390
TUBOS	antes tto														
5ml heparina (Farmacocinética) <b>TUBO VERDE</b>	X	X	X		X	X		X	X		X	X			
3 mL PG-RNA (Farmacogenómica- RNA) <b>TUBO AZUL</b>	X			X											
5x10ml heparina (Inmunología ) <b>TUBO VERDE</b>	X			X			X			X			X	X	X
10ml suero (Virología) <b>TUBO MARRÓN</b>	X			X			X			X			X	X	X
5ml EDTA (Farmacogenómica- DNA) <b>TUBO MORADO</b>	X														
FECHA															


 Tratamiento


 Tratamiento


 Tratamiento


 Tratamiento

**Tabla 4.** Instrucciones para la conservación y transporte de muestras

<b>TUBOS</b>	<b>Procesamiento y Almacenamiento</b>	<b>Forma de Envío</b>	<b>Comentarios</b>
5ml heparina (Farmacocinética) <b>TUBO VERDE</b>	Mantener siempre a 4°C Centrifugar a los 30 min de la extracción a 4°C, 2000 rpm durante 10-15 min Recoger el plasma y congelar a -70 °C (no recoger los últimos 0,2 mL de plasma) No debe pasar más de 1 h entre la extracción y la congelación de la muestra.	Kit solución 8.0 de DHL (CONGELADO)	Por el momento este tubo se encuentra almacenado en cada uno de los centros
3 mL PG-RNA (Farmacogenómica-RNA) <b>TUBO AZUL</b>	Recoger este tubo el último Extraer la sangre mediante palometa o bien con jeringuilla manual Nunca conectar directamente el tubo al paciente Agitar vigorosamente durante 10-15 segundos inmediatamente después de recolectarlo Se puede mantener a Tª ambiente hasta su envío a 4°C	Kit solución 3.0 de DHL (4°C)	En CIMA
5x10ml heparina (Inmunología ) <b>TUBO VERDE</b>	Mantener a Tª ambiente	Kit solución 1.0 de DHL (Tª ambiente)	En CIMA
10ml suero (Virología) <b>TUBO MARRÓN</b>	Mantener a 4°C	Kit solución 3.0 de DHL (4°C)	En CIMA
5ml EDTA (Farmacogenómica-DNA) <b>TUBO MORADO</b>	Mantener a Tº ambiente	Kit solución 1.0 de DHL (Tª ambiente)	En CIMA



**9.1.1 Administración del tratamiento en el día 1 del ciclo.**

Para poder administrar el tratamiento, todos los pacientes debían cumplir en el día 1 todos los criterios establecidos en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Criterios para la administración del tratamiento

<b>Parámetros de laboratorio</b>	<b>Criterios para la repetición de la administración</b>
Estado funcional (según ECOG)	0 ó 1
Función renal	Creatinina sérica $\leq 2$ mg/dl o aclaramiento de creatinina calculado $\geq 60$ ml/min
Función hepática	AST y ALT $< 5X$ LSN, bilirrubina sérica $< 3$ g/dl y albúmina $\geq 3,0$ g/dl
Amilasa y lipasa	$\leq 1,5$ x LSN o valor basal
Acontecimientos adversos previos	Grado 1 o basal
Hipertiroidismo	Estable o en tratamiento de sustitución tiroidea
Rash cutáneo	Tolerable y $\leq$ grado 2
Vitíligo	Puede repetirse el tratamiento con independencia de la gravedad

**9.1.2 Continuación del tratamiento tras progresión o signos de respuesta mixta en las imágenes.**

En algunos pacientes tratados con CP 675,206 podía producirse mejoría clínica e incluso respuesta objetiva tras el aumento inicial del tamaño tumoral o una respuesta mixta. Es posible que ello se debiera a un aumento del infiltrado inflamatorio en la lesión tumoral. Por lo tanto, un paciente podía permanecer en el estudio aunque existiera progresión radiológica de la enfermedad en la primera valoración del tumor si se daban las condiciones siguientes:

- No existe progresión clínica de la enfermedad a juicio del investigador.
- No se han documentado más de dos lesiones malignas nuevas.

Si no se daban todas las condiciones anteriores, se retiraría al paciente del estudio. Aunque los pacientes continuasen en el estudio, se catalogarían como casos con progresión de enfermedad según los criterios RECIST.

Los pacientes con metástasis cerebrales debían tratarse con radioterapia antes de comenzar el estudio. Si hubiese progresión clínica de los mismos se considerarían progresiones radiológicas y el paciente saldría del estudio.

### **9.1.3 Continuación del tratamiento a los 12 meses**

Se desconoce si el tratamiento de mantenimiento con CP 675, 206 es beneficioso. Los pacientes podían recibir hasta 4 dosis en un período de 12 meses. En aquellos pacientes, tras 12 meses de tratamiento, en los que el investigador considerase que había beneficio clínico y que el paciente se podía seguir beneficiando de recibir el tratamiento, se podía continuar si la toxicidad era aceptable, si el resto de los investigadores participantes en el estudio lo consideraban adecuado por escrito y si contaban con la aprobación del departamento médico de Pfizer.

## **9.2 Población del estudio**

Estaba previsto incluir 20 pacientes con HCC avanzado. El tamaño muestral se determinó mediante el método de Simon con diseño óptimo. Finalmente, se incluyó un total de 21 pacientes.

### **9.2.1 Criterios de inclusión**

Pudieron ser incluidos en el estudio los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

1. Los pacientes debían presentar enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica. No debían ser candidatos a embolización o ablación percutánea.
2. Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo de la enfermedad hepática con sorafenib, quimioterapia u hormonoterapia, si el último tratamiento se había administrado al menos 4 semanas antes de la inclusión y todas las toxicidades se habían resuelto. Los pacientes podían haber recibido tratamiento con radioterapia (externa o braquiterapia) de la enfermedad hepática si el tratamiento se había aplicado al menos 2 meses antes.
3. Infección crónica por VHC. Estaba permitido el tratamiento previo con interferón siempre que el último tratamiento se hubiera administrado al menos 4 semanas antes.

4. Estadio de Child-Pugh C o inferior.
5. Al menos la mitad de los pacientes debían ser HLA-A2+ para evaluar la inmunidad específica frente a VHC ND  $\alpha$ -fetoproteína. La determinación de HLA-A2 se realizaría mediante citometría de flujo empleando anticuerpos marcados anti-HLA-A2-FITC.
6. Enfermedad medible según los criterios RECIST v1.0.
7. Situación basal  $<2$  según la escala ECOG.
8. Supervivencia esperada de al menos 3 meses.
9. Adecuada función hepática, renal y medular, definidas por los siguientes parámetros obtenidos en los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio:
  - Creatinina sérica  $<2$  mg/dL
  - AST y ALT  $< 5X$  LSN, bilirrubina sérica  $<3$  g/dl y albúmina  $\geq 3,0$ g/dl
  - Hemoglobina  $\geq 9$  g/dL, neutrófilos  $>1500/$  mm<sup>3</sup> y plaquetas  $>75000/$  mm<sup>3</sup>.
10. Edad superior a 18 años.
11. Capacidad para otorgar consentimiento informado y de cumplir los requisitos del protocolo.

### **9.2.2 Criterios de exclusión**

No pudieron participar en el estudio aquellos candidatos que presentasen alguno de los criterios siguientes:

1. Tratamiento previo con otro agente CTL-4 (pg. MDX 010)
2. Infección o enfermedades graves que desaconsejasen la participación del paciente en el estudio, según el criterio del investigador.
3. Enfermedades autoinmunes que hubieran requerido tratamiento como p.e: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, esclerodermia, miastenia gravis, síndrome de Goodpasture o enfermedad de Graves activa. Los pacientes con antecedentes de autoinmunidad que no hubieran precisado tratamiento sistémico inmunosupresor o cuya enfermedad no afectase a la función de

ningún órgano vital, incluyendo sistema nervioso central, corazón, pulmones, riñones, piel o tracto gastrointestinal podrían ser incluidos.

4. Uso crónico de fármacos inmunosupresores como esteroides sistémicos, incluyendo las gotas oftálmicas con esteroides (se permiten esteroides nasales o inhalados) o tratamiento con otro tipo de fármacos inmunosupresores.
5. Tratamiento reciente con una medicación no aprobada por las autoridades reguladoras. Si el paciente hubiera participado previamente en otro ensayo, se esperaría un tiempo de lavado determinado por el investigador.
6. Diagnóstico de otras neoplasias, salvo carcinoma de células basales o escamosas de piel, carcinoma cervical *in situ* adecuadamente tratado u otros tumores tratados de forma curativa sin recidiva durante 3 o más años. Se valorarían individualmente los casos en que coexistieran tumores de buen pronóstico a largo plazo.
7. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Mujeres que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento.
8. Presencia de metástasis conocidas en sistema nervioso central. Se podrían incluir pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas, que hubieran permanecido estables durante al menos 3 semanas y que requirieran para su control dosis bajas de agentes esteroideos.
9. Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
10. Enfermedad cardíaca clínicamente significativa (clase III o IV de la NYHA).
11. Incapacidad de seguir los procedimientos del estudio.

### **9.2.3 Retirada de los pacientes del estudio**

Se consideró indicada la suspensión del tratamiento en los siguientes casos:

- Reacción adversa grave que pusiera en peligro la vida del paciente, según el criterio del investigador principal.
- Decisión del paciente o de la persona legalmente autorizada por el mismo.

- Progresión de la enfermedad. En algunos ensayos previos realizados con CP 675,206 se han observado casos de progresión radiológica con mejoría clínica en los que se realizaron biopsias de las lesiones en progresión, confirmándose ausencia de tumor en las mismas y la existencia de un infiltrado inflamatorio. En caso de que se sospechase esta situación, se valoraría la actitud a seguir de forma individualizada, bajo la supervisión del investigador principal y de los colaboradores (ver sección 7.4.1).
- El paciente no podía completar las evaluaciones y visitas del estudio.
- Otros trastornos que aconsejasen, en opinión del investigador y en interés del paciente, que éste abandonase el estudio.
- Administración de tratamiento con una medicación no permitida.
- El paciente podía beneficiarse de un tratamiento distinto, en opinión del investigador.

### 9.3 Tratamientos

#### 9.3.1 Tratamientos administrados

Los pacientes recibieron CP 675,206 15 mg/kg por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 90 días, con una ventana de +/- 5 días. Cada ciclo se definió como un período de 90 días (3 meses). Los pacientes podían recibir el tratamiento un máximo de 4 ciclos (en un período de 12 meses) hasta que apareciese progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. Las visitas para valorar a los pacientes se realizarían de forma mensual. Se desconocía si el tratamiento de mantenimiento con CP 675,206 era beneficioso. Los pacientes podían recibir hasta 4 dosis en un período de 12 meses. En los pacientes que se beneficiasen del tratamiento se podía valorar continuar el tratamiento con CP 675,206: si el beneficio clínico era claro según el investigador, si la toxicidad del tratamiento era aceptable, si el resto de investigadores participantes en el estudio lo consideraban adecuado por escrito y se contaba con la aprobación del departamento médico de Pfizer.

Los criterios para la administración del tratamiento, retraso/reducción de dosis y procedimientos de actuación en caso de toxicidad se detallan en los apartados 9.1 y 9.2.

### **9.3.2 Identidad de los productos en investigación**

#### **9.3.2.1 Formulación y acondicionamiento**

CP 675,206 se suministró en forma de solución estéril acondicionada en viales de vidrio transparente de 20 ml con tapón de caucho y un precinto de aluminio. Cada vial contenía 20 mg/ml (con un contenido nominal de 400 mg/vial de CP 675,206), cloruro sódico, acetato sódico y polisorbato 80 a pH 5,5. CP 675,206 se entregó al centro de investigación en una caja de cartón blanco con 16 viales de 20 ml encajados en un relleno de espuma.

En las etiquetas de viales y caja se identificó al CP 675,206 como “CP-675,206 (clonal), vial intravenoso, solución 5 20 mg/ml”. El número del estudio impreso en las etiquetas de viales y caja era “CT-2007-01\_\_\_\_\_”

Sólo debía usarse solución salina normal estéril para inyectables como diluyente de la formulación intravenosa de CP 675,206. El centro investigador aportó esta solución.

#### **9.3.2.2 Preparación y dispensación.**

El personal responsable de la farmacia del centro debía consultar en la versión más reciente del Protocolo de preparación y administración (PAP) las instrucciones detalladas para la preparación y la administración de CP 675,206. Las manipulaciones debían realizarse en una cabina de flujo laminar con técnica aséptica. En la zona de trabajo sólo debían estar los materiales necesarios para la preparación. El centro completó el registro de preparación y administración exigido de acuerdo con el PAP más reciente.

#### **9.3.2.3 Administración.**

CP 675,206 se administró de modo abierto, como infusión intravenosa a una velocidad de 100 ml/h, seguida de un período de observación. En la versión más reciente del PAP se facilitaban instrucciones específicas de dosificación y administración.

Aunque CP 675,206 es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, existe la posibilidad de reacciones inmunológicas, incluyendo reacciones agudas de hipersensibilidad como urticaria, prurito, edema laríngeo, angioedema, broncospasmo, dificultades respiratorias, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, dolor de espalda agudo, fiebre, diarrea, hipotensión y shock anafiláctico fatal, así como reacciones subagudas.

Se debía registrar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura de los pacientes antes del tratamiento y según se precisase durante la infusión del fármaco alrededor de 1 hora tras la infusión. Debía haber disponibles medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como solución salina intravenosa, paracetamol y fármacos para casos de urgencia, incluidas epinefrina subcutánea, difenhidramina, metilprednisolona y albuterol nebulizado.

#### 9.3.2.4 Premedicación.

No se habían producido hasta la fecha reacciones de hipersensibilidad con CP 675,206. No se recomendó administrar premedicación, salvo si el paciente había sufrido una reacción de hipersensibilidad previa. Si el investigador y el promotor consideraban que la incidencia de una reacción de hipersensibilidad por CP 675,206 era alta en un paciente podía administrarse premedicación a dicho paciente. Se recomendó premedicación con difenhidramina al menos media hora antes de la infusión de CP 675,206. (17)

#### 9.3.2.5 Conservación.

El investigador, o un representante autorizado (p. ej., farmacéutico), se aseguraron de que toda la medicación del estudio se almacenase en un lugar seguro en las condiciones de conservación recomendadas y de acuerdo con los requisitos aplicables. CP 675,206 intravenosa inyectable debía conservarse refrigerado (2 a 8 C). La formulación no debía congelarse.

### **9.3.3 Método de la asignación de los tratamientos del estudio**

Se trata de un estudio abierto de brazo único.

Se asignó a los pacientes un número de identificación. Se debía administrar la dosis inicial de CP 675,206 en los 2 días laborables siguientes al registro, sin contar los fines de semanas ni los días festivos.

### **9.3.4 Enmascaramiento**

Al ser un estudio abierto no se empleó ninguna técnica de enmascaramiento.

### **9.3.5 Medicación concomitante**

La medicación concomitante utilizada por los pacientes durante el estudio debía registrarse en el CRD. Durante el estudio, los pacientes podían precisar fármacos inmunosupresores, como esteroides, para tratar la enfermedad fundamental, la toxicidad relacionada con el tratamiento u otros procesos. Los pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor sistémico por cualquier motivo no debían recibir CP 675,206 en los 30 días siguientes a la última dosis. Se permitían los esteroides inhalados y tópicos a las dosis habituales. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal podían tomar hasta 5 mg de prednisona o su equivalente diarios. Los pacientes que recibieran esteroides sistémicos durante más de 10 días en el ciclo previo por diarrea grado 3 debían retirarse del estudio. Los pacientes que recibieran fármacos inmunosupresores durante más de 30 días en el ciclo previo debían retirarse del estudio.

No estaba permitido exponer a los pacientes a vacunas anti-infecciosas mientras participasen en el estudio, dado que no se ha analizado el efecto de la vacunación en condiciones de bloqueo de CTLA-4. Los pacientes que empezasen a recibir un nuevo tratamiento en investigación, quimioterapia, citoquinas o inmunoterapia (incluidas vacunas) debían abandonar el estudio.

### **9.3.6 Cumplimiento del tratamiento**

Para garantizar el mantenimiento adecuado de registros, se contabilizó toda la medicación del estudio en el CRD y en formularios de inventario de contabilidad de acuerdo con las instrucciones de Pfizer. A menos que Pfizer autorizase otro procedimiento, al final del ensayo clínico todos los suministros de medicación no asignados o no usados debían devolverse a Pfizer o a su agente designado.

## **9.4 Variables de eficacia y seguridad**

### **9.4.1 Evaluación de la eficacia**

#### **9.4.1.1 Variable principal**

- *Respuesta tumoral objetiva*, valorada mediante los criterios RECIST v1.0.

#### **9.4.1.2 Variables secundarias**

Las variables secundarias para valorar la eficacia incluyeron:



- *Supervivencia libre de progresión*, definida como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta que se presenta la progresión o la muerte debida a cualquier causa.
- *Supervivencia global*, definida como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa.
- *Valoración de la viremia y respuesta inmune frente al VHC y la respuesta viral en pacientes con HCC avanzado y con infección subyacente por VHC.*
  - *Respuesta inmunológica frente a HCC*: se valoraría la respuesta frente a alfafetoproteína (AFP), que se emplearía como antígeno tumoral.
  - *Respuesta inmunológica celular y humoral frente a VHC*: se analizarían las respuestas T determinando IFN-gamma, mediante ELISpot. La respuesta se evaluó midiendo a diferentes intervalos de tiempo las células formadoras de manchas (“spot forming cells” [SFC]) de IFN-gamma tras incubación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con un panel de péptidos sintéticos contra la poliproteína VHC completa y las proteínas recombinantes VHC core, NS3, NS4, y NS5.
  - *Farmacogenómica*
  - *Cuantificación de la carga viral del VHC mediante RT-PCR y análisis de las cuasiespecies del VHC*. Se realizó un análisis descriptivo de las cuasiespecies del VHC determinada mediante el análisis secuencial de la región hipervariable 1 (HVR1) de la glicoproteína E2 del VHC.

En la sección 7.3 (“Justificación de las determinaciones especiales del estudio”) del protocolo (Apéndice 16.1.1) se proporciona una información más detallada del procedimiento a seguir para la valoración de la respuesta inmune y la cuantificación de la carga viral de VHC.

#### **9.4.2 Evaluación de la seguridad**

Para valorar la seguridad se analizaron las siguientes variables:

- *Perfil farmacocinético y tolerancia de CP 675,206 en pacientes con alteración de la función hepática.*

- *Frecuencia de efectos adversos*

#### **9.4.3 Parámetros de seguridad.**

El investigador era responsable del registrar y comunicar los acontecimientos adversos observados durante o después del tratamiento, que serían recogidos con detalle y agrupados por órganos o sistemas. En cada sistema se presentaría la incidencia de todos los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (aquellos para los que existe una posibilidad razonable de que hayan sido causados por el tratamiento).

Tratándose de un ensayo en fase II de una estrategia nueva, el investigador debía tener en cuenta, respecto al tratamiento de los acontecimientos adversos, que éste puede impedir saber con certeza la reversibilidad espontánea de aquéllos o puede también producir nuevos acontecimientos adversos imprevisibles.

El investigador debía registrar todos los acontecimientos adversos. En cada visita de evaluación, una vez que el paciente hubiera señalado espontáneamente los problemas surgidos, el investigador debía interrogarle específicamente acerca de potenciales efectos adversos del tratamiento. Todos los acontecimientos adversos se debían documentar con rapidez cumplimentando el impreso correspondiente. El monitor del estudio revisaría periódicamente que los impresos hubieran sido rellenados correctamente. La definición de acontecimiento adverso y acontecimiento adverso grave empleados en el estudio se indican en el apartado 8.1 de protocolo. (Ver Apéndice 16.1.1).

Los graves, relacionados o no relacionados con el tratamiento, debían notificarse en el plazo de 24 horas a la agencia Española del Medicamento y al departamento de farmacovigilancia de Pfizer. El monitor del estudio se encargaría de verificar que se hubiera cumplimentado correctamente la correspondiente hoja de Acontecimientos Adversos Graves del Cuaderno de Monitorización, y de comunicar todos los acontecimientos adversos a la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos de uso humano del Ministerio de Sanidad, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas en las cuales se realizase el ensayo y a los CEICs que lo aprobaron a través de los cauces habituales. Los graves se comunicarían en el plazo máximo de 15 días naturales a partir de la fecha de conocimiento de dicho efecto adverso, o de 7

días naturales en el caso de que fuera mortal. No sería necesario comunicar los efectos adversos cuando éstos se debieran a la progresión de la enfermedad tumoral.

Para poder administrar el tratamiento, todos los pacientes debían cumplir en el día 1 todos los criterios establecidos en la Tabla 5 Apartado 9.1.1). Los pacientes que presentasen los siguientes acontecimientos adversos saldrían del estudio y no volverían a recibir tratamiento con CP 675,206:

- Cualquier acontecimiento adverso de grado 4 relacionado con CP 675,206
- Hipersensibilidad grado 3 a CP 675,206.
- Uveítis grado 2 o superior
- Hepatitis grado 3.

Si un paciente sufriese un acontecimiento adverso de grado 3 o superior o una reacción de hipersensibilidad a CP 675,206 el investigador debía notificarlo a la Agencia Española del Medicamento y al departamento de farmacovigilancia de Pfizer.

#### 9.4.3.1 Modificación de dosis por toxicidad

Estaba previsto que pudiera retrasarse la dosis del fármaco si se presentaba alguna toxicidad específica. A continuación se indican los posibles ajustes de dosis:

##### ***Retrasos de dosis***

El inicio de un ciclo podía retrasarse hasta 12 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad. Todo paciente que no se recuperase en 12 semanas de un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, según los criterios de la Tabla 5, debía abandonar el estudio y se le vigilaría hasta que el acontecimiento adverso se resolviese, regresase a la situación basal o se considerara irreversible.

##### ***Reducciones de la dosis***

No se contempló reducción de dosis de tratamiento. Se pesaría a los pacientes antes de cada ciclo para recalcular las dosis de CP 675,206 teniendo en cuenta las fluctuaciones del peso.

#### 9.4.3.2 Tratamiento de la toxicidad de CP 675,206

CP 675,206 es un modulador inmunológico, por lo que los investigadores debían vigilar la posible aparición de efectos secundarios mediados por el sistema inmunológico.

##### *Tratamiento de la diarrea*

La información disponible indica que la diarrea es un acontecimiento adverso clínicamente relevante de los anticuerpos anti-CTLA4. (14) Se recomienda el algoritmo siguiente para el manejo de la diarrea. Consultar anexo 5 del protocolo (Apéndice 16.1.1) para las directrices para el tratamiento de la diarrea.

**Tabla 6** Algoritmo para el manejo de la diarrea

<b>Intensidad y duración de la diarrea</b>	<b>Recomendaciones</b>
Grado 1 durante 14 o menos días	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguir las Directrices de tratamiento de la diarrea: toxina C. difficile, pruebas en heces, loperamida empírica, reposición oral de líquidos</li> <li>• Registrar como acontecimiento adverso</li> <li>• Registrar como acontecimiento adverso grave si cumple los criterios</li> </ul>
Grado 1 durante más de 14 días o grado 2 de cualquier duración que no responde a la loperamida	<p>Las anteriores más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración por médico familiarizado con diarrea por CP 675,206</li> <li>• Considerar el uso de esteroides*</li> </ul>
Grado 3-4 de cualquier duración: o  Cualquier grado y duración asociados con enterocolitis grave, incluidos hemorragia, fiebre, dolor u otros signos o síntomas	<p>Las anteriores más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar la hospitalización del paciente para administración intravenosa de líquidos, vigilancia</li> <li>• Considerar el uso de esteroides*</li> <li>• Notificar al departamento de farmacovigilancia de Pfizer y a la AEMPS.</li> </ul>
<p>* Se ha comunicado una respuesta de la diarrea por anticuerpos anti-CTLA4 al tratamiento con esteroides (p. ej., dexametasona oral o intravenosa, hasta 4 mg/4 h).</p>	

*Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión intravenosa de CP 675,206*

En caso de reacciones de hipersensibilidad, el investigador debía instaurar las medidas de tratamiento que considerase apropiadas y notificar el episodio al departamento de farmacovigilancia de Pfizer. Se recomendaron las siguientes medidas, según el criterio del investigador: (15,16)

- Alergia grado 1 (enrojecimiento o erupción pasajeros, fiebre medicamentosa  $<38^{\circ}\text{C}$ ):
  - Supervisión a la cabecera de la cama.
- Alergia grado 2: urticaria, fiebre medicamentosa  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  o broncoespasmo asintomático
  - Interrupción de la infusión de CP 675,206 y desconexión del tubo de infusión del paciente,
  - Administración intravenosa de antihistamínicos: 25-50 mg de difenhidramina y ranitidina o cimetidina,
  - Tras la desaparición de los síntomas, reanudar la infusión a la mitad de la velocidad. Si no reaparecen los síntomas se completará el tratamiento. Si reaparecen los síntomas, se interrumpirá la infusión y el paciente abandonará el estudio.
- Alergia grado 3-4: broncoespasmo sintomático que precisa tratamiento parenteral con o sin urticaria; edema o angioedema relacionado con la alergia; hipotensión; anafilaxia.
  - Interrupción de la infusión de CP 675,206 y desconexión del tubo de infusión del paciente,
  - Administración de epinefrina 3,5-5 ml (1:10.000) en bolus intravenoso (no más de 6 dosis).
  - Administración de antihistamínico (p.e: difenhidramina 50 mg intravenoso).
  - Si persisten las sibilancias: albuterol 0,35 ml nebulizado u otros broncodilatadores.

- Considerar dosis de choque de metilprednisolona 30-60 mg intravenoso para prevenir reacciones recurrentes o persistentes,
- Retirada del paciente del estudio.

### 9.5 Calidad de los datos

Para asegurar la calidad de los datos durante el desarrollo del estudio el promotor, monitor e investigadores del ensayo cumplieron las responsabilidades establecidas, respectivamente, en los Artículos 35, 36 y 37 del Real Decreto 223/2004, y que se reproducen en el protocolo del estudio (Apéndice 16.1.1).

#### 9.5.1 Condiciones de recogida, manejo y archivo de datos.

Los datos referentes a cada uno de los pacientes se trataron confidencialmente, quedaron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos y permanecieron a disposición de la autoridad sanitaria pertinente. El monitor del estudio se encargó de comprobar que la información contenida en los Cuadernos de Recogida de Datos era un reflejo de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes. Este procedimiento de verificación de los datos originales se hizo de forma continuada y con el debido respeto a la confidencialidad de los pacientes. Se cumplió con la ley de Confidencialidad de Datos 15/ 1999.

### 9.6 Métodos estadísticos y determinación del tamaño muestral

Pivotal, como compañía independiente de investigación por contrato, efectuó el análisis bajo la supervisión del Coordinador y en conformidad con lo señalado en este capítulo y en el plan de análisis estadístico que lo completó (Apéndice 16.1.6).

#### 9.6.1 Métodos estadísticos

##### 9.6.1.1 Consideraciones generales

Debido a la naturaleza del ensayo y al número de pacientes se realizó sólo estadística descriptiva de la serie. Para el análisis descriptivo los resultados de las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante estadísticos de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación típica y rango), calculando los límites del intervalo de confianza del 95% cuando fuera preciso. Todos los cálculos se realizaron con el software estadístico SAS versión 9.2.

#### 9.6.1.2 Definición de las poblaciones de análisis

*Se definieron tres poblaciones de análisis:*

La *población por intención de tratar (IDT)* formada por todos los pacientes incluidos en el estudio.

La *población de seguridad* incluyó a todos los pacientes incluidos en el estudio que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento.

La población evaluable para eficacia o *población de eficacia* incluyó a todos los pacientes incluidos en el estudio, que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento y que, además, tuvieran al menos una evaluación de la respuesta objetiva.

#### 9.6.1.3 Datos demográficos y basales

Todos los análisis realizados durante este apartado se llevaron a cabo sobre la población IDT.

Se presentó un análisis descriptivo de los datos demográficos principales (sexo, edad, altura, peso y estado funcional según ECOG). Se analizó el número y porcentaje de pacientes que presentaron comorbilidades en su historia clínica, y se añadió un listado completo de todas las comorbilidades presentadas por estos pacientes.

Se estudió el número y porcentaje de pacientes que tuvieron una exploración física basal anormal, y se detallaron las anomalías presentadas.

Se realizó un análisis descriptivo con los parámetros de laboratorio (hematología y bioquímica) de los pacientes en la visita basal.

Se analizó el historial oncológico de los pacientes, y se describieron los resultados de la Clasificación Child-Pugh, del estadio Barcelona-Clinic Liver Cancer” (BCLC) y del sistema de puntuación “Cancer of the Liver Italian Program” (CLIP) para detallar el estado actual de la enfermedad. Se calculó el número total de lesiones presentadas por cada paciente.

#### 9.6.1.4 Análisis de eficacia

Los análisis de las variables de eficacia se llevaron a cabo sobre la población de eficacia y la población IDT.



Para analizar el objetivo principal, la evaluación de la respuesta tumoral objetiva se analizó, en una tabla de frecuencias, la mejor respuesta presentada por los pacientes durante el estudio. También, se estudió la distribución del tipo de respuesta presentada a lo largo de cada uno de los ciclos, mediante una tabla de frecuencias y una representación gráfica. Se presentó una tabla con los resultados de la suma de diámetros de lesiones diana para cada evaluación de cada paciente, y una gráfica con los cambios en dichos valores respecto al basal a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Se analizó el número de ciclos recibidos por cada paciente.

Como variables secundarias se incluyeron los análisis de la supervivencia libre de progresión, el tiempo a la progresión y la supervivencia global. Estos tres análisis se llevaron a cabo tanto para la población IDT como para la población de eficacia. Dichos análisis se definen de la siguiente manera:

- **Supervivencia Libre de Progresión:** se definió como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta que se presenta la progresión o la muerte debida a cualquier causa. Los pacientes que no hubieran muerto o progresado durante el estudio serían censurados en la última fecha de contacto.
- **Tiempo a la progresión:** se definió como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta que se presenta la progresión (los pacientes que no presentan progresión quedan censurados en el momento de la última evaluación).
- **Supervivencia Global:** Se definió como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes que no hubieran muerto durante el estudio serán censurados en la última fecha de contacto.

Todos estos análisis se realizaron mediante un modelo de Kaplan-Meier obteniendo las correspondientes medianas (en caso de ser estimables), los intervalos de confianza al 95% y las representaciones gráficas.

#### 9.6.1.5 Análisis de la carga viral

Se analizó la evolución de la carga viral a lo largo de los ciclos. Las diferencias entre valores en el momento basal y en los distintos ciclos de tratamiento se calcularon mediante el test de la U de

Mann-Whitney. Se estudió la relación existente entre los cambios de la carga viral y los cambios de las transaminasas (AST/GOT, ALT/GPT, GGT) y bilirrubina.

Estos análisis se llevaron a cabo para la población de intención de tratar y la población de seguridad.

Se realizó un análisis descriptivo de las *cuasiespecies del VHC*. La *respuesta inmunológica celular y humoral frente a VHC* se valoró determinando la producción de IFN-gamma por los linfocitos T frente a antígenos anti-VHC mediante ensayo ELISPOT en diferentes intervalos de tiempo (considerando como día 0 el de la administración del primer tratamiento de estudio). Las diferencias entre valores en el momento basal y distintos intervalos de tiempo tras el tratamiento se calcularon mediante el test de la T de student.

#### 9.6.1.6 Análisis de seguridad

Los análisis se realizaron sobre la población de seguridad.

Se presentó un análisis descriptivo del número retrasos presentados durante el estudio, así como la cantidad de semanas (total y por ciclo) que sufrieron dichos retrasos.

Se analizó la evolución de los parámetros de laboratorio a lo largo de los ciclos.

Se presentaron tablas de frecuencia y listados de todos los acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio calculándolos según la máxima toxicidad presentada, de los acontecimientos adversos con toxicidades altas (grados 3, 4 ó 5), de los acontecimientos adversos considerados graves y de aquellos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Se incluyó un listado con todos los acontecimientos adversos ocurridos (incluyendo todos los grados presentados y los acontecimientos de laboratorio).

Se describió para cada paciente los acontecimientos adversos de laboratorio presentados según el mayor grado de toxicidad observado.

Se incluyó una tabla de frecuencia con los fallecimientos registrados durante el estudio, así como la causa principal de muerte, y otra tabla de frecuencias con el número de salidas prematuras del estudio y su causa.

### **9.6.2 Determinación del tamaño de la muestra**

El tamaño muestral se determinó mediante el método de Simon con diseño óptimo, en dos fases, con  $p_0=5\%$  y  $p_1=25\%$  y con un error  $\alpha=0,05$  y un error  $\beta=0,20$ .

Empleando estos parámetros habría un 5% de posibilidades de determinar que el fármaco es inactivo si la tasa de respuestas verdadera fuese del 25% y un 20% de determinar que es activo, si la tasa de respuestas real fuera del 5%. Con estas condiciones, era preciso tratar 17 pacientes evaluables y al menos 3 de ellos debían responder para cumplir los criterios establecidos. Para asegurar que se incluyera el número de pacientes necesario, se reclutarían 20 pacientes, para compensar a los pacientes no evaluables. Una vez finalizado el tratamiento, en función del poder estadístico de los resultados, se valoraría la necesidad de reajustar el tamaño muestral. Las decisiones acerca de continuar o parar el reclutamiento previsto las tomaría el investigador principal del estudio junto con los investigadores colaboradores y se debía contar con la aprobación del promotor.

### **9.6.3 Cambios en la realización del estudio o en los análisis previstos**

La versión inicial del protocolo (v1.0 de 9 de Abril de 2008) aprobada fue modificada en tres ocasiones hasta obtener la versión final del estudio (v4.0) fechado el 29 de Abril de 2009.

A continuación se resumen las modificaciones introducidas en cada versión del protocolo:

1. Modificación que da lugar a la Versión 2 del protocolo (29 Septiembre 2008).

Cambio en la concentración del fármaco (concentración final 20mg/ml) para el ensayo, manteniéndose la misma dosis por paciente y correcciones en fecha de extracción muestras en la tabla de extracciones.

2. Modificación que da lugar a la Versión 3 del protocolo (26 Febrero 2009)

Cambios en el calendario de extracciones y volumen de muestra de sangre necesaria para llevar a cabo los estudios moleculares.

Hoja de Información al paciente, subestudio de marcadores moleculares versión nº 2 del 26 Feb 2009.

3. Modificación que da lugar a la Versión 4 del protocolo (29 Abril 2009)

Se elimina como criterio de inclusión la necesidad de confirmación del diagnóstico del HCC por criterios histológicos o citológicos.

4. Notificación 30 de Junio 2010:

Se corrige una errata en el calendario de extracción de muestras, en la que faltaba incluir las extracciones de los días 360 (3 meses tras la 4ª dosis) y 390 (4 meses tras la 4ª dosis o 30 días tras la última visita realizada).

Con relación con los análisis previstos en el protocolo, el objetivo principal se analizó para la población IDT, además de para la población de eficacia como se contemplaba inicialmente. Por otra parte, el protocolo inicialmente contemplaba un análisis de la valoración de la respuesta inmunológica frente a HCC, valorando la respuesta frente a alfafetoproteína (AFP), sin embargo, finalmente no se realizó porque sólo tenía sentido hacerla en los pacientes que tuviesen valores elevados de AFP (n=11) y su valor científico actual es escaso.

También se contemplaba un análisis de la farmacogenómica y otro farmacocinético, que están pendientes de realizar debido a problemas logísticos, y cuyos resultados se añadirán en un apéndice a este informe (Apéndice 16.1.7).

## 10. PACIENTES DEL ESTUDIO

### 10.1 Disposición de los pacientes

Durante el estudio se reclutaron 21 pacientes. En la Tabla 7, se muestra el número de pacientes distribuidos por centro.

**Tabla 7.** Distribución de pacientes por centro

	Total (N=21)	
	N	%
<b>Clínica U. de Navarra</b>	9	42,9
<b>Hosp. Doce de Octubre</b>	7	33,3
<b>Hosp. Reina Sofía (de Córdoba)</b>	5	23,8

**10.1.1 Retiradas prematuras**

De los 21 pacientes reclutados, 20 recibieron tratamiento de estudio mientras que un paciente fue evaluado en la visita basal pero no recibió tratamiento de estudio pues se consideró fallo de selección (#01-019). De los 20 pacientes tratados, 6 (28,6%) completaron el estudio y los 15 (71,4%) restantes abandonaron el tratamiento antes de recibir los 4 ciclos de tratamiento. (Tabla 8). Las razones de la retirada prematura fueron progresión de la enfermedad (n=8), toxicidad inaceptable (n=1), por retirada voluntaria (n=1) u otras causas (n=4) (Tabla 9).

**Tabla 8.** Fin de estudio

	Total (N=21)	
	N	%
<b>Completan el estudio</b>	6	28,6
<b>Salida tras visita basal</b>	1	4,8
<b>Salida prematura: Ciclo 1</b>	7	33,3
<b>Salida prematura: Ciclo 2</b>	6	28,6
<b>Salida prematura: Ciclo 3</b>	1	4,8
<b>Total</b>	21	100,0

**Tabla 9.** Motivos de retirada prematura

	Total (N=15)	
	N	%
<b>Progresión de la enfermedad</b>	8	53,3
<b>Toxicidad inaceptable</b>	1	6,7
<b>Retirada voluntaria del estudio</b>	1	6,7
<b>Otras causas*</b>	4	26,7
<b>Fallo de selección</b>	1	6,7

\* retraso de dosis de 6 semanas por fractura de cadera (n=1); insuficiencia hepática (n=1); éxitus (n=2).

En el apéndice 16.2.1 se ofrece un listado de los pacientes retirados de forma prematura del estudio (Listado 16.2.1.1).

## 11. EVALUACIÓN DE EFICACIA

### 11.1 Datos analizados

La Tabla 10 muestra la distribución de los pacientes según la población de análisis.

Los análisis de eficacia se han realizado en la *población IDT* y en la *población de eficacia*.

Los 21 pacientes incluidos en el estudio constituyen la *población IDT*.

La *población de eficacia* incluye a todos los pacientes elegibles que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento y que, además, tuvieran al menos una evaluación de la respuesta objetiva. La *población de eficacia* está compuesta por 17 pacientes del total de los 20 pacientes tratados. En 3 pacientes no se realizó una evaluación de la enfermedad y fueron excluidos del análisis de eficacia.

En el apéndice 16.2.3 se presenta un listado de los pacientes no evaluables para eficacia (Listado 16.2.2.1).

La *población de seguridad* está compuesta por los 20 pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. Un paciente (#01-019) fue evaluado en la visita basal pero no recibió tratamiento de estudio al ser un fallo de selección, y fue excluido del análisis de seguridad.

**Tabla 10.** Distribución de pacientes según la población de análisis

Inclusión en la población de estudio	Población IDT		Población de seguridad		Población de eficacia	
	n	%	n	%	n	%
<b>Sí</b>	21	100,0	20	95,2	17	80,9
<b>No</b>	0	0,0	1	4,8	4	19,1
<b>Total</b>	21	100,0	21	100,0	21	100,0

### 11.2 Demografía y otras características basales

La edad media de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 65 años (rango de 48 – 79 años). La población de pacientes estaba constituida por un 71,4% de varones y un 28,6% de mujeres. La

mayoría (71,4%) presentaban un estado funcional según ECOG de cero en el momento basal (Tabla 11).

**Tabla 11** Características demográficas basales -(Población IDT)

Total (N=21)		
<b>Sexo</b>		
Hombre	n (%)	15 (71,4)
Mujer	n (%)	6 (28,6)
<b>Edad (años)</b>		
	n	21
	Media (DE)	65,3 (10,1)
	Mediana [Q1-Q3]	68 [58-73]
	Min - Max	48 - 79
<b>Talla (cm)</b>		
	n	20
	Media (DE)	163,2 (7,2)
	Mediana [Q1-Q3]	162,5 [157,5-170]
	Min - Max	153 - 180
	Datos ausentes	1
<b>Peso (kg)</b>		
	n	21
	Media (DE)	70,6 (9,7)
	Mediana [Q1-Q3]	69 [64,7-75,3]
	Min - Max	56,4 - 87,9
<b>Estado funcional según ECOG</b>		
0	n (%)	15 (71,4)
1	n (%)	6 (28,6)
<b>Resultados exploración física</b>		
Normal	n (%)	10 (47,6)
Anormal	n (%)	11 (52,4)

DE: Desviación estándar



Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún tipo de comorbilidad en algún momento. En el listado 16.2.3.2 (apéndice 16.2.3) se incluye el listado de las comorbilidades asociadas por paciente.

El 52,4% (n=11) de los pacientes analizados presentaban alguna anomalía en la exploración física realizada en la visita basal. En el listado 16.2.3.1 (Apéndice 16.2.3) se incluye el listado de pacientes con características anómalas.

En el momento basal la mayoría de los pacientes no presentaban ninguna anomalía o leves anomalías (grado 1) en las pruebas hematológicas. Un pequeño número de pacientes presentaban alguna anomalía grado 2 en las determinaciones de plaquetas (n=2), en los neutrófilos (n=2) o en los leucocitos (n=3) en el momento basal. La tabla 14.1.1 recoge el promedio de los valores hematológicos de los pacientes en el momento basal. La tabla 14.1.2 recoge el porcentaje de pacientes con alteraciones hematológicas en el momento basal.

En general, en el momento basal, la mayoría de los pacientes no presentaban ninguna anomalía o pequeñas anomalías de grado 1-2 en las determinaciones bioquímicas. Tres pacientes presentaban anomalías de grado 3 en algunos parámetros bioquímicos: bilirrubina total (n=1), AST/GOT (n=2) y GGT (n=2), en el momento basal, que posiblemente guardaban relación con el HCC. Uno de los pacientes presentaba alteración grado 3 en los tres parámetros. La tabla 14.1.3 recoge el promedio de los valores de las pruebas bioquímicas de los pacientes en el momento basal. En la tabla 14.1.4 se recoge el porcentaje de pacientes con alteraciones en las pruebas bioquímicas en el momento basal.

El Listado 16.2.5.5 (Apéndice 16.2.5) incluye varios listados con los datos de laboratorio presentados por los pacientes durante su permanencia en el estudio.

De acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía (ver Tabla 14.1.5) se realizó la clasificación modificada Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática, observando una media de 6,45 (rango: 5 a 10) en la puntuación Child-Pugh. Conforme a la puntuación obtenida un 57,1% de los pacientes (n=12) se clasificaron como Child-Pugh grado A (enfermedad bien compensada) mientras que un 42,9% (n=9) de los pacientes se clasificaron como Child-Pugh grado B (compromiso funcional significativo). (Tabla 12)

**Tabla 12.** Clasificación Child-Pugh -(Población IDT)

<b>Clasificación Child-Pugh</b>	<b>Total (N=21)</b>
Grado A (puntuación total de 5 - 6)    n (%)	12 (57,1)
Grado B (puntuación total de 7 - 9)    n (%)	9 (42,9)

DE: Desviación estándar

De acuerdo con el sistema de clasificación del tumor CLIP, el 85,7% (n=18) de los pacientes se encontraban en una etapa intermedia (1-3 puntos). La Tabla 13 muestra los parámetros para la clasificación del tumor según el sistema de clasificación CLIP.

**Tabla 13-** Clasificación del tumor según el sistema de clasificación CLIP

		<b>Total (N=21)</b>
<b>Tamaño del tumor</b>		
Único y < 50%	n (%)	1 (4,8)
Múltiple y < 50%	n (%)	16 (76,2)
Masivo o > 50%	n (%)	4 (19,0)
<b>Clasificación Child-Pugh</b>		
Grado A (puntuación total de 5 - 6)	n (%)	12 (57,1)
Grado B (puntuación total de 7 - 9)	n (%)	9 (42,9)
<b>Niveles séricos de alfafetoproteína (AFP)</b>		
<= 400 ng/mL	n (%)	15 (71,4)
> 400 ng/mL	n (%)	6 (28,6)
<b>Trombosis portal</b>		
No	n (%)	15 (71,4)
Sí	n (%)	6 (28,6)
<b>Puntuación CLIP</b>		
1	n (%)	7 (33,3)
2	n (%)	5 (23,8)
3	n (%)	6 (28,6)
4	n (%)	3 (14,3)

A partir de la información obtenida con la clasificación Child-Pugh y con el sistema de puntuación CLIP, se calculó el estadio BCLC de los pacientes de la siguiente manera:

1. Estadio D: si el paciente presenta una clasificación Child-Pugh de grado C
2. Estadio C: si el paciente tiene Trombosis portal o presenta alguna lesión en un órgano distinto del hígado o su ECOG es 1 ó 2, siempre y cuando no sea previamente Estadio D.
3. Estadio B: si el tumor presentado es multinodular (independientemente del %) y el paciente sufre más de 3 lesiones o alguna de sus lesiones es mayor de 3cm, siempre y cuando no sea previamente Estadio C o D.
4. Estadio A: todos los pacientes que no cumplan los criterios para ser clasificados como Estadio B, C o D.

En el Listado 16.2.3.3 (Apartado 16) se incluye un listado con las características principales necesarias para el cálculo del estadio BCLC.

De acuerdo con el sistema de clasificación del tumor BCLC un 42,9% (n=9) se hallaban en el estadio A ó B (fases menos avanzadas), mientras que un 57,1% (n=12) se encontraban en un estadio C (estadio avanzado). (Tabla 14)

**Tabla 14-** Clasificación del tumor según el sistema de estadio BCLC

Estadio BCLC	Total (N=21)	
	n	%
<b>Estadio A</b>	3	14,3
<b>Estadio B</b>	6	28,6
<b>Estadio C</b>	12	57,1
<b>Estadio D</b>	0	0,0

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron al menos una lesión diana. Se observó un total de 57 lesiones, con una mediana de 2 lesiones por paciente (rango de 1 a 5 lesiones).

**Tabla 15-** Características del tumor

		Total (N=21)
<b>Número total de lesiones</b>		
	Nº lesiones total	57
	Mean (SD)	2,71 (1,7)
	Median [Q1-Q3]	2 [1-5]
	Min - Max	1 - 5
	Shapiro Wilk	0,0009
<b>Localización de la lesión *</b>		
Tumor primario/recurrencia	n (%)	20 (95,2)
Ganglio linfático	n (%)	1 (4,8)
Metástasis en pulmón	n (%)	1 (4,8)
Metástasis en hígado	n (%)	1 (4,8)

\*Los pacientes pueden presentar más de una lesión en distintas localizaciones. El porcentaje se ha calculado sobre el número total de pacientes (N=21).

En la mayoría de los pacientes (95,2%; n=20) se trataba de un tumor primario o una recurrencia del tumor. En un paciente (#01-012) se observó enfermedad extrahepática en el momento basal localizada a nivel de ganglio linfático, y en pulmón (a nivel del lóbulo medio derecho y del lóbulo inferior derecho).

#### *Tratamientos previos*

El 57,1% (n=12) de los pacientes habían recibido al menos un tratamiento para el HCC, y un 33,3% (n=7) habían recibido al menos un tratamiento para el VHC.

**Tabla 16-** Pacientes con algún tratamiento previo

		<b>Tratamiento HCC (N=21)</b>	<b>Tratamiento VHC (N=21)</b>
<b>Pacientes con tratamiento</b>			
Sí	n (%)	12 (57,1)	7 (33,3)
No	n (%)	9 (42,9)	14 (66,7)
<b>Número de tratamientos</b>			
0	n (%)	9 (42,9)	14 (66,7)
1	n (%)	5 (23,8)	7 (33,3)
2	n (%)	1 (4,7)	0 (0,0)
3	n (%)	5 (23,8)	0 (0,0)
4	n (%)	1 (4,7)	0 (0,0)

En la Tabla 17 se muestran las medicaciones utilizadas para el tratamiento del HCC. Entre los tratamientos recibidos la radioembolización y la quimioembolización fueron los más frecuentes (50,0%; n=6 pacientes cada uno), seguido del tratamiento con sorafenib que había recibido un 41,7% (n=5) de los pacientes.

**Tabla 17-** Tratamiento del HCC

<b>Tipo tratamiento HCC</b>	<b>Total (N=12)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Radioembolización	6	50,0
Quimioembolización transarterial (QETA)	6	50,0
Sorafenib	5	41,7
Ablación con radiofrecuencia (RFA)	4	33,3
Embolización arterial	2	16,7
ADR (adriamicina) liposomal	1	8,3
Interferón + ribavirina	1	8,3
Resección	1	8,3

En la Tabla 18 se muestran las medicaciones utilizadas para el tratamiento del VHC. La más frecuente fue el tratamiento con interferón (pegilado o no) sólo o en combinación con rivabirina.

**Tabla 18-** Tratamiento del VHC

Tipo tratamiento VHC	Total (N=7)	
	N	%
<b>Interferón + rivabirina</b>	2	28,6
<b>Interferón</b>	2	28,6
<b>Interferón pegilado + ribavirina</b>	2	28,6
<b>Sin dato</b>	1	14,3

### 11.3 Cumplimiento del tratamiento

Dado que los pacientes recibieron la medicación de estudio en cada centro no hubo problemas de falta de cumplimiento.

El tratamiento por protocolo consistía en un total de cuatro ciclos de tratamiento como mínimo, siendo cada ciclo de 90 días de duración. Los pacientes debían recibir una dosis de tratamiento el primer día de cada ciclo.

Entre los 17 pacientes incluidos en la población de eficacia se administraron 43 ciclos de tratamiento en total, con una mediana de 2 ciclos por paciente. (Tabla 19)

Seis (35,3%) pacientes (#01-002, #01-010, #01-020, #02-009, #03-018 y #03-021) recibieron al menos cuatro ciclos de tratamiento, es decir el tratamiento completo según protocolo. Un 76,5% (n=13) de los pacientes recibieron más de un ciclo de tratamiento. (Tabla 20)

**Tabla 19-** Número total de ciclos administrados por paciente (población de eficacia)

Total (N=17)	
Nº de ciclos	
N	17
Nº ciclos totales	43
Mean (SD)	2,53 (1,2)
Median [Q1-Q3]	2 [2-4]
Min - Max	1 - 4
Shapiro Wilk	0,0027

**Tabla 20-** Número de pacientes por ciclo de tratamiento (población de eficacia)

	Total (N=17)	
	n	%
<b>Al menos Ciclo 1</b>	17	100,0
<b>Al menos Ciclo 2</b>	13	76,5
<b>Al menos Ciclo 3</b>	7	41,2
<b>Al menos Ciclo 4</b>	6	35,3

## 11.4 Resultados de eficacia

### 11.4.1 Análisis de eficacia

#### 11.4.1.1 Variable principal de eficacia

El objetivo principal para evaluar la eficacia era la determinación de la *Respuesta tumoral objetiva*, valorada mediante los criterios RECIST v1.0, en la población IDT (n=21) y en la población de eficacia (n=17).

#### Población IDT

Como mejor respuesta global durante todo el tratamiento, considerando la población por IDT, el 14,3% (n=3/21; IC95%: 3,1- 36,3) de los pacientes presentaron una respuesta parcial al tratamiento, el 47,6% (n=10/21; IC95%: 25,7- 70,2) permanecieron con enfermedad estable,

mientras que el 19,1% (n=4/21; IC95%: 5,5- 41,9) de los pacientes analizados tuvo como mejor respuesta una progresión de la enfermedad. En ninguno de los pacientes se observó respuesta completa al tratamiento. En cuatro pacientes no se realizó durante el estudio ninguna evaluación de las lesiones.

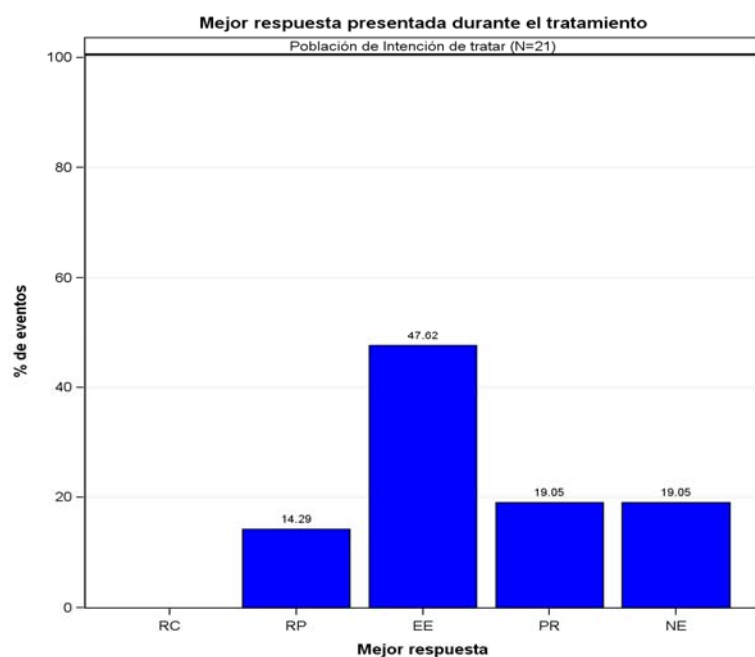
**Tabla 21-** Mejor respuesta presentada por los pacientes durante el tratamiento (población IDT)

	Total (N=21)		
	N	%	IC 95%
<b>Respuesta Completa</b>	0	0,0	
<b>Respuesta Parcial</b>	3	17,7	[3,1; 36,3]
<b>Enfermedad Estable</b>	10	58,8	[25,7; 70,2]
<b>Progresión</b>	4	23,5	[5,5; 41,9]
<b>Sin evaluación</b>	4	19,1	[5,5; 41,9]

Por tanto, la Respuesta tumoral objetiva o tasa de respuestas radiológicas objetivas por criterio RECIST alcanzada fue del 14,3% (IC95%: 3,1- 36,3) (respuestas completas en 0/21 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/21 pacientes [14,3%]).

La Figura 1 representa de forma gráfica la mejor respuesta considerando la población de IDT.



**Figura 1-** Mejor respuesta durante el tratamiento (población IDT)Población de eficacia:

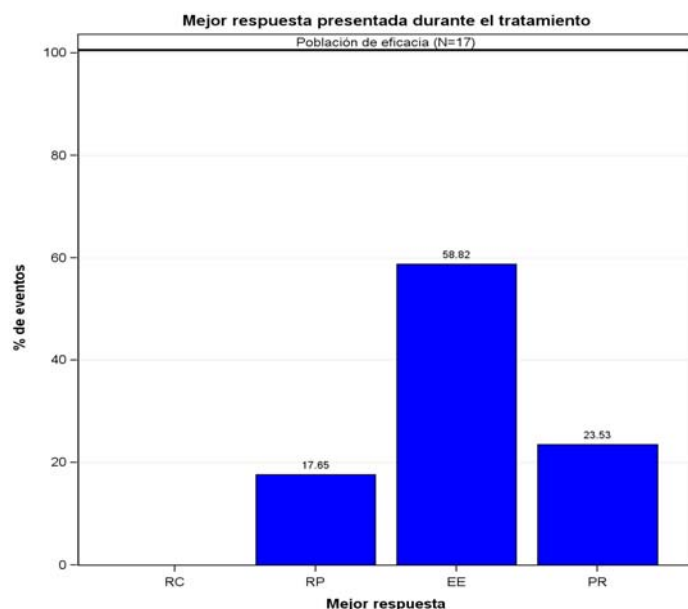
Como mejor respuesta global durante todo el tratamiento, considerando la población de eficacia, el 17,7% (n=3/17; IC95%: 3,8- 43,4) de los pacientes presentaron una respuesta parcial al tratamiento, el 58,8% (n=10/17; IC95%: 32,9- 81,6) permanecieron con enfermedad estable, mientras que el 23,5% (n=4/17; IC95%: 6,8- 49,9) de los pacientes analizados tuvo como mejor respuesta una progresión de la enfermedad. En ninguno de los pacientes se observó respuesta completa al tratamiento.

**Tabla 22-** Mejor respuesta presentada por los pacientes durante el tratamiento (población de eficacia)

	Total (N=17)		IC 95%
	N	%	
<b>Respuesta Completa</b>	0	0,0	
<b>Respuesta Parcial</b>	3	17,7	[3,8; 43,4]
<b>Enfermedad Estable</b>	10	58,8	[32,9; 81,6]
<b>Progresión</b>	4	23,5	[6,8; 49,9]

Por tanto, la Respuesta tumoral objetiva o tasa de respuestas radiológicas objetivas por criterio RECIST alcanzada fue del 17,7% (IC95%: 3,8- 43,4) (respuestas completas en 0/17 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/17 pacientes [17,7%]).

La Figura 2 representa de forma gráfica la mejor respuesta considerando la población de eficacia.

**Figura 2-** Mejor respuesta durante el tratamiento (población de eficacia)

En general, la mejor respuesta al tratamiento se observó en los 2 ó 3 primeros ciclos de tratamiento:

- De los tres pacientes que presentaron una Respuesta Parcial como mejor respuesta al tratamiento, uno de ellos presenta dicha respuesta al inicio del ciclo 2 (a los 3 meses) y los dos restantes al inicio del tercer ciclo (a los 6 meses).
- En los 10 pacientes con Enfermedad Estable como mejor respuesta al tratamiento, esta se obtuvo en la primera evaluación de las lesiones, al inicio del ciclo 2 (a los 3 meses).

El Listado 16.2.4.1 (Apéndice 16) ofrece un listado de los datos de eficacia para cada paciente.

Como complemento al objetivo principal de eficacia se analizaron las siguientes variables adicionales:

- *Distribución del tipo de respuesta presentada a lo largo de cada uno de los ciclos*

La Tabla 23 ilustra las respuestas obtenidas por los pacientes en cada una de las evaluaciones de sus lesiones (a los 3, 6, 9, 12 y 13 meses)

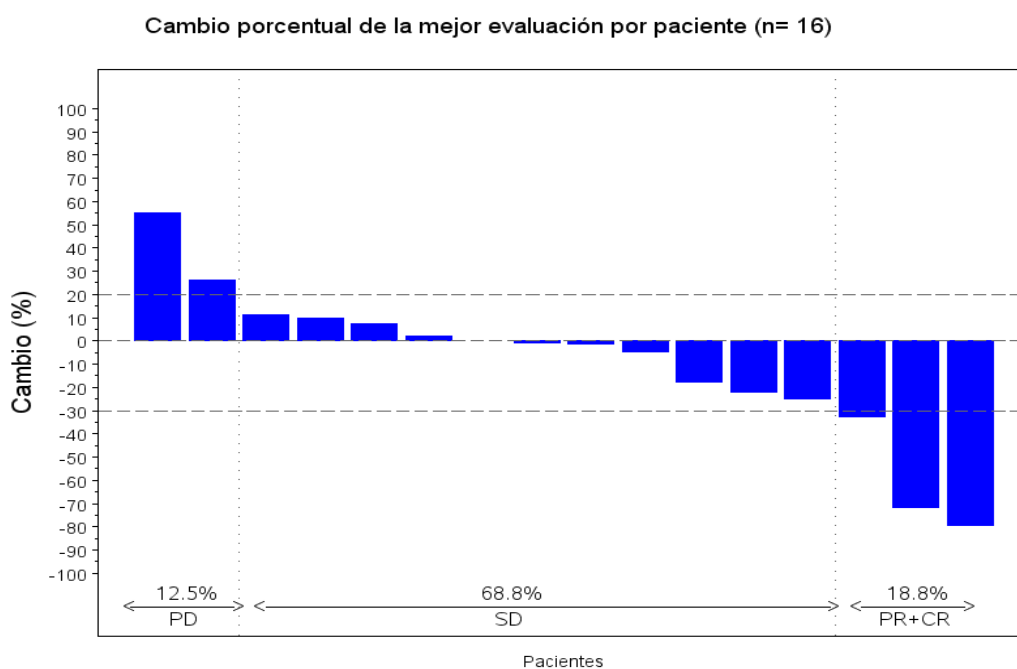
**Tabla 23.** Respuestas presentadas por los pacientes en las distintas evaluaciones

	3 meses		6 meses		9 meses		12 meses		13 meses	
	Día 1 ciclo 2		Día 1 ciclo 3		Día 1 ciclo 4		Día 90 ciclo 4		Día 30 tras final estudio	
	(N=17)		(N=12)		(N=7)		(N=4)		(N=1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Respuesta Completa</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Respuesta Parcial</b>	1	5,9	2	16,7	2	28,7	1	25,0	0	0,0
<b>Enfermedad Estable</b>	11	64,7	5	41,7	2	28,7	1	25,0	0	0,0
<b>Progresión</b>	4	23,5	5	41,7	3	42,9	2	50,0	1	100,0
<b>No Evaluable</b>	1	5,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

- *La suma de diámetros de las lesiones diana para cada evaluación de cada paciente*

En la Figura 3 se muestran los cambios del tamaño de la lesión, es decir, las variaciones porcentuales de la carga tumoral, medida como la suma de diámetros de lesiones diana de todas las localizaciones de la enfermedad mensurables, entre el período basal y la mejor respuesta en cada uno de los pacientes de la población de eficacia (n = 17). Cada línea representa un paciente. Se muestran los datos relativos a 16 pacientes, ya que un paciente (#03-017) no contaba con determinaciones postbasales pues presentó una progresión de su enfermedad debido a la aparición de una nueva lesión.

**Figura 3.** Cambio porcentual de suma de diámetros según la mejor evaluación presentada



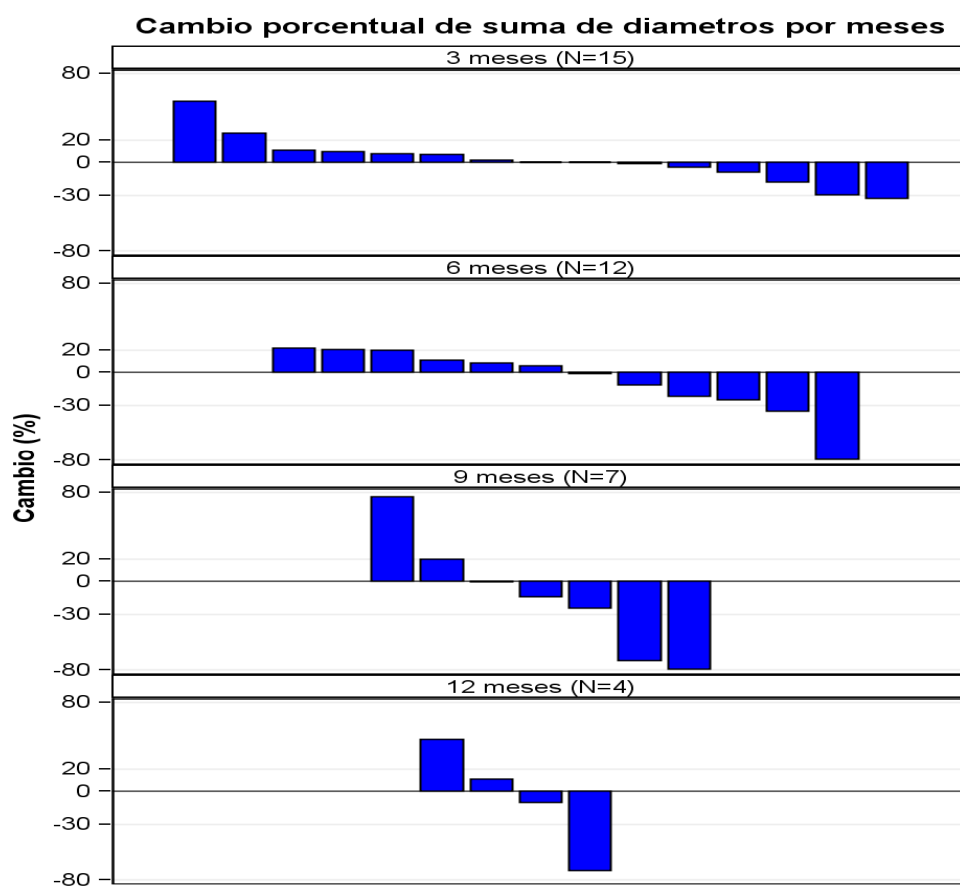
\*El porcentaje de progresiones, enfermedades estables y respuestas completas no coincide con el porcentaje real debido que pueden existir progresiones causadas por la aparición de nuevas lesiones.

De los 3 pacientes con respuesta parcial al tratamiento, dos observaron una disminución >70% en la carga tumoral en su mejor evaluación con respecto al momento basal. En los pacientes con enfermedad estable, hubo más pacientes con variaciones porcentuales negativas de la carga

tumoral (respuesta mínima) que con variaciones porcentuales positivas (progresión mínima) entre el período basal y la mejor respuesta.

La Figura 4 representa el cambio porcentual en cada una de las evaluaciones, es decir, a los 3, 6, 9 y 12 meses.

**Figura 4.** Cambio porcentual de suma de diámetros por evaluación



## 11.4.1.2 Variables secundarias

- *Supervivencia libre de progresión.*

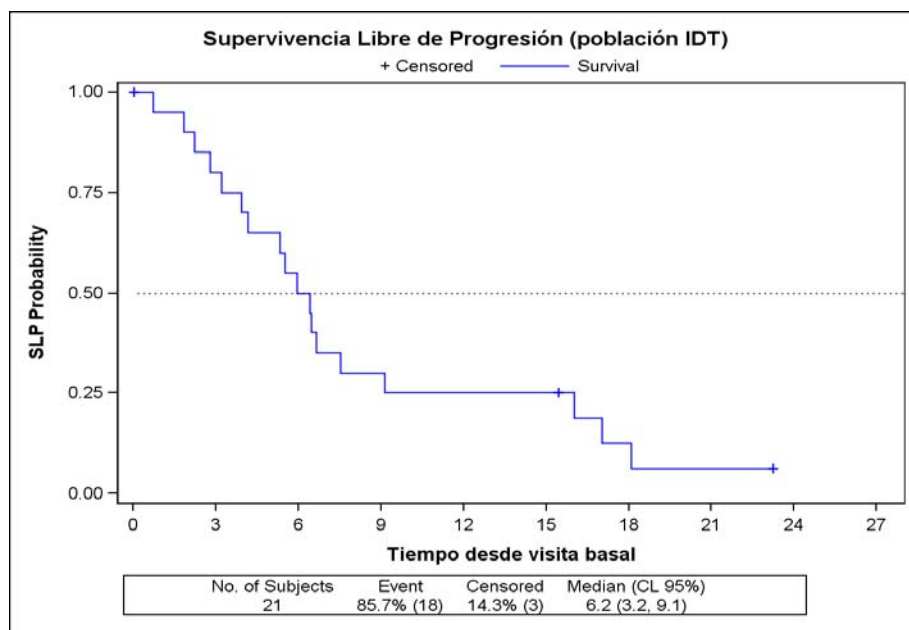
Este análisis se realizó en la población IDT (n=21) y la población de eficacia (n=17).

Población IDT

De los 21 pacientes incluidos en la población IDT, 14 pacientes habían progresado y 4 habían fallecido en el momento del análisis. Tres pacientes (#01-019, #03-018 y #03-021) no habían progresado ni muerto en el momento del análisis. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,2 meses (IC95%: 3,2-9,1). (Tabla 24)

**Tabla 24.** Resumen del análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (población IDT)

Total (N=21)	
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes con evento	18 (85,7%)
Primer evento presentado:	
Progresión	14
Muerte	4
Nº de pacientes sin evento	3 (14,3%)
<b>Supervivencia Libre de Progresión (meses)</b>	
Mediana	6,2
(IC 95%)	(3,2; 9,1)
Percentiles 25-75	3,6 - 12,6

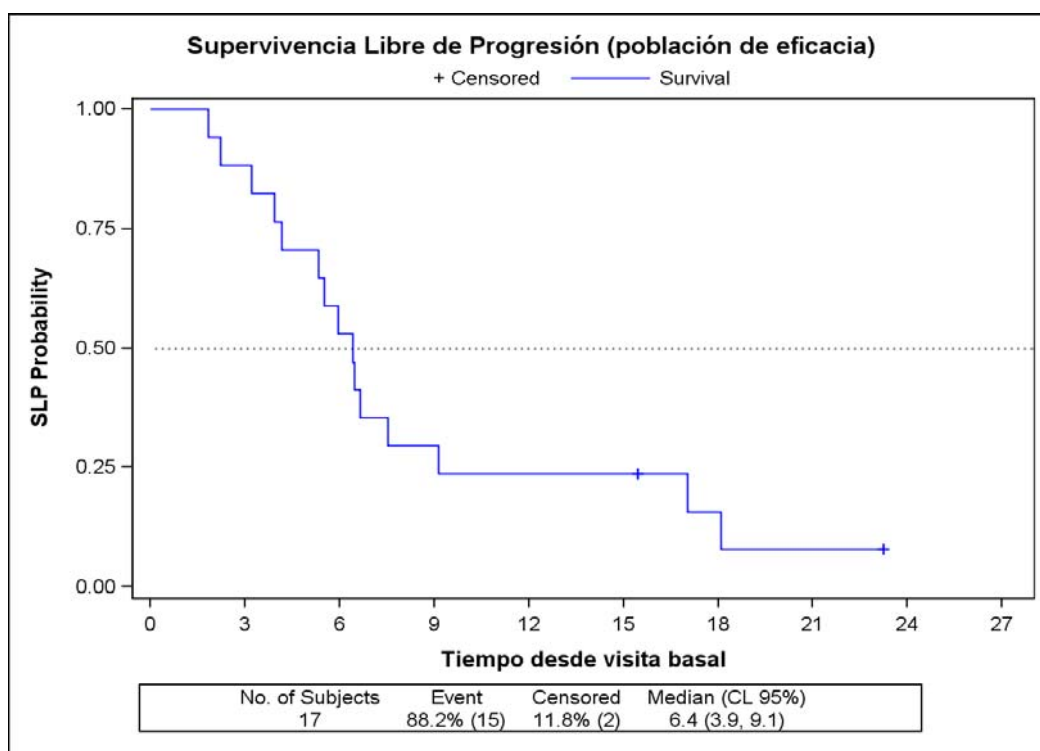
**Figura 5.** Supervivencia Libre de Progresión (población IDT)Población de eficacia

De los 17 pacientes incluidos en la población de eficacia, 13 pacientes habían progresado y 2 habían fallecido en el momento del análisis. Dos pacientes (#03-018 y #03-021) no habían progresado ni muerto en el momento del análisis. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,4 meses (IC95%: 3,9- 9,1). (Tabla 25)

**Tabla 25.** Resumen del análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (población eficacia)

	<b>Total (N=17)</b>
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes	17
Nº de pacientes con evento	15 (88,2%)
Primer evento presentado:	
Progresión	13
Muerte	2
Nº de pacientes sin evento	2 (11,8%)
<b>Supervivencia Libre de Progresión (meses)</b>	
Mediana	6,4
(IC 95%)	(3,9; 9,1)
Percentiles 25-75	4,2 - 9,1



**Figura 6.** Supervivencia Libre de Progresión (población eficacia)

- *Supervivencia global.*

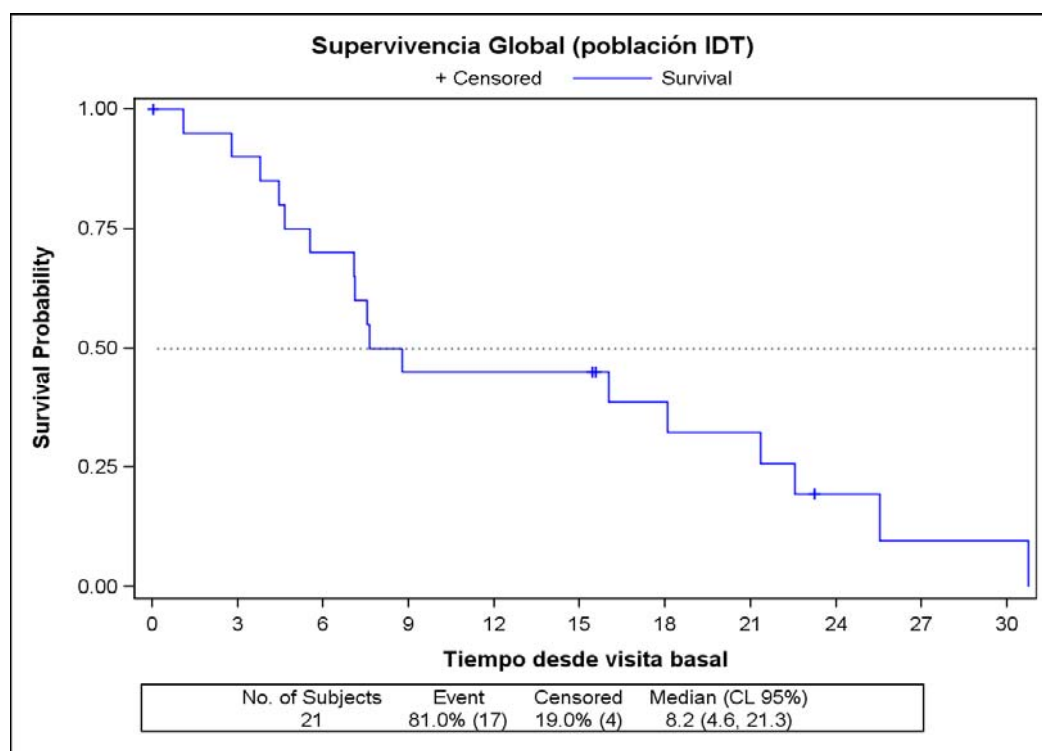
Este análisis se realizó en la población IDT (n=21) y en la población de eficacia (n=17).

#### Población IDT

De los 21 pacientes incluidos en la población IDT, 17 (81%) habían fallecido en el momento del análisis del evento muerte. Cuatro pacientes (#01-019, #01-020, #03-018 y #03-021) no habían muerto en el momento del análisis. La mediana de supervivencia global fue de 8,2 meses (IC95%: 4,6- 21,3). (Tabla 26)

**Tabla 26.** Resumen del análisis de la Supervivencia Global (población IDT)

	Total (N=21)
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes	21
Nº de pacientes con evento	17 (81,0%)
Primer evento presentado:	
Muerte	17
Nº de pacientes sin evento	4 (19,1%)
<b>Supervivencia Global (meses)</b>	
Mediana	8,2
(IC 95%)	(4,6, 21,3)
Percentiles 25-75	5,1 - 22,6

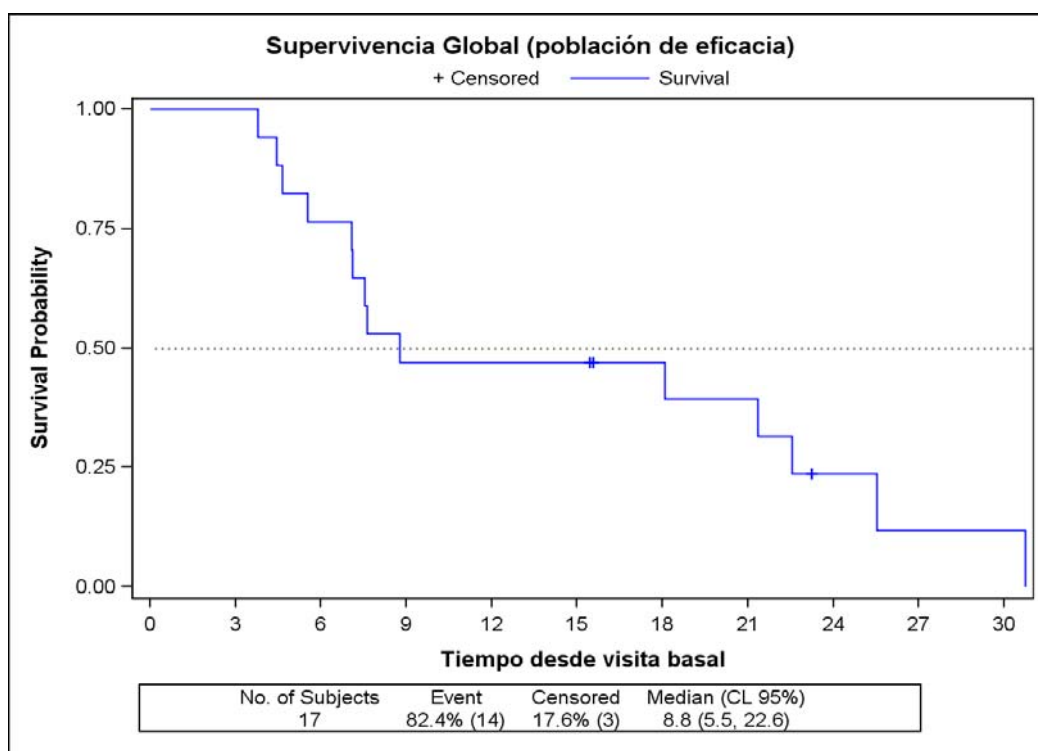
**Figura 7.** Supervivencia Global (población IDT)

Población de eficacia

De los 17 pacientes incluidos en la población de eficacia, 14 (82,4%) pacientes habían fallecido en el momento del análisis. La mediana de supervivencia global fue de 8,8 meses (IC95%: 5,5-22,6). (Tabla 27)

**Tabla 27.** Resumen del análisis de la Supervivencia Global (población eficacia)

Total (N=17)	
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes con evento	14 (82,4%)
Primer evento presentado:	
Muerte	14
Nº de pacientes sin evento	3 (17,7%)
<b>Supervivencia Global (meses)</b>	
Mediana	8,8
(IC 95%)	(5,5; 22,6)
Percentiles 25-75	7,1 - 22,6

**Figura 8.** Supervivencia Global (población eficacia)

- *Tiempo a la progresión*

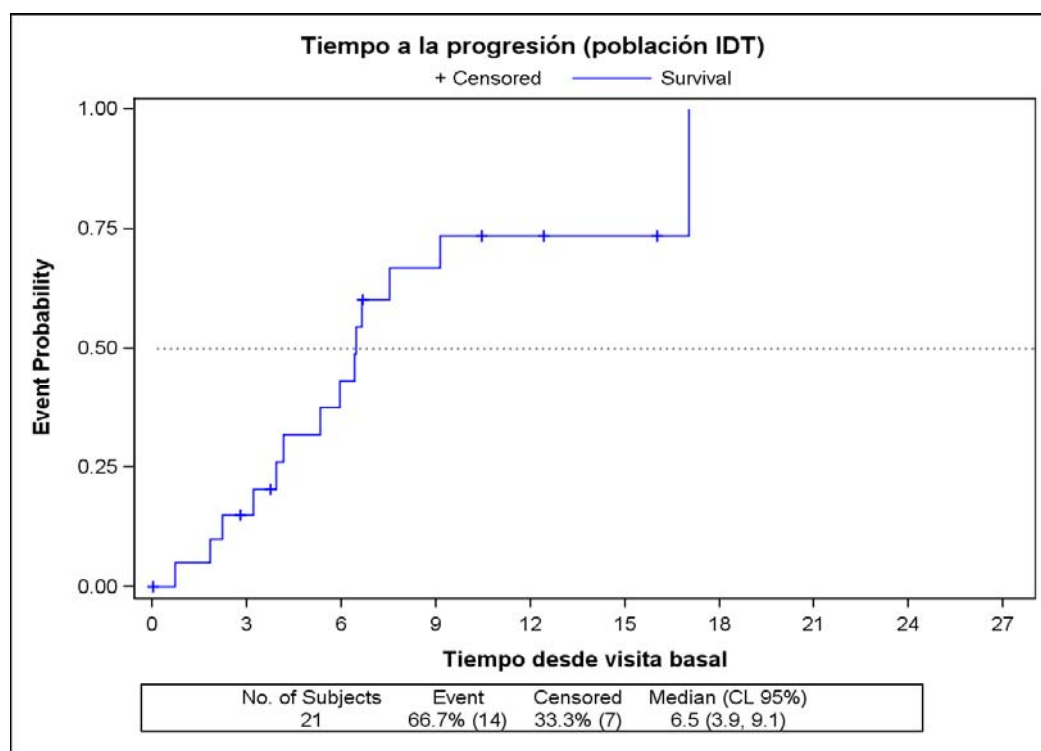
Se define como el tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de inclusión hasta que se presenta la progresión. Este análisis se realizó en la población IDT (n=21) y en la población de eficacia (n=17).

#### Población IDT

De los 21 pacientes incluidos en la población IDT, 14 (66,7%) habían progresado en el momento del análisis. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1). (Tabla 28)

**Tabla 28.** Resumen del análisis del Tiempo a la progresión (población IDT)

Total (N=21)	
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes con evento	14 (66,7%)
Primer evento presentado:	
Progresión	14
Nº de pacientes sin evento	7 (33,3%)
<b>Tiempo a la progresión (meses)</b>	
Mediana	6,5
(IC 95%)	(3,9; 9,1)
Percentiles 25-75	3,9 - 17,0

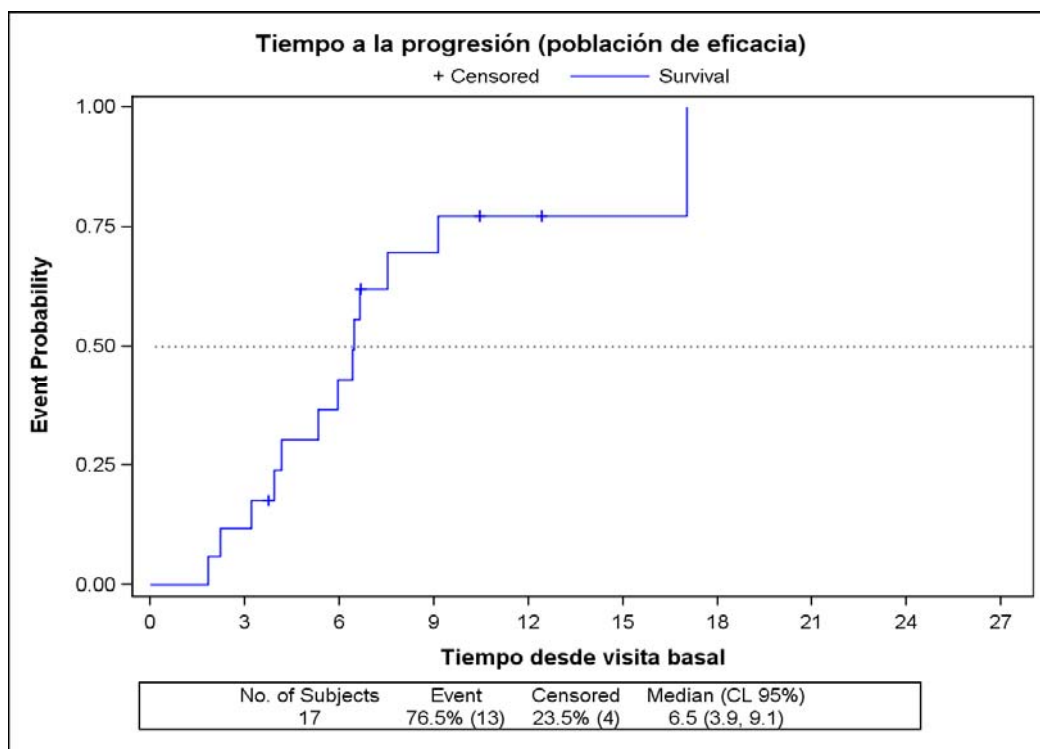
**Figura 9.** Tiempo a la progresión (población IDT)

Población de eficacia

De los 17 pacientes incluidos en la población de eficacia, 13 (76,5%) habían progresado en el momento del análisis. La mediana de tiempo hasta la progresión en estos pacientes fue de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1). (Tabla 29)

**Tabla 29.** Resumen del análisis del Tiempo a la progresión (población eficacia)

Total (N=17)	
<b>Resumen de eventos</b>	
Nº de pacientes con evento	13 (76,5%)
Primer evento presentado:	
Progresión	13
Nº de pacientes sin evento	4 (23,5%)
<b>Tiempo a la progresión (meses)</b>	
Mediana	6,5
(IC 95%)	(3,9; 9,1)
Percentiles 25-75	4,2 - 9,1

**Figura 10.** Tiempo a la progresión (población eficacia)

- *Valoración de la viremia y respuesta inmune frente al VHC y la respuesta viral en pacientes con HCC avanzado y con infección subyacente por VHC.*

Para valorar la viremia se cuantificó la carga viral del VHC (niveles de ARN-VHC en suero) en los pacientes mediante RT-PCR y se analizó su evolución a lo largo de los ciclos en la población IDT (n=21) y en la población de seguridad (n=20). No se dispone del dato de la carga viral en un paciente (#03-016).

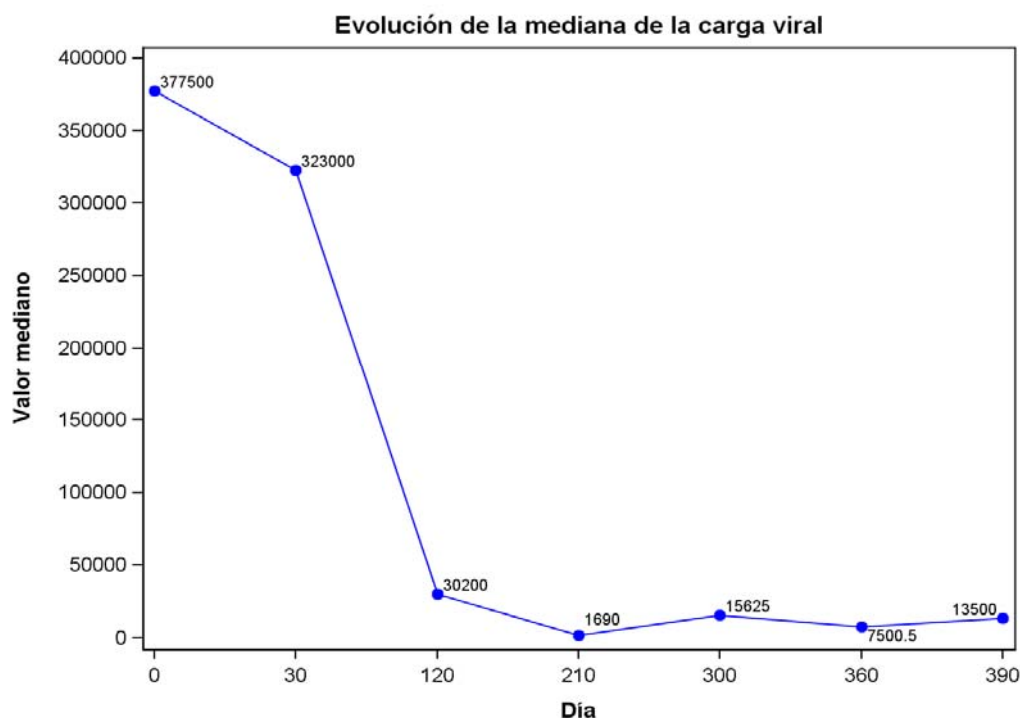
En la Tabla 14.2.1 se recoge el número de pacientes con dato sobre su carga viral en función del día en que se hizo la determinación.

Al inicio del estudio, desde el primer mes de tratamiento, la carga viral de los pacientes fue muy elevada. En la población IDT la carga viral de VHC sérico disminuyó significativamente con respecto al valor basal a los 4 meses de iniciar el tratamiento (mediana en el momento basal:  $3,78 \times 10^5$  copias/ml vs Día 120:  $3,02 \times 10^4$  copias/ml,  $P = 0,02$ ), llegando a alcanzar su menor nivel a los 7 meses de tratamiento (mediana en el momento basal:  $3,78 \times 10^5$  copias/ml vs Día

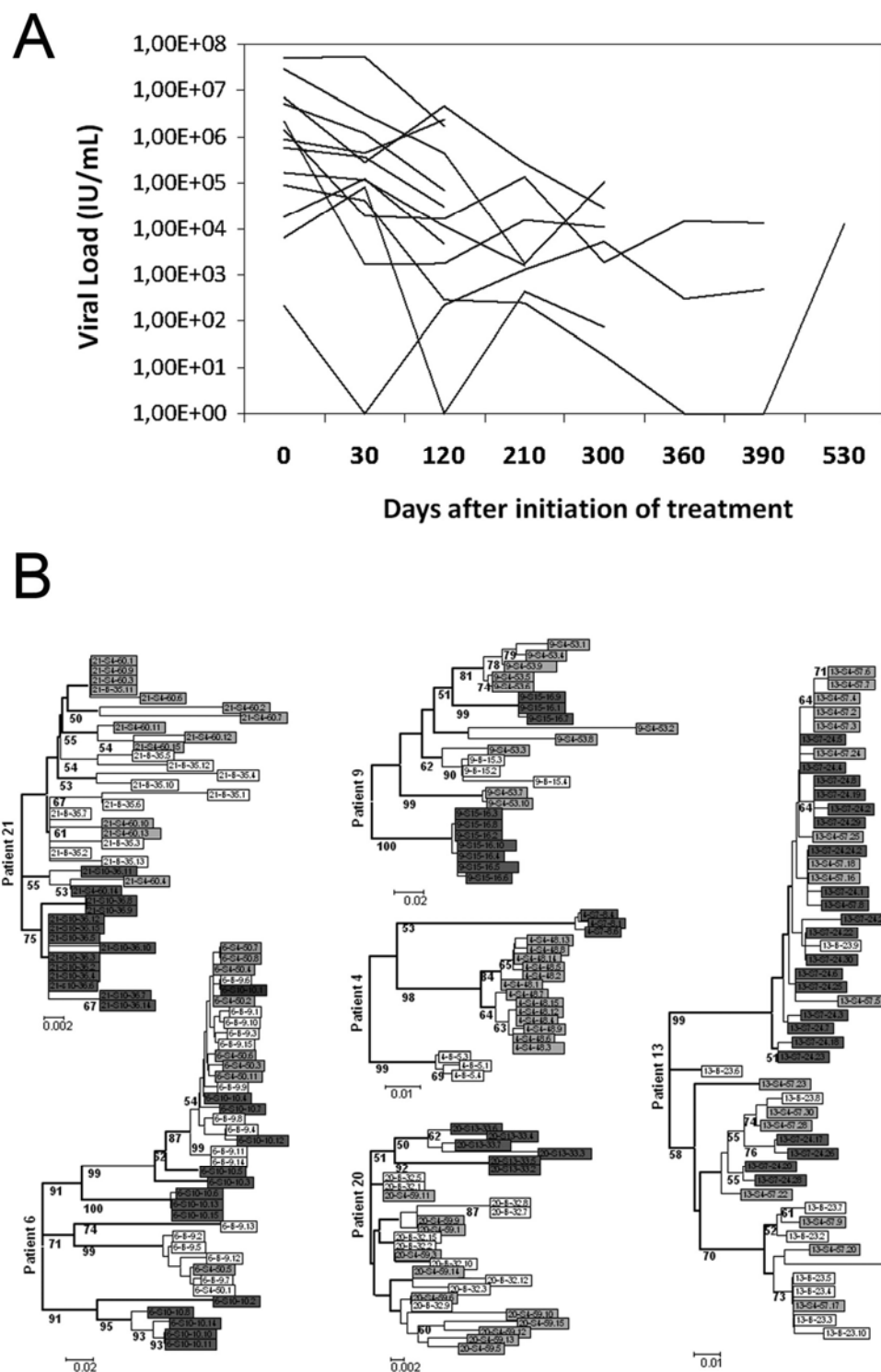


210:  $1,69 \times 10^3$  copias/ml,  $P = 0,04$ ) y manteniéndose en valores bajos a partir de ese momento. La Figura 11 ilustra el análisis de la carga viral en la población IDT.

**Figura 11.** Evolución de la carga viral a lo largo de los ciclos (población IDT)



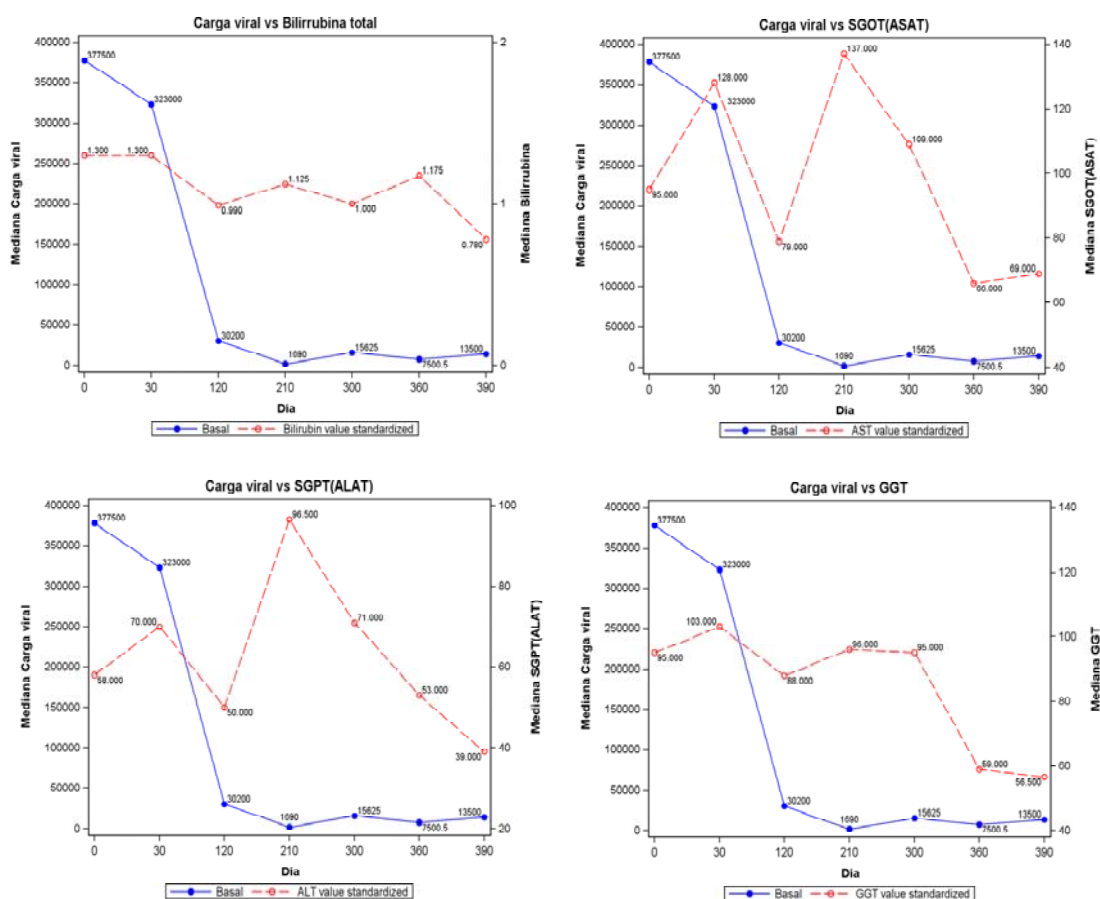
El análisis de la secuencia de la HVR1 del VHC se realizó en 13 de los 20 pacientes tratados. En los restantes 7 pacientes, las muestras séricas contenían una carga viral tan escasa que no fue posible obtener un número suficiente de secuencias para realizar el análisis de las cuasiespecies. Como resultado del análisis de las cuasiespecies se observó la presencia de nuevas variantes emergentes de la HVR1 del VHC que reemplazaban a las especies predominantes presentes antes del tratamiento en los seis pacientes en los que el descenso de la carga viral fue más acusado. Las nuevas secuencias aparecieron principalmente tras el segundo ciclo de tratamiento con CP 675,206. La Figura 11 ilustra el análisis de las cuasiespecies en los 13 pacientes analizados.

**Figura 12.** Análisis de las cuasiespecies

Se analizó la posible relación entre los cambios en la carga viral con los niveles de las transaminasas (AST/GOT, ALT/GPT y GGT) y Bilirrubina en la poblaciones IDT y de seguridad. En general la mediana de los niveles de Bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT descendieron a lo largo del tiempo con respecto al valor basal siguiendo la misma tendencia que la carga viral. (Figura 13)

El resultado del análisis de las correlaciones entre la carga viral de los pacientes y los niveles de Bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT, en el momento basal y en el resto de visitas durante el estudio, no mostró correlaciones significativas (Tablas 14.2.2 a 14.2.4).

**Figura 13.** Comparación de medianas de la carga viral y parámetros bioquímicos (población IDT)

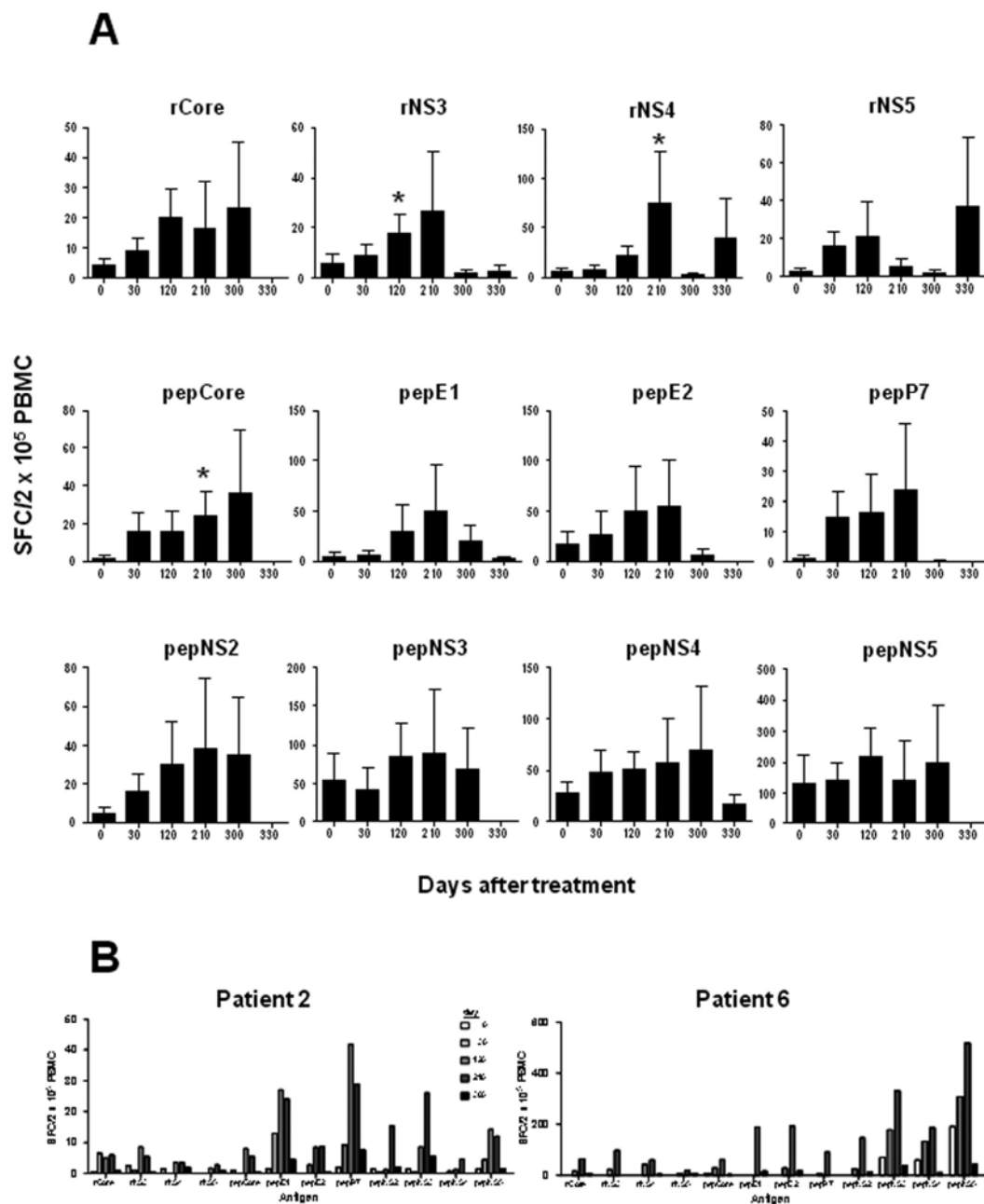


Los resultados en la población de seguridad fueron similares a los observados en la población IDT. La figura 14.2.1 (Apartado 14) ilustra el análisis de la carga viral en la población de seguridad. El resultado del análisis de las correlaciones entre la carga viral de los pacientes y los niveles de Bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT, en el momento basal y en el resto de visitas durante el estudio, permitan observar que existe una correlación negativa (coeficiente: -0,49974) estadísticamente significativa (p-valor: 0,0347) entre la carga viral y los niveles de AST/GOT en la visita basal, es decir, a mayor carga viral el valor de AST/GOT presentado por los pacientes disminuye (Tabla 14.2.5). Sin embargo, en el resto de visitas no se observaron correlaciones significativas (Tablas 14.2.6 y 14.2.7).

*La respuesta inmunológica celular y humoral frente a VHC se valoró determinando la producción de IFN-gamma por los linfocitos T frente a antígenos anti-VHC mediante ensayo ELISPOT en diferentes intervalos de tiempo (considerando como día 0 el de la administración del primer tratamiento de estudio).*

En general, tras el tratamiento, se observó un incremento con respecto al Día 0 en el número de linfocitos productores de IFN-gamma frente a diversos antígenos, aunque debido a la heterogeneidad de los pacientes, las diferencias sólo alcanzaron significación estadística en las respuestas frente a las proteínas recombinantes NS3 y NS4 y frente al panel de péptidos de la proteína core ( $p < 0,05$ ; Día 0 vs. Día 120 o Día 210). (Figura 14) Las respuestas, generalmente alcanzaron su máximo entre los días 210-300, y para la mayoría de los antígenos casi desaparecieron el día 330. Como ejemplo representativo la figura 14B ilustra el curso de la respuesta inmunológica en dos de los pacientes del estudio.

**Figura 14.** Respuesta inmunológica frente a antígenos del VHC en pacientes tratados con CP 675,206. (A) Linfocitos T productores de IFN-gamma contra antígenos del VHC en diferentes intervalos de tiempo tras el tratamiento. (B) Muestra representativa de las respuestas anti-VHC observadas en dos pacientes.



Los resultados representan la media  $\pm$  error estándar de células formadoras de manchas “spot forming cells” (SFC). En el caso de los péptidos, los valores corresponden a la suma de los diferentes paneles incluidos en cada proteína. (\*  $P < 0,05$  con respecto al Día 0).

- *Perfil farmacocinético y tolerancia de CP 675,206 en pacientes con alteración de la función hepática.*

En los pacientes con alteración de la función hepática, se observó con el tratamiento CP 675,206 un descenso a lo largo del tiempo en la mediana de los niveles de Bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT con respecto al valor basal siguiendo la misma tendencia que la carga viral (Tabla 14.4.5 y Figura 14.4.2).

Los resultados del análisis de la Farmacocinética se incluyen en un apéndice a este informe (Apéndice 16.1.7).

La tolerancia también se analizó mediante el análisis de los acontecimientos adversos registrados en los pacientes (ver sección 12).

### 11.5 Conclusiones de eficacia

Se incluyeron un total de 21 pacientes. La edad media de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 65 años (rango de 48 – 79 años). La población de pacientes estaba constituida por un 71,4% de varones y un 28,6% de mujeres. La mayoría (71,4%) presentaban un estado del ECOG de cero en el momento basal. Todos los pacientes incluidos presentaban algún tipo de comorbilidad en algún momento y algo más de la mitad ( $n=11$ ; 52,4%) presentaban alguna anomalía en la exploración física realizada en la visita basal. La mayoría de los pacientes no presentaban ninguna anomalía o leves anomalías (grado 1-2) en las pruebas hematológicas y bioquímicas en el momento basal. Un 57,1% ( $n=12$ ) de los pacientes se clasificaron como Child-Pugh grado A (enfermedad bien compensada) y un 42,9% ( $n=9$ ) de los pacientes como Child-Pugh grado B (compromiso funcional significativo). De acuerdo con el sistema de clasificación del tumor “Barcelona-Clinic Liver Cancer” (BCLC) un 42,9% ( $n=9$ ) de los pacientes se hallaban en el estadio A ó B (fases menos avanzadas), mientras que un 57,1% ( $n=12$ ) se encontraban en un estadio C (estadio avanzado). Se observó una mediana de 2 lesiones por paciente (rango de 1 a 5 lesiones). En la mayoría de los pacientes (95,2%;  $n=20$ ) se trataba de un tumor primario o una

recurrencia del tumor. El 57,1% (n=12) de los pacientes habían recibido al menos un tratamiento para el HCC, y un 33,3% (n=7) habían recibido al menos un tratamiento para el VHC. Un 50,0% (n=6) de los pacientes había recibido radioembolización o quimioembolización y un 41,7% (n=5) había recibido tratamiento con sorafenib para el HCC previamente.

Los análisis de eficacia y supervivencia se realizaron en la población IDT (compuesta por 21 pacientes) y en la población de eficacia (compuesta por 17 pacientes). En cuatro pacientes no se realizó durante el estudio ninguna evaluación de las lesiones. Se administraron 43 ciclos de tratamiento en total, con una mediana de 2 ciclos por paciente. El objetivo principal de eficacia, la determinación de la *Respuesta tumoral objetiva* o *tasa de respuestas radiológicas objetivas* por criterio RECIST alcanzada en la población IDT fue del 14,3% (IC95% [3,1; 36,3]) (respuestas completas en 0/21 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/21 pacientes [14,3%]), y en la población de eficacia fue del 17,7% (IC95%:3,8- 43,4) (respuestas completas en 0/17 pacientes [0%] y respuestas parciales en 3/17 pacientes [17,7%]). Como mejor respuesta global durante todo el tratamiento, el 58,8% (n=10) permanecieron con enfermedad estable. En ninguno de los pacientes se observó respuesta completa al tratamiento. En general, la mejor respuesta al tratamiento se observó en los 2 ó 3 primeros ciclos (3 ó 6 meses) de tratamiento. De los 3 pacientes con respuesta parcial al tratamiento, dos observaron una disminución >70% en la carga tumoral en su mejor evaluación con respecto al momento basal. En los pacientes con enfermedad estable, hubo más pacientes con variaciones porcentuales negativas de la carga tumoral (respuesta mínima) que con variaciones porcentuales positivas (progresión mínima) entre el período basal y la mejor respuesta.

En el análisis por IDT se observó una mediana de supervivencia global de 8,2 meses (IC95%: 4,6- 21,3), de supervivencia libre de progresión de 6,2 meses (IC95%: 3,2-9,1), y de tiempo hasta la progresión de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1). Los resultados fueron similares en el análisis de la población de eficacia, con una mediana de supervivencia global de 8,8 meses (IC95%: 5,5- 22,6), de supervivencia libre de progresión de 6,4 meses (IC95%: 3,9- 9,1), y de tiempo hasta la progresión en estos pacientes de 6,5 meses (IC95%: 3,9- 9,1).

Se analizó la evolución de la carga viral de los pacientes en la población IDT y en la población de seguridad (n=20). Un paciente (#01-019) no fue incluido en la población de seguridad al no recibir tratamiento de estudio pues se consideró fallo de selección. La carga viral disminuyó

significativamente con respecto al valor basal a los 4 meses de iniciar el tratamiento (mediana en el momento basal:  $3,78 \times 10^5$  copias/ml vs Día 120:  $3,02 \times 10^4$  copias/ml,  $P = 0,02$ ), llegando a alcanzar su menor nivel a los 7 meses de tratamiento (mediana en el momento basal:  $3,78 \times 10^5$  copias/ml vs Día 210:  $1,69 \times 10^3$  copias/ml,  $P = 0,04$ ) y manteniéndose en valores bajos a partir de ese momento. El análisis de la secuencia de la HVR1 del VHC en 13 de los 20 pacientes tratados observó la presencia de nuevas variantes emergentes de la HVR1 del VHC que reemplazaban a las especies predominantes presentes antes del tratamiento en los seis pacientes en los que el descenso de la carga viral fue más acusado. En general, tras el tratamiento, se observó un incremento con respecto al Día 0 en el número de linfocitos productores de IFN-gamma frente a diversos antígenos. Las respuestas, generalmente alcanzaron su máximo entre los días 210-300, y para la mayoría de los antígenos casi desaparecieron el día 330. No se observaron correlaciones significativas entre la carga viral de los pacientes y los niveles de bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT y GGT durante el estudio.



## 12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

### 12.1 Grado de exposición al tratamiento

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio se incluyeron en la *población de seguridad* y, por tanto, en los análisis de seguridad. La población de seguridad incluyó 20 de los 21 pacientes reclutados ya que un paciente (#01-019) no recibió tratamiento pues se consideró fallo de selección.

Los pacientes recibieron la medicación de estudio en cada centro por lo que en general no hubo problemas de falta de cumplimiento, y por lo tanto, el grado de exposición al fármaco puede considerarse adecuado para la evaluación de la seguridad.

Entre los 20 pacientes incluidos en la población de seguridad se administraron 46 ciclos en total, con una mediana de 2 ciclos por paciente (Tabla 30). El 65,0% (n=13/20) de los pacientes recibieron al menos dos ciclos de tratamiento (Tabla 31). La Tabla 14.3.1 (Apartado 14) muestra la dosis total de medicación de estudio recibida por los pacientes.

**Tabla 30-** Número total de ciclos administrados por paciente (población de seguridad)

Total (N=20)	
Nº de ciclos	
N	20
Nº ciclos totales	46
Mean (SD)	2,3 (1,3)
Median [Q1-Q3]	2 [1-4]
Min - Max	1 - 4
Shapiro Wilk	0,0006

**Tabla 31-** Número de pacientes por ciclo de tratamiento (población de seguridad)

	Total (N=20)	
	N	%
<b>Al menos Ciclo 1</b>	20	100,0
<b>Al menos Ciclo 2</b>	13	65,0
<b>Al menos Ciclo 3</b>	7	35,0
<b>Al menos Ciclo 4</b>	6	30,0

En 2 de los 20 pacientes se registró un retraso de la dosis, en ambos casos a causa de un acontecimiento adverso: “Colangitis aguda” (#01-001) y “Bronquitis” (#03-018). En uno de los pacientes el retraso tuvo lugar en el ciclo 2 y en el otro en el ciclo 3, lo que supuso un retraso de 4 semanas y 5 semanas, respectivamente. La Tabla 32 muestra los pacientes con retrasos de dosis de medicación de estudio y el total de semanas retrasadas.

**Tabla 32-** Retrasos de dosis

Total (N=20)		
<b>Pacientes con retraso</b>		Total/por ciclo*
Ciclo 2	n (%)	1 (7,7)
Ciclo 3	n (%)	1 (14,3)
Ciclo 4	n (%)	0 (0)
<b>Semanas retrasadas</b>		
Ciclo 2	n=1	4 semanas
Ciclo 3	n=1	5 semanas
Ciclo 4	n=0	0 semanas

\* Para el cálculo del % de pacientes con retraso por ciclo, se ha tomado como denominador el número de pacientes que recibieron ese ciclo (Ciclo 2: n=13, Ciclo 3: n=7, Ciclo 4: n=6).

## 12.2 Acontecimientos adversos

### 12.2.1 Resumen de acontecimientos adversos

Todos los pacientes de la población de seguridad (n=20) presentaron al menos un acontecimiento adverso durante el estudio. Se comunicaron un total de 209 acontecimientos adversos, de los que un 60,8% (n=127) tuvieron lugar durante el primer ciclo de tratamiento. Cada paciente comunicó una mediana de 10 acontecimientos adversos (oscilando entre 4 y 21) (Tabla 14.4.1; Apartado 14).

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados, y únicamente se registraron 34 (16,3%) acontecimientos adversos de intensidad grado 3-4 en 14 (70,0%) pacientes. Se comunicaron un total de 20 (9,6%) acontecimientos adversos graves en 12 (60,0%) pacientes. Ocho acontecimientos adversos dieron lugar a la retirada de la medicación de estudio en seis pacientes.

Sesenta y dos acontecimientos adversos se consideraron probable, posible o definitivamente relacionados con la medicación de estudio. Diecisiete (85,0%) de los 20 pacientes incluidos en la población de seguridad experimentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con la medicación de estudio (Tabla 33).

**Tabla 33-** Resumen Global de acontecimientos adversos y pacientes con acontecimientos adversos

Resumen Global de acontecimientos adversos, n (%)	Total de acontecimientos adversos (N=209)	Total de pacientes (N=20)
Total de acontecimientos adversos	209	20 (100,0)
Acontecimiento adverso grave	20 (9,6)	12 (60,0)
Acontecimiento adverso grado 3-4	34 (16,3)	14 (70,0)
Acontecimiento adverso que da lugar a la retirada del estudio	8 (3,8)	6 (30,0)
Acontecimiento adverso relacionado	62 (29,7)	17 (85,0)
Acontecimiento adverso grave relacionado	4 (1,9)	3 (15,0)
Acontecimiento adverso grado 3-4 relacionado	19 (9,1)	12 (60,0)
Acontecimiento adverso relacionado que da lugar a la retirada del estudio	3 (1,4)	2 (10,0)

*NOTA: Un mismo acontecimiento adverso puede estar incluido en más de una categoría.*

En la siguiente tabla se resumen los acontecimientos adversos (relacionados y no relacionados) de mayor grado por paciente que se notificaron en más del 30% de los pacientes durante el estudio. Por órganos y sistemas los acontecimientos adversos (de mayor grado por paciente) comunicados en un porcentaje mayor (>30%) de pacientes fueron los relativos a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, trastornos del metabolismo y de la nutrición, infecciones e infestaciones, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepato biliares, y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (Tabla 33).

**Tabla 34.** Acontecimientos adversos (mayor grado por paciente) por término de nivel superior

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	12 (60)	4 (20)	0 (0,0)	16 (80)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	13 (65)	2 (10)	0 (0,0)	15 (75)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	12 (60)	3 (15)	0 (0,0)	15 (75)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	11 (55)	2 (10)	0 (0,0)	13 (65)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	8 (40)	2 (10)	0 (0,0)	10 (50)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	4 (20)	3 (15)	0 (0,0)	7 (35)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	4 (20)	2 (10)	1 (5)	7 (35)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	6 (30)	0 (0,0)	1 (5)	7 (35)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	5 (25)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	3 (15)	1 (5)	1 (5)	5 (25)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	3 (15)	1 (5)	0 (0,0)	4 (20)
<b>Exploraciones complementarias</b>	3 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	2 (10)	1 (5)	0 (0,0)	3 (15)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos cardíacos</b>	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos endocrinos</b>	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos vasculares</b>	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)

Por término preferente los acontecimientos adversos comunicados en más del 30% de los pacientes fueron: erupción maculopapular, prurito, apetito disminuido, ascitis, diarrea y astenia (Tabla 34).

**Tabla 35.** Pacientes con acontecimientos adversos (mayor grado por paciente) con frecuencia mayor al 30%

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción maculopapular	7 (35)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (35)
Prurito	8 (40)	1 (5)	0 (0,0)	9 (45)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Apetito disminuido	9 (45)	2 (10)	0 (0,0)	11 (55)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Ascitis	5 (25)	1 (5)	0 (0,0)	7 (35)
Diarrea	5 (25)	1 (5)	0 (0,0)	6 (30)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Astenia	9 (45)	4 (20)	0 (0,0)	13 (65)

En la sección 14.4 se recogen todos los acontecimientos adversos (relacionados y no relacionados) de mayor grado por paciente por órganos y sistema y término preferente (Ver Tabla 14.4.2).

### 12.2.2 Relación de acontecimientos adversos

Véase la sección 14.4.

### 12.2.3 Análisis de los acontecimientos adversos

#### 12.2.3.1 Análisis por relación de causalidad

Los acontecimientos adversos que guardaban relación (probable, posible o definitivamente relacionado) con la medicación de estudio más frecuentes (comunicados en más del 20% de los pacientes) fueron los asociados a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (erupción maculopapular y prurito), y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (astenia) (ver Tabla 36).

**Tabla 36.** Pacientes con acontecimientos adversos relacionados (mayor grado por paciente) con frecuencia mayor al 15% por término resumido

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción maculopapular	7 (35)	0 (0,0)	7 (35)
Prurito	8 (40)	1 (5)	9 (45)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Astenia	1 (5)	3 (15)	4 (20)

En la sección 14.4 se recogen todos los acontecimientos adversos relacionados por órgano y sistema y término preferente (Tabla 14.4.3).

#### 12.2.3.2 Análisis por intensidad

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados. Se registraron 34 acontecimientos adversos (16,3% del total) de intensidad grado 3-4 (ver Tabla 37) en 14 (70%) de los 20 pacientes de la población de seguridad. El investigador consideró que 19 acontecimientos adversos (9,1% del total de acontecimientos adversos registrados) de grado 3-4 estaban relacionados con la medicación de estudio.

La astenia y la encefalopatía hepática fueron los acontecimientos adversos de grado 3-4 que se observaron en un mayor número de pacientes.

**Tabla 37.** Pacientes con acontecimientos adversos de grado 3-4 (mayor grado por paciente)

	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (10)</b>
Diverticulitis	1 (5)	1 (5)
Neumonía	1 (5)	1 (5)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Fractura	1 (5)	1 (5)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Progresión de neoplasia	0 (0,0)	2 (10)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (10)</b>
Prurito	1 (5)	1 (5)
Púrpura	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Neutropenia	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (10)</b>
Apetito disminuido	2 (10)	2 (10)
Hiponatremia	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>3 (15)</b>	<b>3 (15)</b>
Encefalopatía hepática	3 (15)	3 (15)
Síncope	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>3 (15)</b>	<b>3 (15)</b>
Ascitis	1 (5)	1 (5)
Diarrea	1 (5)	1 (5)
Hemorragia gastrointestinal alta	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>4 (20)</b>	<b>4 (20)</b>
Astenia	4 (20)	4 (20)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>2 (10)</b>	<b>3 (15)</b>
Colangitis aguda	1 (5)	1 (5)
Hipertransaminasemia	1 (5)	1 (5)



	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Insuficiencia hepática	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Artralgia	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (10)</b>
Insuficiencia renal aguda	1 (5)	2 (10)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Derrame pleural	1 (5)	1 (5)
Disnea	1 (5)	1 (5)

Asimismo, la astenia (n=3, 15%) fue el acontecimiento adverso de grado 3-4 relacionado con el tratamiento que se observó en un mayor número de pacientes (Tabla 38).

**Tabla 38.** Pacientes con acontecimientos adversos de grado 3-4 relacionados (mayor grado por paciente)

	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>1 (5)</b>	<b>13 (65)</b>
Prurito	1 (5)	9 (45)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Neutropenia	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>1 (5)</b>	<b>4 (20)</b>
Diarrea	1 (5)	2 (10)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>3 (15)</b>	<b>4 (20)</b>
Astenia	3 (15)	4 (20)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>1 (5)</b>	<b>3 (15)</b>
Hipertransaminasemia	1 (5)	3 (15)

#### **12.2.4 Listado de acontecimientos adversos por paciente**

En el listado 16.2.5.1. (Apartado 16) se ofrece un listado de los acontecimientos adversos por paciente.

En el listado 16.2.5.2. (Apartado 16) se ofrece un listado de los acontecimientos adversos de grado 3-4 por paciente.

En el listado 16.2.5.3. (Apartado 16) se ofrece un listado de los acontecimientos adversos relacionados por paciente.

En el Listado 16.2.5.4. (Apartado 16) se ofrece un listado de los acontecimientos adversos graves por paciente.

### **12.3 Fallecimientos, acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos**

#### **12.3.1 Fallecimientos**

Diecisiete pacientes murieron durante el transcurso del estudio, de los cuales 16 (94,1%) fallecieron debido a la progresión de su enfermedad y uno (5,9%) a causa de una enfermedad crónica asociada, más concretamente a causa de una insuficiencia hepática (#02-008).

**Tabla 39-** Pacientes fallecidos en el estudio

<b>Éxito, n (%)</b>	<b>N=10</b>
Si	17 (85,0)
No	3 (15,0)

#### **12.3.2 Acontecimientos adversos graves**

Doce (60%) pacientes de los 20 que formaban la población de seguridad presentaron algún efecto adverso considerado grave.

Durante el estudio se comunicaron un total de 20/209 (9,6%) acontecimientos adversos graves (en 12 pacientes), de los cuales 4 (en 3 pacientes) se consideraron relacionados con la medicación de estudio.

Sin considerar la propia progresión del tumor, los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron la encefalopatía hepática (#01-002 y #02-008), y la insuficiencia renal aguda (#02-013 y #02-003), comunicado en 2 pacientes cada uno. (Tabla 40)

Cuatro de los acontecimientos adversos graves comunicados en 3 pacientes se consideraron probable, posible o definitivamente relacionados con la medicación de estudio: diarrea (#01-005), neutropenia (#02-003), prurito y erupción maculopapular (#03-017). En 2 de los pacientes fue necesaria la interrupción definitiva de la medicación de estudio a causa del acontecimiento adverso grave relacionado (#03-017 y #02-003).

Cinco de los acontecimientos adversos graves tuvieron como resultado la muerte del paciente (grado 5): progresión de neoplasia en 2 pacientes (#03-016, y #01-004); e insuficiencia renal aguda (#02-013), artralgia (#01-001), y encefalopatía hepática (#02-008) en un paciente cada uno. En ninguno de los casos se consideró relacionado con la medicación de estudio.

En dos de los pacientes el investigador indicó como causa última del éxitus la enfermedad de estudio como la causante, aunque la muerte sobrevino a causa de patologías asociadas:

- El paciente #01-001 ingresó el 6-8-2009 para practicarle una acetabuloplastia por un dolor en la cadera (artralgia) que se complicó y derivó en el fallecimiento del paciente el 19-8-2009. En este paciente se indicó la progresión de su enfermedad como la causante del éxitus.
- El paciente #02-013 ingresó en el hospital el 25-05-2010 por insuficiencia renal aguda y falleció el 31-05-2010. En este paciente se indicó la progresión de su enfermedad como la causante del éxitus.

Los pacientes con acontecimientos adversos graves se resumen en la Tabla 40.

**Tabla 40.** Pacientes con acontecimientos adversos graves (mayor grado por paciente)- Población de seguridad

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Diverticulitis	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Neumonía	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Fractura	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (10)</b>
Progresión de neoplasia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)	2 (10)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Prurito	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Purpura	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Neutropenia	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Encefalopatía hepática	0 (0,0)	2 (10)	0 (0,0)	2 (10)
Síncope	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (15)</b>
Diarrea	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Dolor abdominal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Hemorragia gastrointestinal alta	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (10)</b>
Colangitis aguda	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Insuficiencia hepática	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Artralgia	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (10)</b>

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Insuficiencia renal aguda	0 (0,0)	1 (5)	1 (5)	2 (10)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Derrame pleural	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)

En el Listado 16.2.7.6. (Apartado 16) se ofrece un listado de los acontecimientos adversos graves por paciente.

### **12.3.3 Acontecimientos adversos que dan lugar a la retirada del tratamiento de estudio**

Ocho acontecimientos adversos dieron lugar a la interrupción definitiva de la medicación de estudio en seis pacientes: insuficiencia hepática grave que derivó en la muerte del paciente (paciente #02-008); deterioro agudo de la función renal grave que derivó en la muerte del paciente (paciente #02-013); neutropenia e insuficiencia renal aguda ambos de grado 4 y graves (paciente #02-003); prurito y erupción maculopapular (paciente #03-017) graves; ascenso de marcadores (paciente #01-002) y fractura de cadera con retraso de dosis de 6 semanas (paciente #02-007). Uno de los 5 acontecimientos adversos (neutropenia grado 4) se consideró relacionado con la medicación de estudio.

## **12.4 Evaluación de parámetros de laboratorio clínicos**

A lo largo del estudio se observó un descenso (no significativo clínicamente) con respecto al valor basal en la mediana de los niveles de los parámetros hematológicos y bioquímicos (Tablas 14.4.4 a 14.4.6 y Figuras 14.4.1 y 14.4.2).

Las alteraciones más frecuentes en los parámetros hematológicos fueron la alteración en los niveles de plaquetas y de hemoglobina que se observaron en 15 (75%) pacientes. La mayoría fueron de carácter leve a moderado (grado 1-2). (Tabla 41)

Se registraron un total de 3 alteraciones hematológicas de grado 3 o superior en 2 (10%) de los 20 pacientes de la población de seguridad: trombocitopenia grado 3 (descenso de plaquetas por

debajo de  $50 \times 10^9/L$ ), leucopenia grado 3 (nivel de Leucocitos por debajo de  $2 \times 10^9/L$ ), y neutropenia grado 4 (nivel de neutrófilos por debajo de  $0,5 \times 10^9/L$ ) en un paciente cada uno. (Tabla 42).

**Tabla 41.** Pacientes con alteraciones hematológicas (mayor grado por paciente)- Población de seguridad

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Alteraciones hematológicas</b>	<b>17 (85)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>19 (95)</b>
Reducción de los niveles de Hemoglobina	15 (75)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (75)
Reducción de los niveles de Leucocitos	4 (20)	1 (5)	0 (0,0)	5 (25)
Reducción de los niveles de Neutrófilos	5 (25)	1 (5)	0 (0,0)	6 (30)
Reducción de los niveles de Plaquetas	14 (70)	1 (5)	0 (0,0)	15 (75)

**Tabla 42.** Alteraciones hematológicas durante el estudio (mayor grado por paciente)- Población de seguridad

<b>Total (N=20)</b>			<b>Total (N=20)</b>		
<b>Máximo grado Hemoglobina</b>			<b>Máximo grado Plaquetas</b>		
Sin alteración	n (%)	5 (25,0)	Sin alteración	n (%)	5 (25,0)
Grado 1	n (%)	8 (40,0)	Grado 1	n (%)	10 (50,0)
Grado 2	n (%)	7 (35,0)	Grado 2	n (%)	4 (20,0)
			Grado 3	n (%)	1 (5,0)
<b>Máximo grado Leucocitos</b>			<b>Máximo grado Neutrófilos</b>		
Sin alteración	n (%)	15 (75,0)	Sin alteración	n (%)	14 (70,0)
Grado 1	n (%)	4 (20,0)	Grado 1	n (%)	1 (5,0)
Grado 3	n (%)	1 (5,0)	Grado 2	n (%)	4 (20,0)
			Grado 4	n (%)	1 (5,0)

Las alteraciones más frecuentes en los parámetros bioquímicos fueron la alteración en los niveles de AST/GOT (n=20 pacientes; 100%), de ALT/GPT (n=19 pacientes; 95%), de Albúmina (n=19 pacientes; 95%) y bilirrubina (n=18 pacientes; 90%). En general, la mayoría fueron de carácter leve a moderado (grado 1-2), excepto para los niveles de AST/GOT que fueron en su mayoría de grado 3-4 (n= 13; 65%). (Tabla 43)

Se registraron un total de 44 alteraciones bioquímicas grado 3 o superior en 17 (85%) de los 20 pacientes de la población de seguridad. Se registraron alteraciones grado 3 en los siguientes parámetros: AST/GOT (n=9; 45%), ALT/GPT (n=25; 25%), bilirrubina (n=4; 20%), albúmina (n=3; 15%), sodio (n=1; 5%), GGT (n=8; 40%), glucosa (n=4; 20%) y fosfatasa alcalina (n=1; 5%). Se registraron alteraciones grado 4 en los siguientes parámetros: AST/GOT (n=4; 20%), potasio (n=1; 5%) y sodio (n=1; 5%). (Tabla 44).

**Tabla 43.** Pacientes con alteraciones bioquímicas (mayor grado por paciente)- Población de seguridad

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Alteraciones bioquímicas</b>	<b>3 (15)</b>	<b>17 (85)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>20 (100)</b>
Bilirrubina	14 (70)	4 (20)	0 (0,0)	18 (90)
AST/GOT	7 (35)	13 (65)	0 (0,0)	20 (100)
ALT/GPT	14 (70)	5 (25)	0 (0,0)	19 (95)
Albúmina	17 (85)	2 (10)	0 (0,0)	19 (95)
Potasio	10 (50)	1 (5)	0 (0,0)	11 (55)
Sodio	5 (25)	6 (30)	0 (0,0)	11 (55)
Calcio	5 (25)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25)
Creatinina	7 (35)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (35)
GGT	8 (40)	8 (40)	0 (0,0)	16 (80)
Glucosa	12 (60)	4 (20)	0 (0,0)	16 (80)
Fosfatasa alcalina	16 (80)	1 (5)	0 (0,0)	17 (85)

**Tabla 44.** Alteraciones bioquímicas durante el estudio (mayor grado por paciente)- Población de seguridad

Total (N=20)		Total (N=20)	
Máximo grado Bilirrubina		Máximo grado AST/GOT	
Sin alteración	n (%) 2 (10,0)	Grado 2	n (%) 7 (35,0)
Grado 1	n (%) 7 (35,0)	Grado 3	n (%) 9 (45,0)
Grado 2	n (%) 7 (35,0)	Grado 4	n (%) 4 (20,0)
Grado 3	n (%) 4 (20,0)		
Máximo grado ALT/GPT		Máximo grado Albúmina	
Sin alteración	n (%) 1 (5,0)	Sin alteración	n (%) 1 (5,0)
Grado 1	n (%) 7 (35,0)	Grado 1	n (%) 7 (35,0)
Grado 2	n (%) 7 (35,0)	Grado 2	n (%) 10 (50,0)
Grado 3	n (%) 5 (25,0)	Grado 3	n (%) 2 (10,0)
Máximo grado Potasio		Máximo grado Sodio	
Sin alteración	n (%) 9 (45,0)	Sin alteración	n (%) 9 (45,0)
Grado 1	n (%) 7 (35,0)	Grado 1	n (%) 5 (25,0)
Grado 2	n (%) 3 (15,0)	Grado 3	n (%) 5 (20,0)
Grado 4	n (%) 1 (5,0)	Grado 4	n (%) 1 (5,0)
Máximo grado Calcio		Máximo grado Creatinina	
Sin alteración	n (%) 12 (60,0)	Sin alteración	n (%) 13 (65,0)
Grado 1	n (%) 2 (10,0)	Grado 1	n (%) 6 (30,0)
Grado 2	n (%) 3 (15,0)	Grado 2	n (%) 1 (5,0)
Sin dato	n (%) 3 (15,0)		
Máximo grado GGT		Máximo grado Glucosa	
Sin alteración	n (%) 1 (5,0)	Sin alteración	n (%) 1 (5,0)
Grado 1	n (%) 4 (20,0)	Grado 1	n (%) 5 (25,0)
Grado 2	n (%) 4 (20,0)	Grado 2	n (%) 7 (35,0)
Grado 3	n (%) 8 (40,0)	Grado 3	n (%) 4 (20,0)
Sin dato	n (%) 3 (15,0)	Sin dato	n (%) 3 (15,0)



Total (N=20)			Total (N=20)		
Máximo grado Fosfatasa alcalina					
Sin alteración	n (%)	3 (15,0)			
Grado 1	n (%)	10 (50,0)			
Grado 2	n (%)	6 (30,0)			
Grado 3	n (%)	1 (5,0)			

### 12.5 Conclusiones de Seguridad

Los análisis de seguridad se realizaron en la población de seguridad (n= 20). La mediana de ciclos de tratamiento de estudio recibidos por paciente fue 2. El 65,0% (n=13/20) de los pacientes recibieron al menos dos ciclos de tratamiento. Se registró un retraso de las dosis en 2 de los 20 pacientes, en ambos casos a causa de un acontecimiento adverso.

Se comunicaron un total de 209 acontecimientos adversos, de los que un 60,8% (n=127) tuvieron lugar durante el primer ciclo de tratamiento. La mayoría fueron leves o moderados, y únicamente se registraron 34 (16,3%) acontecimientos adversos de intensidad grado 3-4.

El 85% (n=17/20) de los pacientes de la población de seguridad experimentaron al menos uno de los 62 acontecimientos adversos que se consideraron probable, posible o definitivamente relacionados con la medicación de estudio. Los acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (comunicados en más del 20% de los pacientes) fueron los asociados a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (erupción maculopapular y prurito), y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (astenia). La astenia (n=3/20, 15%) fue el acontecimiento adverso de grado 3-4 relacionado que se observó en un mayor número de pacientes.

Diecisiete pacientes murieron durante el transcurso del estudio, en su mayoría por progresión de la enfermedad o a causa de patologías asociadas.

Durante el estudio se comunicaron un total de 20 acontecimientos adversos graves de los cuales 4 (1,9%) se consideraron relacionados con la medicación de estudio. Tres de los acontecimientos adversos relacionados (neutropenia, prurito y erupción maculopapular) provocaron la retirada de la medicación de estudio en dos pacientes.

En general, las alteraciones en los parámetros hematológicos o bioquímicos fueron de carácter leve a moderado (grado 1-2), excepto para los niveles de AST/GOT que fueron en su mayoría de grado 3-4 (n= 13; 65%).

### **13. DISCUSION Y CONCLUSIONES GLOBALES**

Diversas evidencias experimentales sugieren que el HCC es un tumor potencialmente inmunogénico. El tratamiento con CP 675,206 bloquea CTLA-4 y en los ensayos clínicos con este anticuerpo se ha observado actividad antitumoral, posiblemente relacionada con la activación de la respuesta inmunológica y la inhibición de la tolerancia periférica. El objetivo del presente estudio era analizar la capacidad de CP 675,206 para provocar respuestas tumorales en pacientes con HCC que estuvieran infectados con VHC y no fueran candidatos a recibir otros tratamientos. Además, el estudio exploró el efecto de este anticuerpo en la replicación del VHC.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban, en general, un estado funcional aceptable (la mayoría ECOG cero y Child-pugh A o B). Algo más de la mitad (57,1%) presentaban HCC en estadio avanzado (BCLC C), y habían recibido previamente diversos tratamientos para el HCC como radioembolización, quimioembolización o tratamiento con sorafenib. Todos ellos presentaban infección por VHC.

Los resultados del estudio demuestran el potencial de CP 675,206 para provocar respuestas anti-tumorales en pacientes con HCC infectados por VHC no candidatos a recibir otros tratamientos, al objetivar en la población de eficacia una reducción de la carga tumoral de un 14,3% (3/21) o una estabilización del tumor en un 47,6% (10/21) de los pacientes tras el tratamiento. Globalmente, el porcentaje de control de la enfermedad (RC+RP+EE) alcanzado fue considerable (13/21; 61,9%) en comparación con fármacos como sorafenib (43%). (5)

La mediana de supervivencia global alcanzada con CP 675,206 de algo más de 8 meses es modesta en comparación con los datos recogidos en la literatura en pacientes con HCC avanzado en estadio BCLC C no tratados (6 - 8 meses) (18) o tratados (10 meses) con sorafenib (5). Sin embargo, el tiempo hasta la progresión de 6,5 meses no es nada despreciable frente a los datos obtenidos con sorafenib (5,5 meses). (5)

Por otra parte, al analizar el efecto del anticuerpo en la replicación del VHC se observó en los pacientes una reducción significativa de la carga viral de VHC en sangre, con respecto al

momento basal, a los 4 meses de iniciar el tratamiento con CP 675,206 ( $P = 0,02$ ), llegando a alcanzar su menor nivel a los 7 meses (Día 210) de tratamiento ( $P = 0,04$ ). La respuesta viral se acompañó de mejoras objetivas en la inmunidad antiviral, observando tras el tratamiento un incremento con respecto al Día 0 en el número de linfocitos productores de IFN-gamma en respuesta a diversos antígenos.

El tratamiento con CP 675,206 fue por lo general bien tolerado. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados, siendo la erupción maculopapular, el prurito y la astenia los acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (comunicados en más del 20% de los pacientes). La naturaleza y el porcentaje de acontecimientos adversos no difieren de los notificados en ensayos de fases iniciales con CP 675,206 (9). Se registraron niveles de AST/GOT grado 3-4 en el 65% ( $n=13$ ) de los pacientes, posiblemente a consecuencia de la patología de base de estos pacientes.

Los resultados de actividad clínica de CP 675,206 son modestos pero destacables con un número tan pequeño de pacientes y, por otra parte, los datos sobre la actividad antiviral (la reducción de la carga del virus de la hepatitis C en la sangre de los pacientes, junto con un aumento de la inmunidad) resultan muy prometedores. El tratamiento con CP 675,206 fue por lo general bien tolerado y sus efectos sobre el sistema inmune permiten abrir una nueva línea de ataque frente al HCC con patología por VHC asociada.

**14. TABLAS Y FIGURAS COMPLEMENTARIAS****14.1 Datos demográficos****Tabla 14.1.1.** Valores hematológicos en el momento basal

Total (N=21)	
Hemoglobina (g/dL)	
N	21
Mean (SD)	13,44 (1,5)
Median [Q1-Q3]	13,6 [12,6-14,3]
Min - Max	10,1 - 17,2
Mean CL 95%	(12,74 - 14,15)
Shapiro Wilk	0,4276
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	
N	21
Mean (SD)	4,9 (1,7)
Median [Q1-Q3]	4,7 [4,1-6,2]
Min - Max	2,3 - 8,5
Mean CL 95%	(4,2 - 5,7)
Shapiro Wilk	0,5346

Total (N=21)	
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	
N	21
Mean (SD)	148,43 (76,5)
Median [Q1-Q3]	113 [87,6-200]
Min - Max	72 - 327
Shapiro Wilk	0,0077
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> /L)	
N	21
Mean (SD)	3,0 (1,1)
Median [Q1-Q3]	2,8 [2,5-3,4]
Min - Max	1,23 - 5,51
Mean CL 95%	(2,5 - 3,5)
Shapiro Wilk	0,6857

**Tabla 14.1.2.** Alteraciones hematológicas en el momento basal

Total (N=21)			Total (N=21)		
<b>Hemoglobina</b>			<b>Neutrófilos</b>		
Sin alteración	n (%)	13 (61,9)	Sin alteración	n (%)	19 (90,5)
Grado 1	n (%)	8 (38,1)	Grado 2	n (%)	2 (9,5)
<b>Plaquetas</b>			<b>Leucocitos</b>		
Sin alteración	n (%)	10 (47,6)	Sin alteración	n (%)	14 (66,7)
Grado 1	n (%)	9 (42,9)	Grado 1	n (%)	4 (19)
Grado 2	n (%)	2 (9,5)	Grado 2	n (%)	3 (14,3)

\* Los grados de toxicidad presentados en esta tabla han sido calculados según la graduación del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) v3.0

**Tabla 14.1.3.** Valores bioquímicos en el momento basal

Total (N=21)		Total (N=21)	
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>		<b>AST/GOT (UI/L)</b>	
N	21	N	20 (Sin dato: 1)
Mean (SD)	1,6 (1,1)	Mean (SD)	104,3 (70,3)
Median [Q1-Q3]	1,3 [0,9-2]	Median [Q1-Q3]	97 [53-121,5]
Min - Max	0,3 - 4,7	Min - Max	21 - 316
Shapiro Wilk	0,0055	Shapiro Wilk	0,0090
<b>ALT/GPT (UI/L)</b>		<b>Albúmina (g/dL)</b>	
N	21	N	18 (Sin dato: 3)
Mean (SD)	77,5 (53,1)	Mean (SD)	3,5 (0,5)
Median [Q1-Q3]	58 [38-125]	Median [Q1-Q3]	3,5 [3,3-3,8]
Min - Max	18 - 189	Min - Max	2,6 - 4,6
Shapiro Wilk	0,0072	Mean CL 95%	(3,3 - 3,8)

<b>Proteínas totales (g/dL)</b>	
N	20 (Sin dato; 1)
Mean (SD)	7,6 (0,6)
Median [Q1-Q3]	7,5 [7,3-8,05]
Min - Max	6,6 - 8,8
Mean CL 95%	(7,3 - 7,9)
Shapiro Wilk	0,7026
<b>Sodio (mEq/L)</b>	
N	18 (Sin dato: 3)
Mean (SD)	138,4 (3,0)
Median [Q1-Q3]	138,5 [136-140]
Min - Max	132 - 143
Mean CL 95%	(137,0 - 139,9)
Shapiro Wilk	0,7818
<b>Amilasa (UI/L)</b>	
N	16 (Sin dato: 5)
Mean (SD)	79,63 (26,34)
Median [Q1-Q3]	82,5 [60-97]
Min - Max	36 - 130
Mean CL 95%	(65,6 - 93,7)
Shapiro Wilk	0,9231

Shapiro Wilk	0,8415
<b>Potasio (mEq/L)</b>	
N	17 (Sin dato: 4)
Mean (SD)	4,2 (0,5)
Median [Q1-Q3]	4,3 [3,9-4,5]
Min - Max	3,5 - 5,3
Mean CL 95%	(4,0 - 4,5)
Shapiro Wilk	0,7463
<b>Calcio (mg/dL)</b>	
N	15 (Sin dato: 6)
Mean (SD)	9,1 (0,4)
Median [Q1-Q3]	9,1 [8,8-9,3]
Min - Max	8,5 - 9,8
Mean CL 95%	(8,9 - 9,3)
Shapiro Wilk	0,8531
<b>Lipasa (UI/L)</b>	
N	15 (Sin dato: 6)
Mean (SD)	48,13 (60,4)
Median [Q1-Q3]	29 [25-45]
Min - Max	16 - 263
Shapiro Wilk	<0,0001

Total (N=21)	
Creatinina sérica (mg/dL)	
n	19 (Sin dato: 2)
Mean (SD)	0,8 (0,2)
Median [Q1-Q3]	0,9 [0,7-1,0]
Min - Max	0,6 - 1,2
Mean CL 95%	(0,8 - 0,9)
Shapiro Wilk	0,5684
GGT (UI/L)	
N	20 (Sin dato: 1)
Mean (SD)	135,7 (129,7)
Median [Q1-Q3]	96 [60-160]
Min - Max	19 - 496
Shapiro Wilk	0,0002
Glucosa (mg/dL)	
N	19 (Sin dato: 2)
Mean (SD)	120,37 (39,47)
Median [Q1-Q3]	110 [92-153]
Min - Max	71 - 209
Mean CL 95%	(101,3 - 139,4)
Shapiro Wilk	0,1366
Fosfatasa alcalina (UI/L)	
N	21
Mean (SD)	186,9 (111,03)
Median [Q1-Q3]	153 [86-256]
Min - Max	61 - 474
Mean CL 95%	(136,4 - 237,5)
Shapiro Wilk	0,0720

Total (N=21)	
LDH (UI/L)	
N	16 (Sin dato: 5)
Mean (SD)	373,19 (109,3)
Median [Q1-Q3]	384,5 [283-436,5]
Min - Max	212 – 590
Mean CL 95%	(315,0 - 431,4)
Shapiro Wilk	0,6684
TSH (mIU/mL)	
N	14 (Sin dato: 7)
Mean (SD)	2,3 (1,6)
Median [Q1-Q3]	1,5 [1,1-2,9]
Min - Max	0,66 – 6
Shapiro Wilk	0,0173
T4 Libre (mcg/dL)	
N	14 (Sin dato: 7)
Mean (SD)	1148,79 (515,16)
Median [Q1-Q3]	1324,3 [1083,4-1500,0]
Min - Max	9,2 - 1616,2
Shapiro Wilk	0,0012

**Tabla 14.1.4.** Pacientes con alteraciones bioquímicas en el momento basal

Total (N=21)			Total (N=21)		
<b>Bilirrubina total</b>			<b>AST/GOT</b>		
Sin alteración	n (%)	10 (47,6)	Sin alteración	n (%)	1 (4,8)
Grado 1	n (%)	4 (19)	Grado 1	n (%)	6 (28,6)
Grado 2	n (%)	6 (28,6)	Grado 2	n (%)	11 (52,4)
Grado 3	n (%)	1 (4,8)	Grado 3	n (%)	2 (9,5)
<b>ALT/GPT</b>			Sin dato	n (%)	1 (4,8)
Sin alteración	n (%)	4 (19)	<b>Albúmina</b>		
Grado 1	n (%)	12 (57,1)	Sin alteración	n (%)	6 (28,6)
Grado 2	n (%)	5 (23,8)	Grado 1	n (%)	11 (52,4)
<b>Potasio</b>			Grado 2	n (%)	1 (4,8)
Sin alteración	n (%)	15 (71,4)	Sin dato	n (%)	3 (14,3)
Grado 1	n (%)	2 (9,5)	<b>Sodio</b>		
Sin dato	n (%)	4 (19)	Sin alteración	n (%)	16 (76,2)
<b>Calcio</b>			Grado 1	n (%)	2 (9,5)
Sin alteración	n (%)	10 (47,6)	Sin dato	n (%)	3 (14,3)
Sin dato	n (%)	11 (52,4)	<b>Creatinina</b>		
<b>GGT</b>			Sin alteración	n (%)	19 (90,5)
Sin alteración	n (%)	2 (9,5)	Sin dato	n (%)	2 (9,5)
Grado 1	n (%)	6 (28,6)	<b>Glucosa</b>		
Grado 2	n (%)	3 (14,3)	Sin alteración	n (%)	5 (23,8)
Grado 3	n (%)	2 (9,5)	Grado 1	n (%)	5 (23,8)
Sin dato	n (%)	8 (38,1)	Grado 2	n (%)	3 (14,3)
<b>Fosfatasa alcalina</b>			Sin dato	n (%)	8 (38,1)
Sin alteración	n (%)	10 (47,6)			
Grado 1	n (%)	10 (47,6)			
Grado 2	n (%)	1 (4,8)			

\* Los grados de toxicidad presentados en esta tabla han sido calculados según la graduación del NCI CTCAE v3.0



**Tabla 14.1.5.** Parámetros para la clasificación modificada Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática (Población IDT)

		<b>Total (N=21)</b>
<b>Ascitis</b>		
Ausente	n (%)	17 (81,0)
Leve	n (%)	3 (14,3)
Moderada	n (%)	1 (4,8)
<b>Bilirrubina</b>		
< 2 mg/dL	n (%)	15 (71,4)
2 - 3 mg/dL	n (%)	4 (19,0)
> 3 mg/dL	n (%)	2 (9,5)
<b>Albúmina</b>		
> 3,5 g/dL	n (%)	11 (52,4)
2,8 – 3,5 g/dL	n (%)	8 (38,1)
< 2,8 g/dL	n (%)	1 (4,8)
Sin dato	n (%)	1 (4,8)
<b>Tiempo de protrombina</b>		
de 1 a 3 segundos o INR < 1,8	n (%)	18 (85,7)
> 6 segundos o INR > 2,3	n (%)	3 (14,3)
<b>Encefalopatía</b>		
No	n (%)	21 (100)
<b>Puntuación Child-Pugh</b>		
	n	20
	Media (DE)	6,5 (1,4)
	Mediana [Q1-Q3]	6,5 [5-7]
	Min - Max	5 - 10
	Shapiro Wilk	0,0103
	Sin dato	1 (4,8)

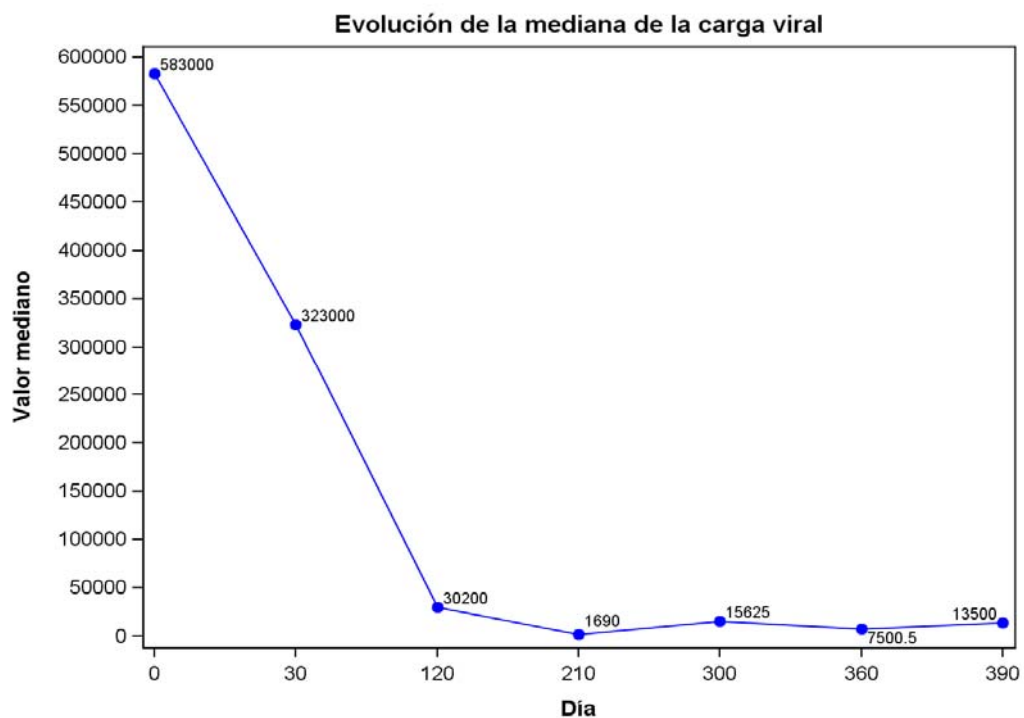
## 14.2 Datos de eficacia

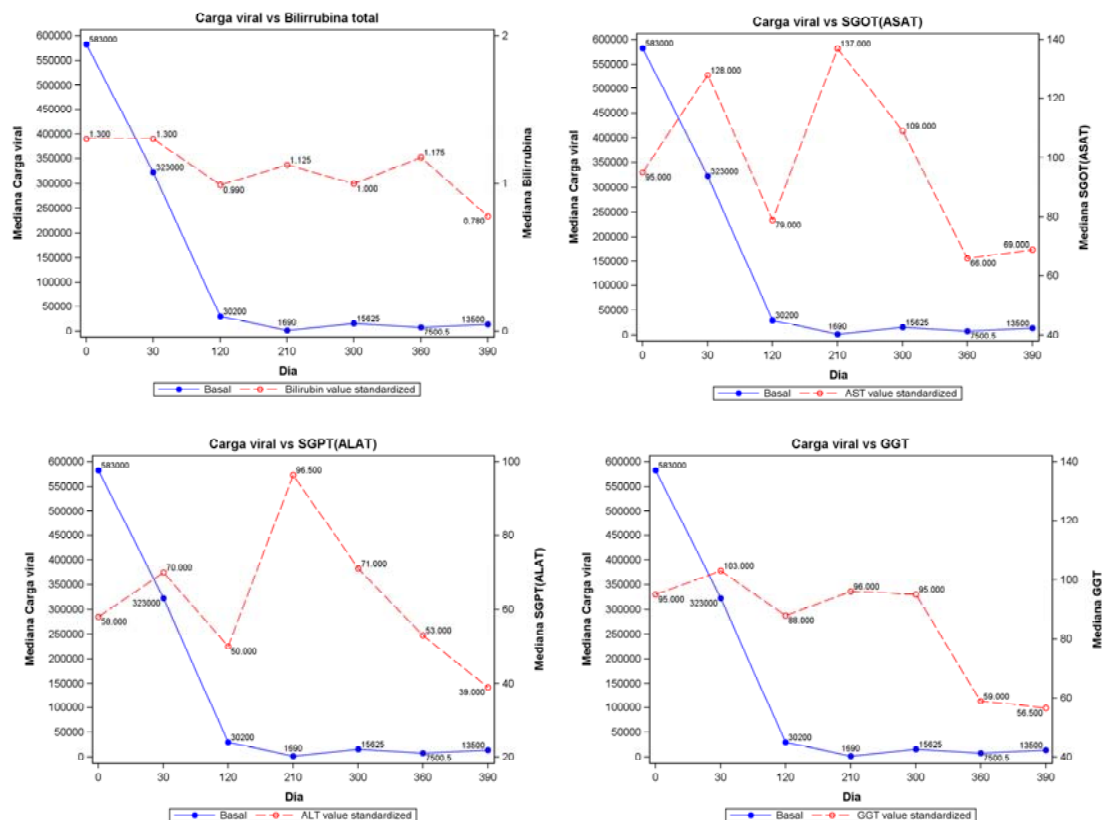
**Tabla 14.2.1.** Pacientes con dato sobre carga viral

	Población IDT (n=21)		Población de seguridad (n=20)	
	n	%	n	%
<b>Día 0 (Basal)</b>	20	95,2	19	95,0
<b>Día 30 (C1-D30)</b>	19	90,5	19	95,0
<b>Día 120 (C2-D30)</b>	11	52,4	11	55,0
<b>Día 210 (C3-D30)</b>	6	28,6	6	30,0
<b>Día 300 (C4-D30)</b>	4	19,1	4	20,0
<b>Día 360 (C4-D90)</b>	2	9,5	2	10,0
<b>Día 390 (+30D)</b>	1	4,8	1	5,0
<b>Sin dato*</b>	1	4,8	1	5,0
<b>Total</b>	21	100,0	20	100,0

\*sin dato en paciente #03-016

Abreviaturas: C1-D30: Ciclo 1 Día 30; C2-D30: Ciclo 2 Día 30; C3-D30: Ciclo 3 Día 30; C4-D30: Ciclo 4 Día 30; C4-D90: Ciclo 4 Día 90; +30D: 30 días tras la finalización del estudio

**Figura 14.2.1.** Evolución de la carga viral a lo largo de los ciclos (Población de seguridad)

**Figura 14.2.2.** Comparación de medianas de la carga viral y parámetros bioquímicos (población de seguridad)**Tabla 14.2.2** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Visita basal)

		Bilirrubina total	AST/GOT	ALT/GPT	GGT
Spearman	Coefficiente	-0,10977	-0,43616	-0,26767	-0,25889
	p-valor	0,6450	0,0619	0,2539	0,2845

**Tabla 14.2.3** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Resto de visitas)

		<b>Bilirrubina total</b>	<b>AST/GOT</b>	<b>ALT/GPT</b>	<b>GGT</b>
<b>Spearman</b>	Coefficiente	0,13512	0,27971	0,10153	0,13544
	p-valor	0,4058	0,0805	0,5330	0,4047

**Tabla 14.2.4** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Todas las visitas)

		<b>Bilirrubina total</b>	<b>AST/GOT</b>	<b>ALT/GPT</b>	<b>GGT</b>
<b>Spearman</b>	Coefficiente	0,03222	0,05579	-0,03794	-0,00700
	p-valor	0,8070	0,6747	0,7735	0,9580

**Tabla 14.2.5.** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (visita basal)

		<b>Bilirrubina total</b>	<b>AST/GOT</b>	<b>ALT/GPT</b>	<b>GGT</b>
<b>Spearman</b>	Coefficiente	-0,03860	-0,49974	-0,32807	-0,25889
	p-valor	0,8753	0,0347	0,1703	0,2845

**Tabla 14.2.6** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Resto de visitas)

		<b>Bilirrubina total</b>	<b>AST/GOT</b>	<b>ALT/GPT</b>	<b>GGT</b>
<b>Spearman</b>	Coefficiente	0,13512	0,27971	0,10153	0,13544
	p-valor	0,4058	0,0805	0,5330	0,4047

**Tabla 14.2.7** Correlaciones entre la carga viral y los parámetros de laboratorio (Todas las visitas)

		<b>Bilirrubina total</b>	<b>AST/GOT</b>	<b>ALT/GPT</b>	<b>GGT</b>
<b>Spearman</b>	Coefficiente	0,04789	0,04904	-0,04615	-0,34486
	p-valor	0,7187	0,7147	0,7285	0,1611

### 14.3 Tratamientos administrados

**Tabla 14.3.1.** Dosis Total administrada

Total (N=20)	
Dosis total administrada (mg)	
N	20
Mean (SD)	1063,7 (148,7)
Median [Q1-Q3]	1042,5 [960,5-1170]
Min - Max	825 – 1335
Mean CL 95%	(994,1 - 1133,3)
Shapiro Wilk	0,5222

#### 14.4 Datos de seguridad

**Tabla 14.4.1** Acontecimientos adversos y pacientes con acontecimientos adversos - (Población de seguridad)

Total (N=20)		
<b>Pacientes con algún acontecimiento adverso</b>		
Sí	n (%)	20 (100,0)
<b>Nº de adversos por paciente</b>		
	N	20
	Nº total de adversos	209
	Mean (SD)	10,5 (4,9)
	Median [Q1-Q3]	10 [6,5-13]
	Min - Max	4 - 21
	Mean CL 95%	(8,2 - 12,8)
	Shapiro Wilk	0,1095
<b>Nº de acontecimientos adversos por ciclo*</b>		
Ciclo 1	n (%)	127 (60,8)
Ciclo 2	n (%)	52 (24,9)
Ciclo 3	n (%)	15 (7,2)
Ciclo 4	n (%)	11 (5,3)
Fin tratamiento	n (%)	4 (1,9)

\* Para el cálculo del % de acontecimientos adversos por ciclo se ha tomado como denominador el número total de adversos registrados (N=209)

**Tabla 14.4.2** Acontecimientos adversos (mayor grado por paciente)- (Población de seguridad)

	<b>Grado 1- 2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>3 (15)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (15)</b>
Alfa-1-fetoproteína elevada	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Bilirrubina elevada en sangre	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Peso disminuido	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>8 (40)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>10 (50)</b>
Bronquitis	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Candidiasis oral	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Conjuntivitis viral	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Diverticulitis	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Faringitis	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Herpes zoster oftálmico	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Infección del tracto respiratorio inferior	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Infección del tracto urinario	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
Nasofaringitis	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
Neumonía	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>2 (10)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (15)</b>
Fractura	1 (5)	1 (5)	0 (0,0)	2 (10)
Quemaduras oculares	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (10)</b>
Progresión de neoplasia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)	2 (10)
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Extracción dental	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos cardiacos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Taquicardia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>13 (65)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>15 (75)</b>



	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Alopecia	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
Eritema multiforme	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Erupción	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Erupción maculopapular	7 (35)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (35)
Prurito	8 (40)	1 (5)	0 (0,0)	9 (45)
Purpura	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Úlcera de la piel	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Neutropenia	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Hiperplasia benigna de próstata	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Trastorno prostático	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>11 (55)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>13 (65)</b>
Apetito disminuido	9 (45)	2 (10)	0 (0,0)	11 (55)
Hiperglucemia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Hiponatremia	1 (5)	1 (5)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>4 (20)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>7 (35)</b>
Alteración del equilibrio	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Bradicinesia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Cefalea	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Encefalopatía hepática	2 (10)	3 (15)	0 (0,0)	5 (25)
Mareo postural	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Parestesia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Presíncope	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Síncope	2 (10)	1 (5)	0 (0,0)	3 (15)
<b>Trastornos endocrinos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Hipotiroidismo	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>12 (60)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>15 (75)</b>
Ascitis	5 (25)	1 (5)	0 (0,0)	7 (35)

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Diarrea	5 (25)	1 (5)	0 (0,0)	6 (30)
Dolor abdominal	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Estreñimiento	3 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15)
Hemorragia gastrointestinal alta	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Molestia abdominal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Náuseas	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Odinofagia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Trastorno de la motilidad gastrointestinal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Vómitos	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>12 (60)</b>	<b>4 (20)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>16 (80)</b>
Astenia	9 (45)	4 (20)	0 (0,0)	13 (65)
Edema	3 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15)
Edema periférico	4 (20)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (20)
Enfermedad de tipo gripal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Fatiga	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Malestar general	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Pirexia	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>4 (20)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>7 (35)</b>
Colangitis aguda	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Hiperbilirrubinemia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Hipertransaminasemia	2 (10)	1 (5)	0 (0,0)	3 (15)
Ictericia	3 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15)
Insuficiencia hepática	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>6 (30)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>7 (35)</b>
Artralgia	2 (10)	0 (0,0)	1 (5)	3 (15)
Atrofia muscular	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Derrame articular	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Grado 5 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Dolor en una extremidad	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Dolor torácico musculoesquelético	2 (10)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10)
Mialgia	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>5 (25)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>5 (25)</b>
Depresión	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Insomnio	4 (20)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (20)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>3 (15)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>5 (25)</b>
Coluria	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Fallo renal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Insuficiencia renal aguda	1 (5)	1 (5)	1 (5)	3 (15)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>3 (15)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (20)</b>
Congestión nasal	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Derrame pleural	0 (0,0)	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Disnea	1 (5)	1 (5)	0 (0,0)	2 (10)
Garganta seca	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
Tos	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Insuficiencia venosa	1 (5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5)

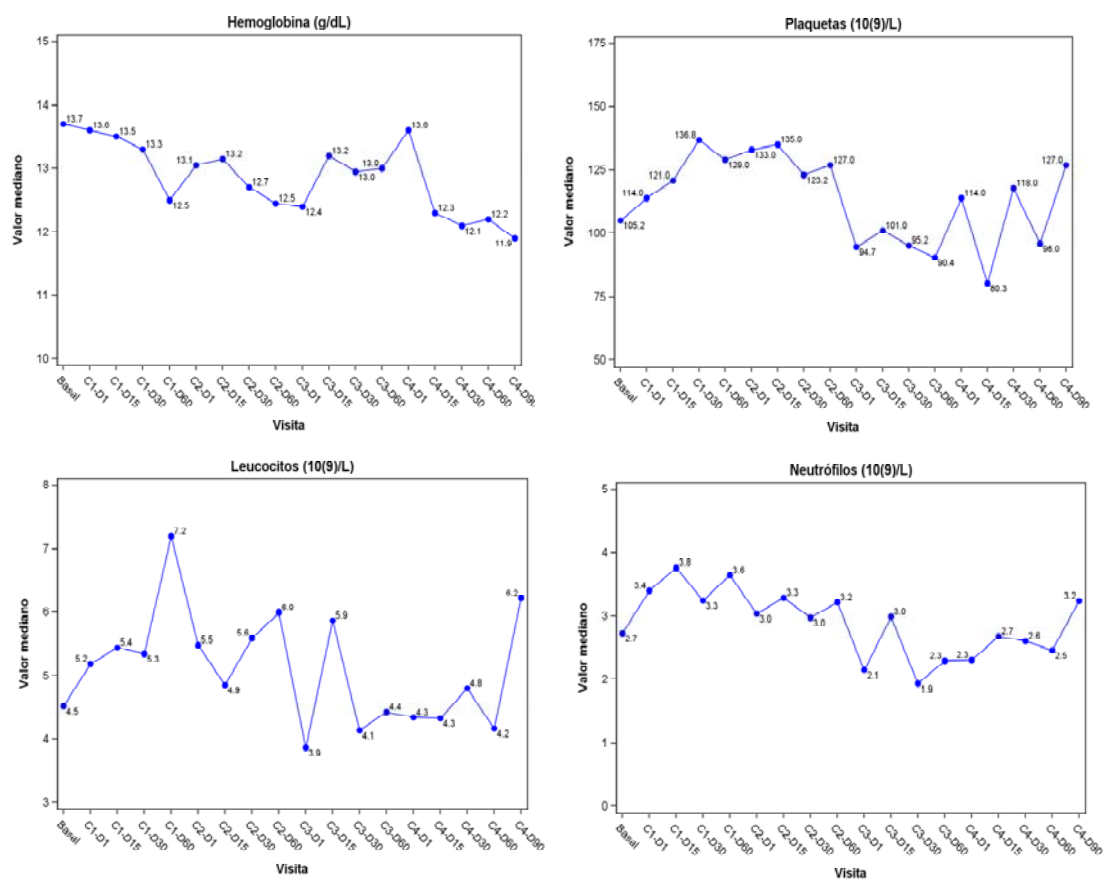
**Tabla 14.4.3.** Acontecimientos adversos relacionados (probable o posible, mayor grado por paciente)- (Población de seguridad)

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Bilirrubina elevada en sangre	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Candidiasis oral	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Infección del tracto respiratorio inferior	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>12 (60)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>13 (65)</b>
Alopecia	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Erupción	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Erupción maculopapular	7 (35)	0 (0,0)	7 (35)
Prurito	8 (40)	1 (5)	9 (45)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (5)</b>
Neutropenia	0 (0,0)	1 (5)	1 (5)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Apetito disminuido	2 (10)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Trastornos endocrinos</b>	<b>1 (5)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5)</b>
Hipotiroidismo	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>3 (15)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>4 (20)</b>
Diarrea	1 (5)	1 (5)	2 (10)
Estreñimiento	2 (10)	0 (0,0)	2 (10)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>1 (5)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>4 (20)</b>
Astenia	1 (5)	3 (15)	4 (20)
Edema periférico	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>2 (10)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>3 (15)</b>
Hipertransaminasemia	2 (10)	1 (5)	3 (15)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>

	<b>Grado 1-2 (N=20)</b>	<b>Grado 3-4 (N=20)</b>	<b>Total (N=20)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Artralgia	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Derrame articular	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Dolor en una extremidad	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (10)</b>
Disnea	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Garganta seca	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)
Tos	1 (5)	0 (0,0)	1 (5)

**Tabla 14.4.4** Niveles hematológicos al inicio de cada ciclo

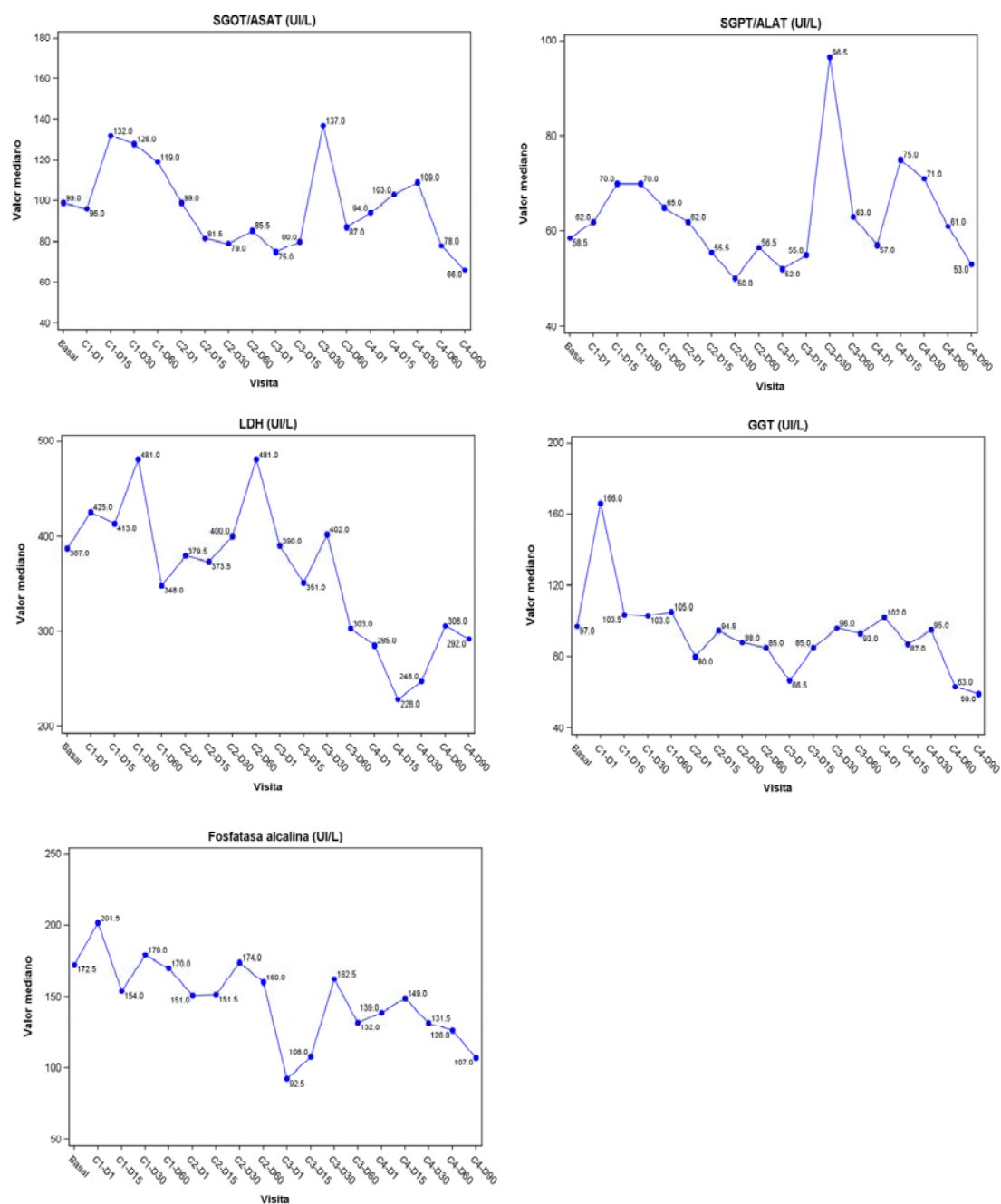
	Ciclo 1 (N=20)	Ciclo 2 (N=13)	Ciclo 3 (N=7)	Ciclo 4 (N=6)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>				
N	19 (Sin dato: 1)	12 (Sin dato: 1)	7	6
Mean (SD)	13.54 (1.60)	12.82 (1.97)	12.21 (1.92)	12.32 (1.81)
Median [Q1-Q3]	13.5 [12.80-14.60]	13.05 [11.55-13.95]	12.4 [10.4-13.9]	12.55 [10.4-13.7]
Min - Max	10.5 - 17.8	9.7 - 16.2	9.5 - 14.5	10.3 - 14.4
Shapiro Wilk	0.3157	0.9105	0.5452	0.1937
<b>Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>				
N	19 (Sin dato: 1)	12 (Sin dato: 1)	7	6
Mean (SD)	142.36 (65.67)	152.19 (68.76)	121.84 (70.43)	134.25 (94.44)
Median [Q1-Q3]	114.0 [98.0-176.0]	121.75 [102.0-208.5]	101.0 [82.6-143]	101.0 [83.5-127]
Min - Max	68 - 318	93 - 270	65 - 272	70 - 323
Shapiro Wilk	0.0022	0.0033	0.0117	0.0044
<b>Leucocitos (10<sup>9</sup>/L)</b>				
N	19 (Sin dato: 1)	12 (Sin dato: 1)	7	6
Mean (SD)	5.58 (1.45)	5.47 (1.79)	4.46 (1.35)	4.91 (1.12)
Median [Q1-Q3]	5.19 [4.7-6.7]	5.48 [3.73-6.09]	4.40 [3.1-5.6]	4.47 [4.2-5.5]
Min - Max	2.5 - 8.3	3.3 - 9.05	2.9 - 6.7	3.9 - 6.9
Shapiro Wilk	0.9356	0.2203	0.7390	0.1835
<b>Neutrófilos (10<sup>9</sup>/L)</b>				
N	18 (Sin dato: 2)	12 (Sin dato: 1)	6 (Sin dato: 1)	6
Mean (SD)	3.62 (0.93)	3.19 (1.25)	2.19 (0.77)	2.43 (0.64)
Median [Q1-Q3]	3.53 [3.17-3.95]	3.04 [2.22-4.12]	2.15 [1.42-3.03]	2.22 [1.97-2.87]
Min - Max	1.82 - 5.94	1.52 - 5.46	1.29 - 3.10	1.8 - 3.51
Shapiro Wilk	0.4353	0.5657	0.3729	0.3909

**Figura 14.4.1.** Evolución de los parámetros hematológicos durante el estudio

**Tabla 14.4.5.** Niveles bioquímicos al inicio de cada ciclo

	Ciclo 1 (N=20)	Ciclo 2 (N=13)	Ciclo 3 (N=7)	Ciclo 4 (N=6)
<b>SGOT/ASAT (UI/L)</b>				
N	18 (Sin dato: 2)	13	7	6
Mean (SD)	147.67 (111.64)	108.54 (68.27)	113.57 (118.09)	112.00 (68.06)
Median [Q1-Q3]	129.0 [74.0-159.0]	99.0 [57.0-152.0]	75.0 [58.0-99.0]	98.5 [77.0-127.0]
Min - Max	41.0 - 515.0	25.0 - 239.0	34.0 - 377.0	35.0 - 236.0
Shapiro Wilk	0.0005	0.3037	0.0006	0.3518
<b>SGPT/ALAT (UI/L)</b>				
N	18 (Sin dato: 2)	13	7	6
Mean (SD)	95.50 (61.43)	85.23 (61.44)	83.43 (50.75)	60.65 (32.02)
Median [Q1-Q3]	70.0 [47.0-156.0]	62.0 [38.0-114.0]	52.0 [47.0-130.0]	61.0 [55.0-75.0]
Min - Max	31.00 - 226.00	16.00 - 230.00	47.00 - 175.00	6.90 - 105.00
Shapiro Wilk	0.0067	0.1635	0.0289	0.6549
<b>LDH (UI/L)</b>				
N	15 (Sin dato: 5)	12 (Sin dato: 1)	5 (Sin dato: 2)	6
Mean (SD)	399.47 (111.85)	413.17 (211.72)	332.00 (126.08)	364.67 (245.33)
Median [Q1-Q3]	422.0 [329.0-473.0]	379.5 [257.5-477.5]	390.0 [227.0-420.0]	267.5 [188.0-465.0]
Min - Max	191.00 - 625.00	161.00 - 844.00	169.00 - 454.00	181.00 - 819.00
Shapiro Wilk	0.9611	0.1088	0.2914	0.0604
<b>GGT (UI/L)</b>				
N	18 (Sin dato: 2)	13	6 (Sin dato: 1)	6
Mean (SD)	158.94 (136.27)	102.08 (50.52)	64.50 (17.11)	87.17 (24.67)
Median [Q1-Q3]	107.0 [77.0-199.0]	80.0 [68.0-112.0]	66.5 [66.0-74.0]	94.5 [62.0-106.0]
Min - Max	18.00 - 567.00	52.00 - 197.00	32.00 - 82.00	53.00 - 113.00
Shapiro Wilk	0.0048	0.0121	0.0759	0.3584
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>				
N	18 (Sin dato: 2)	13	6 (Sin dato: 1)	6
Mean (SD)	198.33 (149.00)	207.08 (188.97)	119.33 (80.94)	164.67 (108.40)
Median [Q1-Q3]	179.0 [85.0-229.0]	151.0 [100.0-253.0]	92.5 [64.0-144.0]	142.5 [73.0-197.0]
Min - Max	57.00 - 689.00	49.00 - 767.00	55.00 - 268.00	70.00 - 363.00
Shapiro Wilk	0.0008	0.0009	0.0918	0.1652



**Figura 14.4.2.** Evolución de los parámetros bioquímicos durante el estudio

**Tabla 14.4.6.** Niveles de transaminasas al inicio de cada ciclo

	N	Missing	Mean (SD)	Mean CI 95%	Median [Q1 , Q3]	Min , Max	Shapiro-Wilk
<b>SGOT/ASAT(UI/L)</b>							
Basal	20	1	104.25 (70.34)	71.33 , 137.17	99.00 [53.00 , 121.50]	21.00 , 316.00	0.0090
C1-D1	12	2	154.50 (134.11)	69.29 , 239.71	96.00 [73.50 , 208.50]	48.00 , 515.00	0.0021
C1-D15	20	0	152.45 (150.64)	81.95 , 222.95	132.00 [72.00 , 161.50]	28.00 , 720.00	<.0001
C1-D30	19	0	191.74 (178.78)	105.57 , 277.90	128.00 [80.00 , 256.00]	34.00 , 568.00	0.0003
C1-D60	19	0	128.16 (83.81)	87.76 , 168.55	119.00 [50.00 , 177.00]	23.00 , 327.00	0.2359
C2-D1	13	0	108.54 (68.27)	67.29 , 149.79	99.00 [57.00 , 152.00]	25.00 , 239.00	0.3037
C2-D15	12	0	104.92 (70.93)	59.85 , 149.98	81.50 [52.50 , 141.50]	35.00 , 245.00	0.0303
C2-D30	13	0	109.00 (82.93)	58.89 , 159.11	79.00 [57.00 , 139.00]	24.00 , 279.00	0.0226
C2-D60	12	1	115.25 (83.82)	61.99 , 168.51	85.50 [55.00 , 180.50]	27.00 , 297.00	0.1100
C3-D1	7	0	113.57 (118.09)	4.35 , 222.79	75.00 [58.00 , 99.00]	34.00 , 377.00	0.0006
C3-D15	7	0	123.86 (98.06)	33.16 , 214.55	80.00 [60.00 , 185.00]	32.00 , 312.00	0.1592
C3-D30	6	0	171.67 (131.19)	34.00 , 309.34	137.00 [84.00 , 187.00]	63.00 , 422.00	0.0735
C3-D60	7	0	101.57 (86.16)	21.88 , 181.26	87.00 [41.00 , 110.00]	24.00 , 285.00	0.0243
C4-D1	5	0	113.80 (75.93)	19.52 , 208.08	94.00 [77.00 , 127.00]	35.00 , 236.00	0.5297
C4-D15	5	0	133.80 (113.91)	-7.64 , 275.24	103.00 [96.00 , 108.00]	32.00 , 330.00	0.0531
C4-D30	6	0	105.17 (47.55)	55.27 , 155.07	109.00 [77.00 , 149.00]	33.00 , 154.00	0.4939
C4-D60	5	0	107.00 (79.98)	7.69 , 206.31	78.00 [50.00 , 132.00]	40.00 , 235.00	0.2757
C4-D90	4	0	70.00 (31.75)	19.48 , 120.52	66.00 [48.00 , 92.00]	36.00 , 112.00	0.8566
<b>SGPT/ALAT(UI/L)</b>							
Basal	21	0	77.52 (53.08)	53.36 , 101.69	58.50 [38.00 , 125.00]	18.00 , 189.00	0.0072
C1-D1	12	2	89.42 (59.74)	51.46 , 127.37	62.00 [44.00 , 145.50]	31.00 , 199.00	0.0213
C1-D15	20	0	94.80 (80.96)	56.91 , 132.69	70.00 [45.50 , 107.00]	24.00 , 372.00	<.0001
C1-D30	19	0	117.42 (123.37)	57.96 , 176.88	70.00 [34.00 , 163.00]	21.00 , 521.00	0.0001
C1-D60	19	0	74.95 (49.33)	51.17 , 98.72	65.00 [31.00 , 97.00]	27.00 , 219.00	0.0073
C2-D1	13	0	85.23 (61.44)	48.10 , 122.36	62.00 [38.00 , 114.00]	16.00 , 230.00	0.1635
C2-D15	12	0	76.67 (66.92)	34.15 , 119.19	55.50 [48.00 , 75.00]	22.00 , 264.00	0.0007
C2-D30	13	0	66.00 (39.31)	42.24 , 89.76	50.00 [41.00 , 88.00]	15.00 , 140.00	0.1849
C2-D60	12	1	66.75 (38.19)	42.48 , 91.02	56.50 [40.00 , 83.00]	26.00 , 143.00	0.0295
C3-D1	7	0	83.43 (50.75)	36.49 , 130.37	52.00 [47.00 , 130.00]	47.00 , 175.00	0.0289
C3-D15	7	0	111.57 (95.67)	23.09 , 200.05	55.00 [46.00 , 195.00]	41.00 , 290.00	0.0277
C3-D30	6	0	139.00 (102.47)	31.46 , 246.54	96.50 [60.00 , 224.00]	54.00 , 303.00	0.1436
C3-D60	7	0	73.86 (40.04)	36.83 , 110.88	63.00 [44.00 , 98.00]	39.00 , 153.00	0.1017
C4-D1	5	0	57.78 (34.92)	14.42 , 101.14	57.00 [55.00 , 65.00]	6.90 , 105.00	0.6450
C4-D15	5	0	96.20 (43.88)	41.72 , 150.68	75.00 [62.00 , 132.00]	58.00 , 154.00	0.1813
C4-D30	6	0	90.67 (58.50)	29.27 , 152.06	71.00 [58.00 , 93.00]	46.00 , 205.00	0.0233
C4-D60	5	0	71.60 (24.21)	41.53 , 101.67	61.00 [54.00 , 94.00]	48.00 , 101.00	0.2242

	N	Missing	Mean (SD)	Mean CI 95%	Median [Q1 , Q3]	Min , Max	Shapiro-Wilk
C4-D90	4	0	77.00 (63.12)	-23.44 , 177.44	53.00 [38.50 , 115.50]	32.00 , 170.00	0.0941

## 15. REFERENCIAS

1. Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, Block J, Ramming KP, Weiner JM, Bateman JR, Chlebowski JS. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in north american patients. *Cancer* 1984; 53:2701-2706.
2. Attali P, Prod'homme S, Pelletier G, Papoz, Ink O, Buffet C, Etienne JP. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; 59:2108-2111.
3. Sangro B et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single european institution. *Surgery* 1998; 124:757-783.
4. Pang RWC, Poon RTP. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:30-44.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
6. Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S232-41.
7. Sarobe P, Feijoo E, Alfaro C, Mazzolini G, Melero I. MAGE antigens: therapeutic targets in hepatocellular carcinoma? *J Hepatol.* 2004;40:155-8.
8. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol.* 2002 Jul;3(7):611-8.
9. Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B, Pavlov D, Bulanhagui C, Bozon VA, Gomez-Navarro J, Ribas A. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1;27(7):1075-81.
10. Ndhlovu LC, Takeda I, Sugamura K, Ishii N. Expanding role of T-cell costimulators in regulatory T-cell function: recent advances in accessory molecules expressed on both regulatory and nonregulatory T cells. *Crit Rev Immunol.* 2004;24(4):251-66.
11. Sansom DM, Walker LS. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol Rev.* 2006 Aug;212:131-48.

12. Cabrera R, Tu Z, Xu Y, et al. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2004 Nov;40(5):1062-71.
13. Yang XH, Yamagiwa S, Ichida T, et al. Increase of CD4+CD25+ regulatory T-cells in the liver of patients with Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2006 Aug;45(2):254-62.
14. Yang, James C. MD, "Tumor regression in patients with metastatic renal cancer treated with a monoclonal antibody to CTLA4 (MDX-010)". *Developmental Therapeutics: Immunotherapy (Scientific Program)*, 2005 ASCO Annual Meeting.
15. Bookman MA, Kloth DD, Koror PE, et.al. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Surg* 1997;8611, -614.
16. Liberman, P. The use antihistamines in the prevention and treatment of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *J Allergy Clin Immunology*, 1990; 86 (4II Supp): 684-686.
17. Timoney JP, Eagan MM, Sklarin NT. Establishing Clinical Guidelines for the Management of Acute Hypersensitivity Reactions Secondary to the Administration of Chemotherapy / Biologic Therapy. *Journal of Nursing Care Quality* 2003; 18 (1):80–86.
18. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274-83.

## **16. APÉNDICES**

### **16.1 Información del estudio**

#### **16.1.1 Protocolo y enmiendas al protocolo**

Se facilita por separado.

#### **16.1.2 Cuaderno de recogida de datos**

Se facilita por separado.

#### **16.1.3 Lista de CEICs, hoja de información al paciente y consentimiento informado**

Se facilita por separado. (Anexo I del protocolo)

CEIC de Navarra (Navarra)

CEIC Reina Sofía (Córdoba)

CEIC 12 de Octubre (Madrid)

CEIC del Hospital Vall de Hebrón (Barcelona)\*

CEIC Gregorio Marañón (Madrid)\*

\*Los centros correspondientes a estos CEIC no incluyeron pacientes en el ensayo

**16.1.4 Listado de investigadores**

<b>Centro//Provincia</b>	<b>Investigador</b>	<b>Colaboradores:</b>
Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona).	Jesús Prieto Valtueña. Departamento de Medicina Interna.	Bruno Sangro. Departamento de Medicina Interna.
		Ignacio Melero. Departamento de Medicina Interna.
		Mercedes Iñarrairaegui. Departamento de Medicina Interna.
		José Luis Pérez-Gracia. Departamento de Oncología.
		Juan José Lasarte. Hepatología y Terapia génica CIMA.
		Pablo Sarobe. Hepatologi y Terapia génica CIMA.
		José I. Riezu-Boj. Hepatología y Terapia génica CIMA.
		Esther Larrea. Hepatología y Terapia génica CIMA.
		Carlos Alfaro. Hepatología y Terapia Génica. CIMA.
		Alvaro González. Departamento de Análisis Clínicos.
Hospital Vall de Hebrón (Barcelona)*	Juan I. Esteban. Departamento de Medicina Interna.	
Hospital Reina Sofía (Córdoba)	Manuel de la Mata García. Departamento de Digestivo.	
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)*	Rafael Bañares. Departamento de Digestivo	
Hospital 12 de Octubre (Madrid)	Carlos Gómez. Departamento de Oncología.	

\* No incluyeron pacientes en el ensayo

**16.1.5 Firmas del investigador coordinador y del promotor**

Se facilita por separado.

**16.1.6 Metodología estadística (Plan de análisis e Informe estadístico)**

Se facilitan por separado.

**16.1.7 Análisis farmagenómico y farmacocinético**

**16.2 Listados de datos de los pacientes****16.2.1 Pacientes retirados de forma prematura****Listado 16.2.1.1. Pacientes retirados de forma prematura**

<b>Nº Paciente</b>	<b>Ciclo de retirada</b>	<b>Causa retirada</b>	<b>Otros, descripción</b>
01-001	Ciclo 2	Progresión de la enfermedad	
01-004	Ciclo 2	Progresión de la enfermedad	
01-005	Ciclo 1	Retirada voluntaria	
01-011	Ciclo 2	Progresión de la enfermedad	
01-012	Ciclo 1	Progresión de la enfermedad	
01-019	Selección	Fallo de selección	
02-003	Ciclo 1	Otros	Empeoramiento del estado general neutropenia + fracaso renal agudo
02-006	Ciclo 3	Progresión de la enfermedad	
02-007	Ciclo 2	Otros	Retraso acumulado de 6 semanas fractura cadera izquierda
02-008	Ciclo 1	Otros	Deterioro clínico por insuficiencia hepática
02-013	Ciclo 2	Otros	Exitus
02-014	Ciclo 1	Progresión de la enfermedad	
03-015	Ciclo 2	Progresión de la enfermedad	
03-016	Ciclo 1	Progresión de la enfermedad	
03-017	Ciclo 1	Toxicidad inaceptable	



## **16.2.2 Pacientes excluidos del análisis de eficacia**

### **Listado 16.2.2.1. Pacientes no evaluables para eficacia**

01-005: Retirada voluntaria.

02-008: Abandono por deterioro clínico por insuficiencia hepática.

03-016: Éxito temprano por progresión de la enfermedad.

**16.2.3 Datos demográficos****Listado 16.2.3.1.** Listado de características anómalas halladas

Paciente	Anomalías
10004	ASTENIA LIGERA NAUSEAS ESPORADICAS DOLOR A LA PALPACION DE HIPOCONDRIO
10010	AC ARRITMICA RESTO NORMAL
10011	ERITEMA PALMAR HEPATOMEGALIA ASTENIA DESCOMPENSACION ASCITICO EDEMATOSA SUBICTERICIA CONJUNTIVAL
10012	HEPATOMEGALIA SOPLO SISTOLICO PANFOCAL MINIMO CREPITANTE EN BASE DCHA
10019	HEPATOMEGALIA
10020	PSORIASIS HEPATOMEGALIA
20003	EDEMAS EN PIERNAS ASCITIS MODERADA
20006	VITILIGO EN MANOS Y PERIORAL
20008	TRANSTORNO CUTANEO (POST. PANICULITIS) EN PIERNA IZQUIERDA DE 3 CM
30016	ICTERICIA DISTENSION ABDOMINAL EDEMAS DISTALES
30017	DISTENSION ABDOMINAL POR ASCITIS LEVE

**Listado 16.2.3.2.** Comorbilidades presentadas por los pacientes- (Anexo 1 Informe estadístico)**Listado 16.2.3.3.** Características para el cálculo del estadio BCLC (Anexo 2 del Informe estadístico)

#### **16.2.4 Datos de eficacia por paciente**

**Listado 16.2.4.1** Datos de eficacia para cada paciente (Anexo 3 Informe estadístico)

#### **16.2.5 Datos de seguridad por paciente**

**Listado 16.2.5.1.-** Acontecimientos adversos por paciente (Anexo 7 del informe estadístico).

**Listado 16.2.5.2.-** Acontecimientos adversos de grado 3-4 por paciente (Anexo 4 del informe estadístico).

**Listado 16.2.5.3-** Acontecimientos adversos relacionados por paciente (Anexo 6 del informe estadístico).

**Listado 16.2.5.4 -** Acontecimientos adversos graves por paciente (Anexo 5 del informe estadístico).

**Listado 16.2.5.5 -** Listados con los datos de laboratorio por paciente (Anexo 8 del informe estadístico).