



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

Grupo Español de Cáncer de Pulmón

Estudio de pemetrexed y cisplatino como tratamiento de primera línea en
pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado: ensayo
farmacogenómico en fase IIA (PHALCIS)

Resumen Informe final

15 de Junio de 2020



1. IDENTIFICADOR DEL ESTUDIO

TÍTULO: Estudio de pemetrexed y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado: ensayo farmacogenómico en fase IIA (PHALCIS)

Study of pemetrexed disodium plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-squamous cell lung cancer: a phase IIA pharmacogenomic trial

EudraCT: 2009-011327-31

Códgo del promotor: GECP0901PHALCIS

Fecha inicio y fin del estudio: 28/01/2010 al 26/02/2014

DATOS DEL PROMOTOR

Promotor: Grupo Español de Cáncer de Pulmón

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

Contacto: secretaria@gecp.org

País: España

Tipo de promotor: No comercial

2. RESUMEN DEL ESTUDIO

Estudio fase IIA con pemetrexed y cisplatino como primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM en estadio avanzado no escamoso.

Se espera que estos pacientes experimenten un aumento significativo de la supervivencia global. Asimismo se intentará identificar un subgrupo significativo de pacientes, mediante la cuantificación del mRNA del gen BRCA1, que podría ir más allá de las expectativas clínicas.

Adicionalmente se evaluarán los genes TS, RAP80.

3. ABREVIACIONES Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

EE	Enfermedad Estable
EP	Enfermedad Progresiva
IC	Intervalo de Confianza
LSN	Límite superior de normalidad
RC	Respuesta Completa



RP	Respuesta Parcial
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
TRG	Tasa de respuesta global

4. CENTROS

Han participado 14 centros en España

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1 Objetivo primario

- Valorar la eficacia de la combinación de cisplatino y pemetrexed, estimada mediante la tasa de respuesta global objetiva (TRG), como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado no-escamoso. Para estimar la tasa de respuesta ajustada según los diferentes niveles de expresión génica estudiados (BRCA1, RAP80 y TS), se utilizará un modelo descriptivo de regresión logística.

5.2 Objetivos secundarios

- Evaluar la supervivencia global.
- Evaluar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.
 - Validar el uso de un modelo basado en determinaciones farmacogenómicas para predecir respuesta tumoral, tiempo a la progresión y supervivencia obtenidos con la combinación de cisplatino y pemetrexed como tratamiento de primera línea del CPNM avanzado. Se realizarán las siguientes determinaciones:
 - Niveles de expresión del ARNm de BRCA1 determinado mediante qRT-PCR en tejido tumoral en parafina (previo al tratamiento).
 - expresión RAP80.
 - expresión TS.
- Valorar el perfil de toxicidad de la combinación de cisplatino y pemetrexed y su relación con varios parámetros farmacogenómicos.
- Validar métodos menos invasivos para recogida de muestras, usando sangre y biopsias fijadas, para evaluar factores farmacogenómicos útiles, predictivos de respuesta al tratamiento quimioterápico con cisplatino y pemetrexed.

6. PLAN DE INVESTIGACIÓN

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO-DESCRIPCIÓN

Es un estudio de eficacia, abierto, no randomizado y no controlado.

El número de pacientes se calculó según el procedimiento descrito en el apartado de cálculo del tamaño de la muestra. En este estudio se incluirán 90 pacientes.

El período de reclutamiento comenzará tras la obtención de las aprobaciones pertinentes. Se prevé un período de inclusión de un año y dos años de seguimiento.

6.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

6.2.1 Criterios de Inclusión

Los pacientes serán elegibles para ser incluidos en el estudio únicamente si cumplen la totalidad de los criterios de inclusión que se detallan a continuación:

- Diagnóstico histológico o citológico de CPNM, con histología no escamosa, no susceptible de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia. Esta población incluye pacientes con enfermedad en estadios avanzados, concretamente, estadio IIIB (con derrame pleural o pericárdico) o estadio IV. En pacientes que previamente hayan sido resecados completamente, se requerirá documentar histológica o citológicamente la recurrencia.
- Muestra de tejido disponible para el análisis genómico. Si no se dispone de tejido del diagnóstico, el paciente deberá consentir la realización de una nueva biopsia. Si el paciente ha recibido radioterapia, la muestra de tejido para el análisis genómico debe ser obtenida fuera del campo irradiado.
- Al menos 1 lesión medible no irradiada, que cumpla los Criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (criterios RECIST).
- Categoría funcional ECOG de 0 a 1.
- No haber recibido previamente quimioterapia sistémica ni tratamiento con terapias biológicas o dirigidas para ningún tipo de cáncer.
- Se permite el tratamiento radioterápico previo siempre y cuando haya finalizado, al menos, 1 semana antes de la entrada en el estudio. Se permite como máximo una radiación < 25% de la médula ósea.
- Pacientes de ambos sexos y de edad ≥ 18 años .
- Ninguna enfermedad neoplásica previa o concomitante en los últimos 5 años, excepto carcinoma in situ de cérvix tratado quirúrgicamente o cáncer cutáneo (basocelular o escamoso).
- Ninguna otra enfermedad o alteración psiquiátrica seria a juicio del investigador.
- Haber firmado el consentimiento informado.



- Las mujeres en edad fértil incluidas en el estudio deberán tener una prueba de embarazo negativa en los 3 días previos al inicio del estudio. Tanto hombres como mujeres bajo esta condición deberán tomar medidas anticonceptivas durante el estudio y en los 3 meses siguientes a la última dosis del medicamento en estudio.
- Analítica en las 2 semanas previas a la inclusión:
 1. Recuento absoluto de neutrófilos ANC > 1500 / μ l.
 2. Plaquetas > 100,000 μ l.
 3. Bilirrubina total < 1.5 mg/dl.
 4. Aclaramiento de creatinina \geq 45 ml/minuto.
 5. SGOT/SGPT \leq 3 x LSN excepto en presencia de metástasis hepáticas conocidas, en cuyo caso podrían superar 5 x LSN.

6.2.2 Criterios de Exclusión

Se excluirá del estudio a cualquier paciente que reúna alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes con CPNM de histología escamosa.
- Tratamiento en los últimos 30 días con un fármaco en investigación.
- Administración simultánea de cualquier otro tratamiento antineoplásico.
- Imposibilidad de cumplir con los procedimientos del protocolo o los procedimientos del estudio.
- Infección activa que requiera tratamiento con antibióticos IV, antifúngicos o antivirales, que en opinión del investigador pudiera comprometer la capacidad del paciente de tolerar el tratamiento.
- Metástasis en SNC no tratadas o documentadas sintomáticamente (excepto si han sido adecuadamente tratadas y permanecen estables durante al menos 2 semanas).
- Cirugía mayor en las dos semanas previas a la inclusión en el estudio o existencia concomitante de cualquier otro trastorno sistémico serio que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del paciente o su capacidad de completar el estudio.
- Infarto de miocardio en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, cualquier arritmia no controlada, angina sintomática, isquemia activa o fallo cardíaco no controlado con medicación.
- Neuropatía periférica \geq 1según los CTCAE.
- Contraindicación para el uso de corticosteroides.
- Imposibilidad o negativa a tomar suplementos de ácido fólico o vitamina B12.
- Negativa a dejar de tomar suplementos herbales mientras el paciente está dentro del estudio.
- Presencia de colecciones de fluidos, clínicamente significativas, en el tercer espacio (como, por ejemplo, ascitis o derrames pleurales) que no puedan controlarse con drenaje u otros procedimientos previamente a la inclusión en el estudio, ya que la distribución de pemetrexed en el tercer espacio no es del todo conocida.
- Haber recibido recientemente (en los 30 días previos a la inclusión) o de manera concurrente la vacuna contra la fiebre amarilla.
- Presentar alergia/reacción de hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes del tratamiento del estudio.



- Incapacidad para interrumpir la administración de aspirina en una dosis > 1300 mg/día u otros AINE, al menos 2 días antes, el día de la administración, y 2 después de la dosis de pemetrexed (5 días en el caso de fármacos de acción prolongada, como el piroxicam).
- Pacientes de sexo femenino embarazadas o en período de lactancia.

6.2.3 Criterios de retirada de los pacientes del estudio

Los pacientes continuarán el tratamiento del estudio hasta:

- Completar un máximo de 6 ciclos o hasta progresión de la enfermedad
- Aparición de toxicidad inaceptable
- Rechazo por parte del paciente
- Retraso de la administración del tratamiento > 3 semanas

6.3 TRATAMIENTOS

6.3.1 Tratamientos administrados

- Pemetrexed 500 mg/m² IV en infusión de 10 minutos, el día 1 de cada ciclo. Los ciclos tendrán una duración de 21 días.
- Cisplatino la dosis recomendada son 75 mg/m² en infusión IV durante 2 horas. Se administrará, aproximadamente 30 minutos después del pemetrexed, el día 1 de cada ciclo.

6.3.2 Cumplimiento del tratamiento

En el ensayo clínico los pacientes deben realizar 6 ciclos de quimioterapia. Se analizarán los ciclos recibidos por cada paciente para saber el % de cumplimiento de los pacientes.

6.4 VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Criterio principal de valoración de la eficacia

Tasa de respuesta global objetiva (TRG) estimada mediante la valoración de la eficacia de la combinación de cisplatino y pemetrexed.

6.5 GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS

Este informe se ha realizado conforme las guías de BPC, las PNT's del promotor y la normativa legal vigente.



6.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS POR PROTOCOLO Y TAMAÑO MUESTRAL

6.6.1 Plan estadístico y de análisis

Se diseñará un cuaderno de recogida de datos específico para este estudio, que incluirá parámetros demográficos, estado basal de la enfermedad, datos de cada ciclo de tratamiento, respuesta al tratamiento y fechas de progresión y/o muerte.

Se realizarán dos análisis estadísticos, uno por intención de tratar donde se analizarán todos los pacientes incluidos en el estudio, y otro que analizará los pacientes, según la respuesta obtenida, que reúnan todos los criterios del protocolo y con muestra biológica del tumor suficiente para realizar técnicas de biología molecular.

Las variables cualitativas se resumirán mediante cálculos de frecuencias absolutas y relativas, expresadas en porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularán las medidas de tendencia central (media, mediana) y la dispersión (desviación estándar, rango).

Para evaluar el objetivo primario del estudio, se calculará la probabilidad de respuesta expresada en % de los pacientes elegibles para el estudio. Para estimar la tasa de respuesta, ajustada según los diferentes niveles de los genes estudiados, se realizará un modelo de regresión logística descriptiva.

Los resultados se presentarán en tablas que reflejen los resultados globales y los obtenidos del subanálisis realizado según los niveles de expresión de los genes BRCA1, RAP80 y TS, con el objetivo de identificar y describir posibles grupos de pacientes con una mayor asociación con los resultados obtenidos con las técnicas de biología molecular.

Respecto a los objetivos secundarios SLP y SG, se realizará el estudio con grupos de pacientes correspondientes a terciles de los genes estudiados, y las curvas de supervivencia se generarán utilizando el método de Kaplan-Meier.

6.6.2 Determinación del tamaño muestral

Este es un estudio fase II en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso, con el objetivo principal de evaluar la eficacia (tasa de respuesta global) de la combinación de pemetrexed/cisplatino. Los objetivos secundarios son la supervivencia y la supervivencia libre de progresión.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado el modelo Ghean, con las siguientes premisas: estudio multicéntrico, no-randomizado con el objetivo primario de estimar la proporción de pacientes que responden a la combinación de pemetrexed/cisplatino, con una eficacia mínima fija del 20%, realizando el estudio en dos fases con un error tipo I del 5%, tipo II del 10% ($1-\beta=90\%$) y una precisión del 5% ($\epsilon=0,05$). En la primera fase se incluirán un total de 11 pacientes y en la segunda fase se aplicará el siguiente algoritmo:



- 1.- parar el estudio por alta eficacia si la respuesta es ≥ 6
- 2.- 1 respuesta aumentará la muestra hasta 60 pacientes
- 3.- 2 respuestas aumentarán la muestra hasta 77 pacientes
- 4.- 3 respuestas aumentarán la muestra hasta 87 pacientes
- 5.- 4 respuestas aumentarán la muestra hasta 90
- 6.- con >4 respuestas se mantendrá el nº de 90 pacientes

Teniendo en cuenta que pretendemos realizar una primera estimación del impacto en la supervivencia de los pacientes según la expresión génica de BRCA1 y RAP80, y que se ha publicado recientemente un trabajo que demuestra que ambos son parámetros con capacidad de predicción de supervivencia, necesitamos incluir un mínimo de 90 pacientes para conseguir el propósito de este estudio (criterio 5) siempre y cuando no se cumpla el primer criterio del algoritmo de decisión. La expresión de TS se determinará en la misma muestra de pacientes para evaluar la tasa de respuesta ajustada según esta variable molecular.

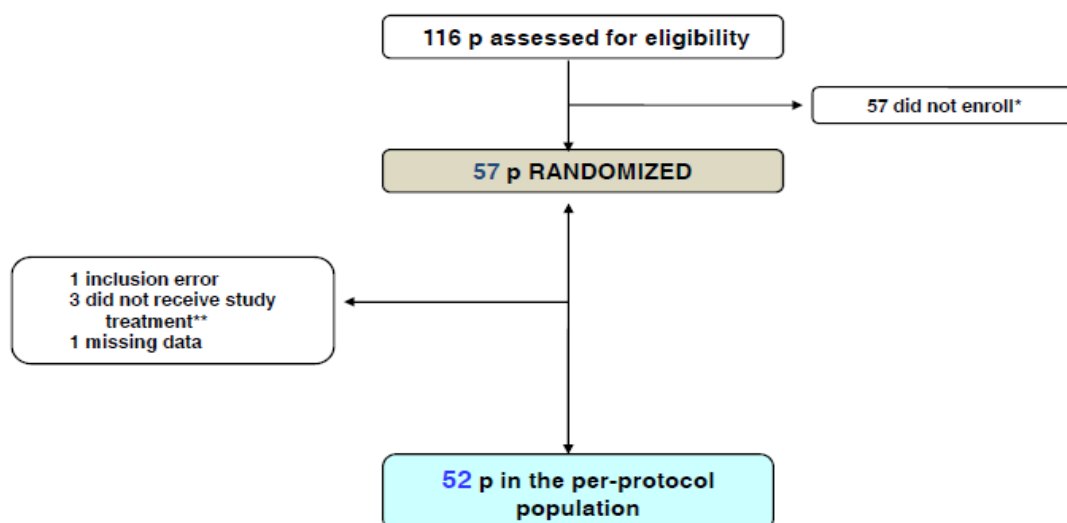
6.7 CAMBIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO O ANÁLISIS PLANEADOS

No ha habido ningún cambio en la realización del ensayo ni en los análisis planeados por protocolo

7. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

7.1 CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS

Flow chart de los pacientes analizados para este ensayo



*Insufficient tumor sample for mRNA expression analysis, patient decision, investigator criteria. **death, investigator's decision, others

7.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

En la tabla 1 se exponen las características clínicas y bioquímicas de los 52 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado analizados para este estudio.

Tabla 1. Características biomédicas en 52 pacientes cáncer de pulmón no escamoso Stadio IV			
Edad (Media, intervalo)		62 (53 - 72)	
Sexo	Hombre	39	75,0%
	Mujer	13	25,0%
Habito tabaquico	Exfumador	31	59,6%
	Fumador	16	30,8%
	Nunca	5	9,6%
ECOG	0	14	26,9%
	1	33	63,5%
	uk	5	9,6%
Histología	Adeno	51	98,1%
	LCC	1	1,9%
Total		52	100,0

7.3 DATOS SOBRE EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Nº Ciclos			
C1	1	1,9%	
C2	7	13,5%	
C3	6	11,5%	
C4	8	15,4%	
C5	4	7,7%	
C6	26	50,0%	
Total	52	100,0	

El 50% de los pacientes incluidos recibieron los 6 ciclos previstos por protocolo

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

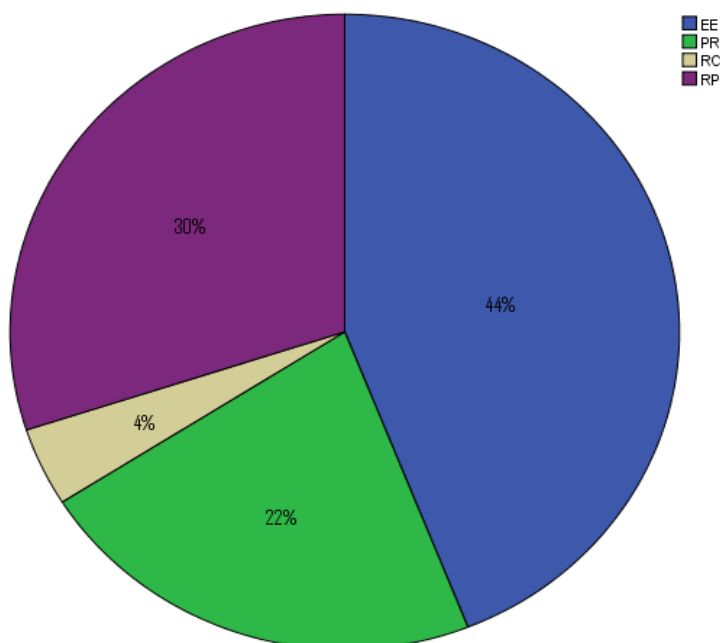
7.4.1 Análisis de Eficacia

Tasa de respuesta (Objetiva) ORR

El porcentaje de pacientes que han experimentado una regresión tumoral desde el comienzo del tratamiento (RC+RP) entre el total de pacientes ORR=34 %

La Tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE)= 78 %

Tasa_Resposta					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EE	22	44,0	44,0	44,0
	PR	11	22,0	22,0	66,0
	RC	2	4,0	4,0	70,0
	RP	15	30,0	30,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	



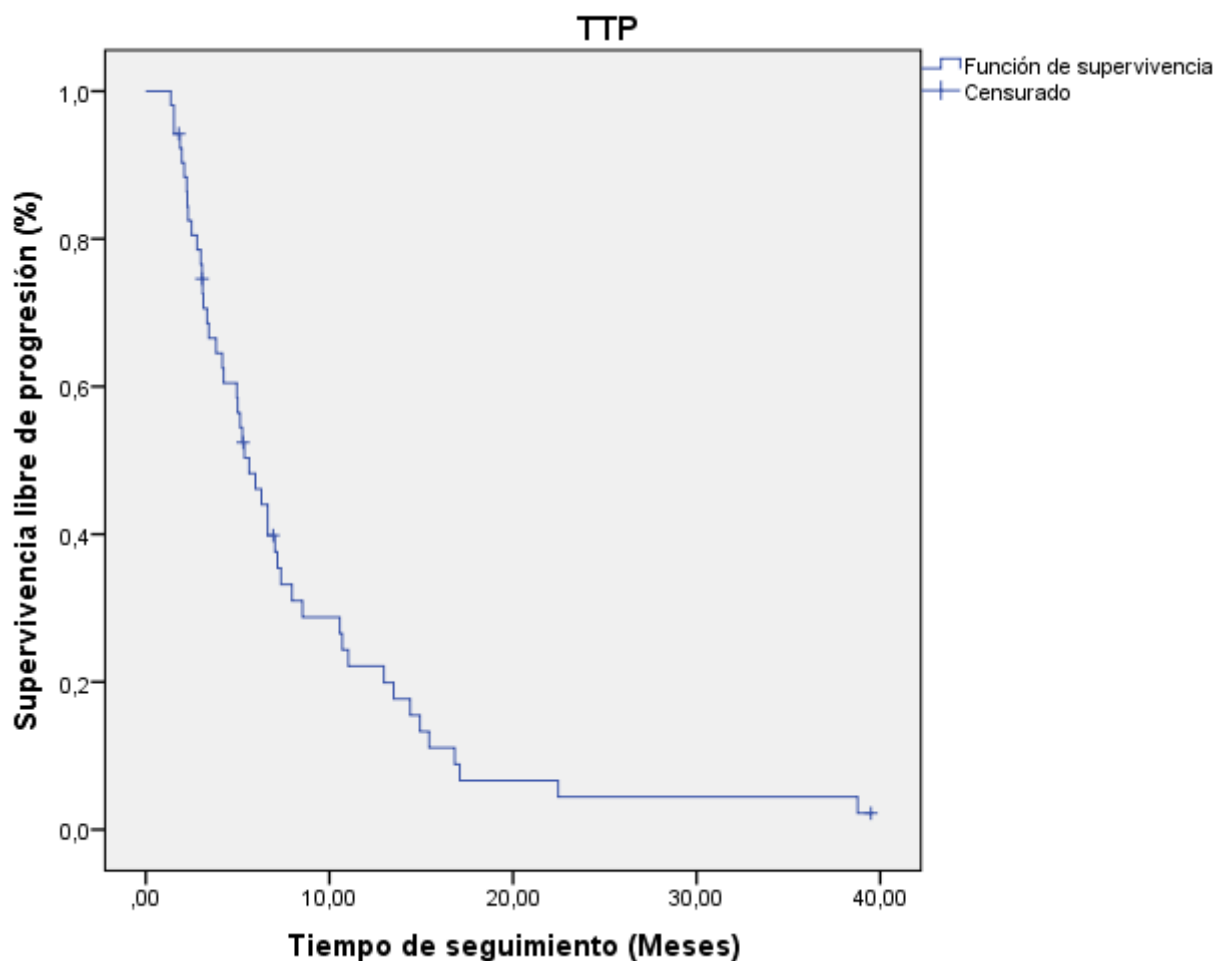
TTP (Tiempo hasta la progresión)

La estimación de la mediana para un paciente tratado desarrolla una progresión de la enfermedad es de 5,63 meses.
TTP = 5,63 IC (4,18 – 7,087)

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
8,359	1,203	6,000	10,717	5,633	,741	4,180	7,087

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



*Todos los cálculos han sido realizados con el paquete estadístico SPSS 22, y mediante la función Kaplan Meier, bajo los supuestos de Normalidad y homocedasticidad.

Supervivencia Global

La estimación de la mediana de la supervivencia global es de 11,27 meses

CI_{95%}(9,14 -13,39).

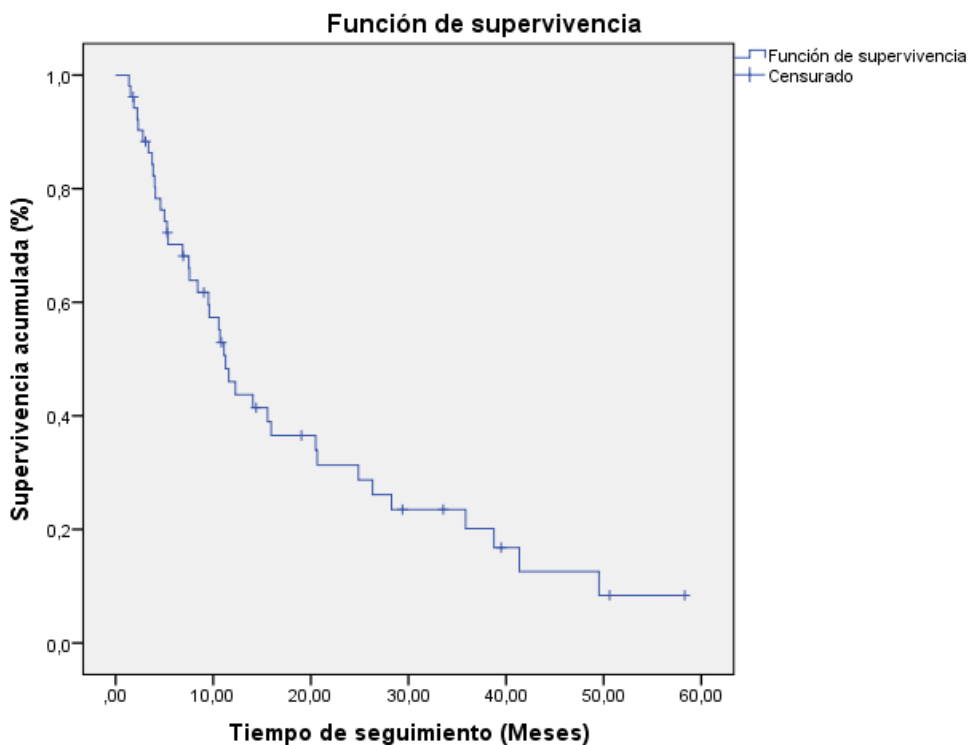
Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
52	39	13	25,0%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
19,070	2,693	13,791	24,348	11,267	1,085	9,141	13,392

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



Análisis de marcadores genéticos

TTP (Tiempo hasta la progresión)

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
BRCA1								
0	7,479	2,408	2,760	12,199	5,270	,932	3,443	7,097
1	8,894	2,566	3,864	13,924	3,430	1,462	,564	6,296
Global	8,173	1,735	4,773	11,574	5,270	1,323	2,678	7,862

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

BRCA1 negativo TTP=5,27 meses IC95% (3,44 – 7,10)

BRCA1 positivo TTP=3,43 meses IC95% (0,56 – 6,30)

Nivel significación p-value = 0,666

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
RAP80								
0	8,952	2,395	4,258	13,645	5,630	1,640	2,416	8,844
1	8,403	3,133	2,262	14,543	3,430	2,002	,000	7,354
Global	8,652	1,853	5,020	12,285	5,370	1,500	2,430	8,310

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

RAP80 negativo TTP=5,63 IC95% (2,42 – 8,84)

RAP80 positivo TTP=3,43 IC95% (0 – 7,35)

Nivel significación = 0,643

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

TS	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95	
			%				%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	9,350	2,990	3,489	15,211	5,630	2,745	,249	11,011
1	7,728	2,943	1,960	13,497	3,330	,377	2,590	4,070
Global	8,530	2,067	4,479	12,581	3,430	,863	1,738	5,122

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

TS negativo TTP=5,63 IC95% (0,25 – 11,01)

TS positivo TTP=3,33 IC95% (2,59 – 4,07)

Nivel significación = 0,705

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

	Media ^a				Mediana			
			Intervalo de confianza de 95				Intervalo de confianza de 95	
			%				%	
				Límite				Límite
BRCA1	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
0	17,926	3,582	10,906	24,946	12,270	2,380	7,605	16,935
1	18,135	5,392	7,566	28,703	8,400	3,845	,864	15,936
Global	18,150	3,336	11,611	24,688	10,570	1,862	6,921	14,219

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Supervivencia global 12,27 meses IC95% (7,60 – 16,93)

Supervivencia global 8,4 meses IC95% (0,86 – 15,94)

Nivel significación p-value =0,832

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

	Media ^a				Mediana			
			Intervalo de confianza de 95				Intervalo de confianza de 95	
			%				%	
RAP80	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
0	21,667	5,340	11,199	32,134	10,570	7,282	,000	24,843
1	14,831	3,587	7,799	21,862	9,600	2,456	4,787	14,413
Global	18,730	3,460	11,949	25,511	10,570	2,400	5,865	15,275

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Supervivencia global 10,57meses IC95% (0,00 – 24,84)

Supervivencia global 9,6meses IC 95% (4,79 – 14,41)

Nivel significación p-value =0,501

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

TS	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	17,993	4,005	10,142	25,843	12,270	5,170	2,136	22,404
1	18,648	5,929	7,028	30,268	8,400	4,044	,473	16,327
Global	18,541	3,669	11,349	25,732	11,270	3,020	5,351	17,189

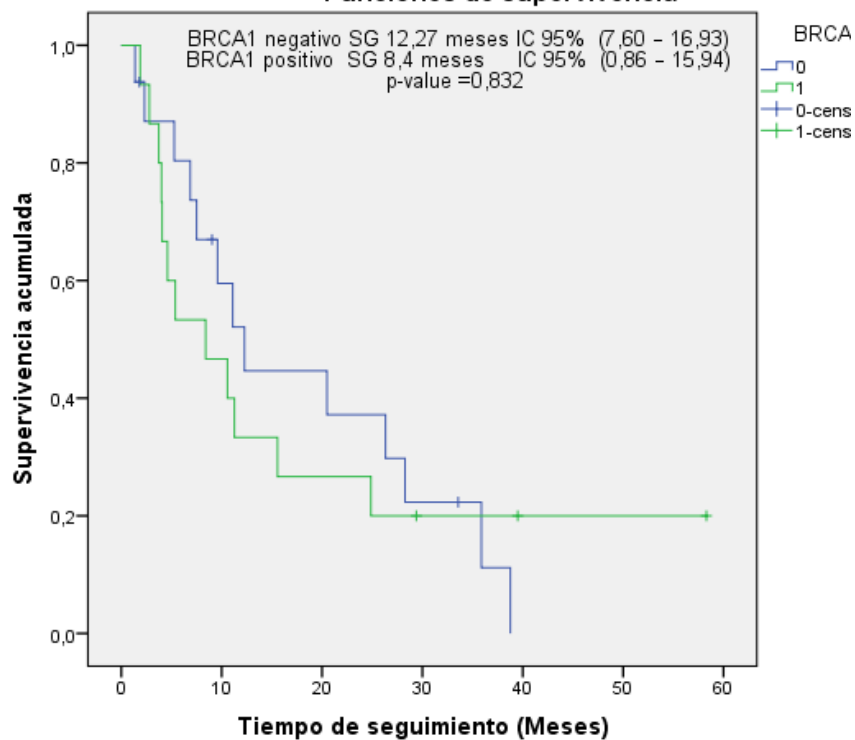
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Supervivencia global 12,27 meses IC95% (2,14 – 22,40)

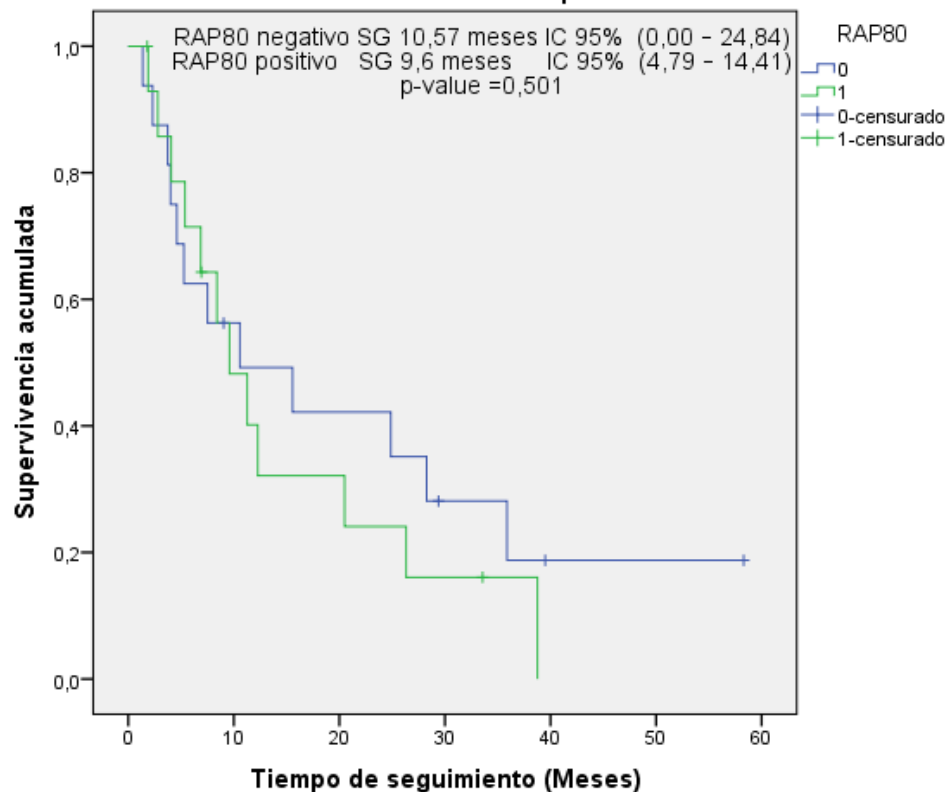
Supervivencia global 8,4 meses IC 95% (0,47 – 16,33)

Nivel significación p-value =0,884

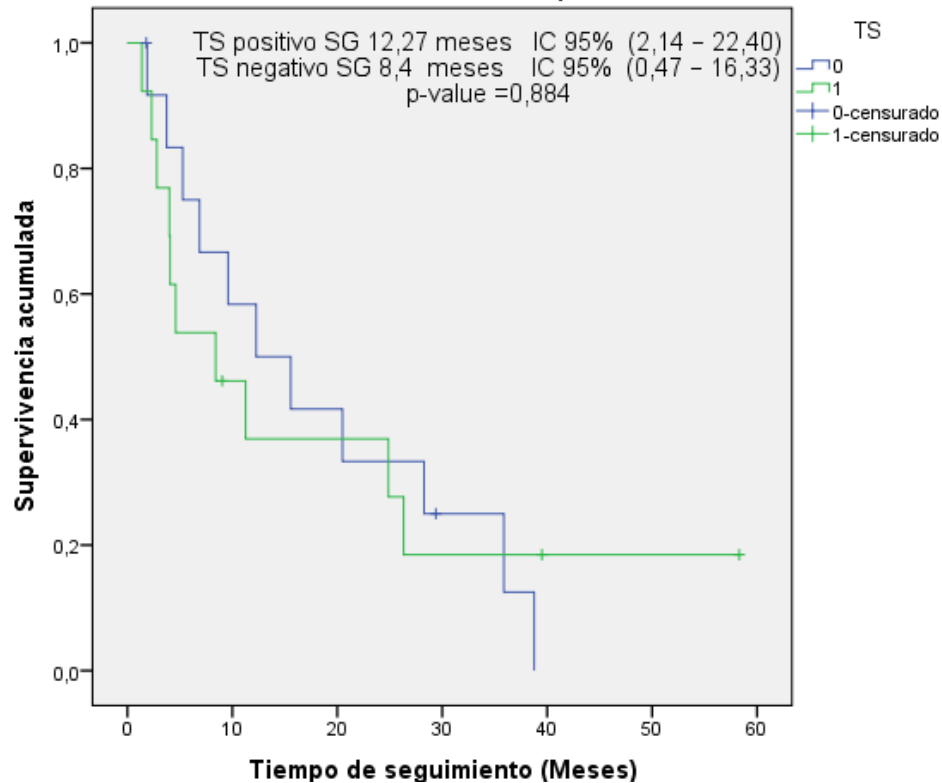
Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



***errata:** en esta gráfica TS positivo y TS negativo están invertidos

7.4.2 Conclusiones sobre Eficacia

La combinación de pemetrexed y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso estadio IV consigue un tasa de respuestas del 34% (respuesta completa en el 4.0% y respuesta parcial en el 30%), y una tasa de control de la enfermedad de 78%. La mediana en la supervivencia libre de progresión fue de 5.63 meses, y de 11.27 meses en la supervivencia global.

No se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global de acuerdo a la mayor o menor expresión de los genes BRCA1, RAP80 o TS. Supervivencia libre de progresión: BRCA1 bajo 5.27 meses versus alto 3.43 meses, $p=0.666$; RAP80 bajo 5.63 meses versus alto 3.43 meses, $p=0.643$; TS bajo 5.63 meses versus alto 3.33 meses, $p=0.705$.

Supervivencia global: BRCA1 bajo 12.27 meses versus alto 8.4 meses, $p=0.832$; RAP80 bajo 10.57 meses versus alto 9.6 meses, $p=0.501$; TS bajo 12.27 versus alto 8.4 meses, $p=0.884$

8. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

8.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

8.1.1 Resumen de los Acontecimientos adversos

El análisis de los Acontecimientos adversos del estudio se ha realizado en dos bloques: Hematológicos y no Hematológicos.

A destacar en los acontecimientos adversos hematológicos 5 neutropenias grado 3. El mayor número de acontecimientos adversos hematológicos son los referidos a las Anemias (Hemoglobina).

En cuanto a los acontecimientos adversos no hematológicos los más destacables son la fatiga y las náuseas y los vómitos.

8.1.2 Análisis de los Acontecimientos Adversos

	G I	G II	G III	N
Hematológicas				
Hemoglobina	28 (54%)	12 (23%)	2 (04%)	42 (81%)
Leucocitos	18 (35%)	2 (04%)	1 (02%)	21 (40%)
Neutrófilos	11 (21%)	3 (06%)	5 (10%)	19 (37%)
Plaquetas	6 (12%)	0 (00%)	0 (00%)	6 (12%)
No Hematológicas				
Hipersensibilidad	1 (02%)	0 (00%)	0 (00%)	1 (02%)
Ototoxicidad	3 (06%)	1 (02%)	0 (00%)	4 (08%)
Edema	3 (06%)	0 (00%)	0 (00%)	3 (06%)
Fatiga	21 (40%)	14 (27%)	2 (04%)	37 (71%)
Fiebre	1 (02%)	1 (02%)	0 (00%)	2 (04%)
Alopecia	5 (10%)	0 (00%)	0 (00%)	5 (10%)

Hiporexia	6 (12%)	1 (02%)	1 (02%)	8 (15%)
Diarrea	3 (06%)	4 (08%)	0 (00%)	7 (13%)
Disgeusia	4 (08%)	0 (00%)	0 (00%)	4 (08%)
Estreñimiento	9 (17%)	4 (08%)	0 (00%)	13 (25%)
Mucositis	9 (17%)	3 (06%)	1 (02%)	13 (25%)
Nausea-Vómitos	27 (52%)	13 (25%)	0 (00%)	40 (77%)
Conjuntivitis	3 (06%)	0 (00%)	0 (00%)	3 (06%)
Neutropenia febril	0 (00%)	2 (04%)	0 (00%)	2 (04%)
Sepsis	0 (00%)	0 (00%)	1 (02%)	1 (02%)
Neurotoxicidad sensitiva	8 (15%)	0 (00%)	0 (00%)	8 (15%)
Deterioro función renal	3 (06%)	0 (00%)	2 (04%)	5 (10%)
LABORATORIO				
↑ AST/ALT	7 (13%)	0 (00%)	0 (00%)	7 (13%)
↑ GGT	6 (12%)	2 (04%)	0 (00%)	8 (15%)
Hiperglucemia	8 (15%)	0 (00%)	0 (00%)	8 (15%)
Hiperpotasemia	4 (08%)	0 (00%)	0 (00%)	4 (08%)
Hiponatremia	4 (08%)	0 (00%)	0 (00%)	4 (08%)
↑ LDH	5 (10%)	0 (00%)	0 (00%)	5 (10%)

8.2 FALLECIMIENTOS, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES O CLINICAMENTE RELEVANTES

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

8.2.1.1 Fallecimientos

Nº Paciente	Nº SAE	Sexo	Edad	Tratamiento	F. Inicio	F. Fin	Descripción	Consecuencias	Desenlace	Val. Causalidad
11	2	H	59	Pemetrexed-cisplatino	26/01/2011	16/02/2011	Ingreso por suboclusión intestinal. Se descarta cirugía y QT por mal estado. Cuidados paliativos. Exitus 16/02/11	H	F	2
17	2	H	51	Pemetrexed-cisplatino	05/04/2011	07/04/2011	Ingreso por disnea intensa, insuficiencia respiratoria y trabajo respiratorio con sufrimiento vital. Exitus 07/04/11	H	F	2
21	1	H	70	Pemetrexed-cisplatino	01/08/2011	03/08/2011	Ingresa por posible infección abdominal. Presenta distermia, mareos, fiebre y anemia. Exitus 03/08/11	H	F	2
28	3	M	43	Pemetrexed-cisplatino	05/04/2012	10/04/2012	Ingresa por delirio mixto y empeoramiento del estado general. Exitus 10/04/12	H	F	2

32	1	H	53	Pemetrexed-cisplatino	20/05/2012	23/05/2012	Ingresa por neumonía basal izquierda. Presenta deterioro del estado general, disnea, tos G4, expectoración y estreñimiento. Exitus 23/05/12	H	F	2
36	1	H	74	Tratamiento no empezado	29/09/2012	01/10/2012	Neumonía, infección y derrame pericárdico moderado-severo.	H	F	2
45	2	H	78	Pemetrexed-cisplatino	07/04/2013	21/04/2013	Fiebre y malestar general. Se le detectan metástasis óseas, empeoramiento general, evolución desfavorable.	H	F	2
47	1	H	66	Pemetrexed-cisplatino	20/04/2013	20/04/2013	Insuficiencia respiratoria	F	F	2
56	2	H	63	Pemetrexed-cisplatino	31/03/2014	05/04/2013	Ingresa para control del dolor y finalmente fallece	H	F	2

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

8.2.1.2 Otros Acontecimientos Adversos graves

PAC	Nº AAG	Sexo	Edad	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
3	1	H	64	Pemetrexed-cisplatino	24/05/2010	02/06/2010	Se detecta un TEP el 31/05/10	H	RC	2
7	1	M	50	Pemetrexed-cisplatino	09/09/2010	13/09/2010	Se detecta un TEP el 09/09/10	H	RC	2
12	1	H	70	Pemetrexed-cisplatino	31/10/2010	09/11/2010	Ingresa por infección urinaria (antes de empezar la quimioterapia).	H	RS	2
11	1	H	59	Pemetrexed-cisplatino	02/01/2011	09/01/2011	Ingresa por dolor abdominal y diarreas. Se le opera por presentar perforación intestinal.	H	RC	2
10	1	M	62	Pemetrexed-cisplatino	20/01/2011	11/02/2011	Ingresa por control del dolor	H	RS	2
17	1	H	51	Pemetrexed-cisplatino	21/03/2011	25/03/2011	Ingresa por dificultad respiratoria en la premedicación de la QT	H	RS	2
14	1	H	67	Pemetrexed-cisplatino	27/03/2011	08/04/2011	Ingresa por bronconeumonía bilateral	H	RC	1
18	1	M	75	Pemetrexed-cisplatino	06/06/2011	08/06/2011	Ingresa por tos y expectoración purulenta. Se trata con Tavanic	H	RS	2
20	1	H	72	Pemetrexed-cisplatino	24/05/2011	02/06/2011	Ingresa por insuficiencia renal. Presenta vómitos, malestar general,	H	RS	1
20	2	H	72	Pemetrexed-cisplatino	25/05/2011	27/05/2011	Durante el ingreso presenta neutropenia afebril G4.	H	RS	1
24	1	H	74	Pemetrexed-cisplatino	13/10/2011	02/11/2011	Ingresa por diarrea y síndrome febril.	H	RS	2
26	1	M	78	Pemetrexed-cisplatino	22/11/2011	28/11/2011	Ingresa por infección respiratoria	H	RS	2
28	1	M	43	Pemetrexed-cisplatino	10/01/2012	23/01/2012	Ingresa por disnea G3	H	RS	2

28	2	M	43	Pemetrexed-cisplatino	20/03/2012	28/03/2012	Ingresa por náuseas y vómitos G2	H	RS	2
32	1	H	53	Pemetrexed-cisplatino	27/04/2012	02/05/2012	Ingresa por dolor no controlado. No tomaba bien la medicación.	H	RS	2
39	1	H	50	Tratamiento no empezado	10/11/2012	23/11/2012	TEP agudo	H	RC	2
19	1	H	62	Pemetrexed-cisplatino	01/09/2011	09/10/2013	TEP	VP	RS	2
31	1	H	64	Pemetrexed-cisplatino	06/05/2012	07/05/2012	Oliguria. Hinchazón abdominal y de cara.	H	RS	1
42	1	M	59	Pemetrexed-cisplatino	30/01/2013	01/02/2013	Embolia de miembros inferiores	H	RS	2
45	1	H	78	Pemetrexed-cisplatino	03/04/2013	05/04/2013	Síndrome febril con probable fœ bronquial.	H	RS	2
46	1	H	66	Pemetrexed-cisplatino	18/03/2013	22/04/2013	Accidente cerebrovascular isquémico y neumonía	H	RS	2
48	1	H	60	Pemetrexed-cisplatino	30/03/2013	05/04/2013	Cefalea grado 2 durante el periodo de screening sin haber recibido tratamiento del estudio.	H	RS	2
49	1	H	59	Pemetrexed-cisplatino	21/05/2013	30/05/2013	Dolor óseo de grado 3 debido a metástasis óseas ya conocidas.	H	RS	2
50	1	H	67	Pemetrexed-cisplatino	29/07/2013	12/08/2013	Sugestivo de neumonía incipiente (tos fiebre, expectoración)	H	RS	2
51	1	H	67	Pemetrexed-cisplatino	02/07/2013	05/07/2013	Episodio rigidez generalizada	H	RS	2
51	2	H	66	Pemetrexed-cisplatino	14/07/2013	24/07/2013	Desorientación y pérdida control motor	H	RS	2
51	3	H	67	Pemetrexed-cisplatino	12/08/2013	20/08/2013	Rectorragia	H	RS	2
52	1	H	64	Pemetrexed-cisplatino	30/09/2013	04/10/2013	Anorexia grado 3.	H	RS	1
52	2	H	64	Pemetrexed-cisplatino	27/10/2013	13/11/2013	Mucositis grado 3.	H	RS	1
Scr 104	1	H	64	Pemetrexed-cisplatino	12/06/2013	16/07/2013	Ingresa por dolor óseo Gr2. se detectan metástasis óseas	H	RS	2
56	1	H	63	Pemetrexed-cisplatino	08/03/2014	18/03/2014	Sepsis pulmonar	H	RC	2
50	2	H	67	Pemetrexed-cisplatino	12/07/2013	15/07/2013	Isquemia aguda de miembros inferiores con intervención quirúrgica (tromboembolotomía transfemoral)	H	RS	2

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

8.2.1.3 Acontecimientos Adversos Graves (AAG) Clínicamente relevantes

Ver apartado 8.2.1.2



8.3 CONCLUSIONES SOBRE SEGURIDAD

Los acontecimientos adversos hematológicos más frecuentemente observados fueron anemia en el 81% (4.0% grado 3) y neutropenia en el 37% (10% grado 3). Los no hematológicos más frecuentes fueron fatiga en el 71% (4.0% grado 3), y náuseas-vómitos en el 77% (todos \leq grado 2).

Estos efectos adversos son equiparables a los descritos en otros estudios con pemetrexed y cisplatino.

9. DISCUSION Y CONCLUSIONES FINALES

La combinación de pemetrexed y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso estadio IV consigue una tasa de respuestas del 34% (respuesta completa en el 4.0% y respuesta parcial en el 30%), y una tasa de control de la enfermedad de 78%.

La mediana en la supervivencia libre de progresión fue de 5.63 meses, y de 11.27 meses en la supervivencia global. Estos datos de eficacia son similares a los obtenidos en otros estudios, y confirman la eficacia de pemetrexed y cisplatino en este grupo de pacientes tratados en primera línea.

No se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global de acuerdo a la mayor o menor expresión de los genes BRCA1, RAP80 o TS. Supervivencia libre de progresión: BRCA1 bajo 5.27 meses versus alto 3.43 meses, $p=0.666$; RAP80 bajo 5.63 meses versus alto 3.43 meses, $p=0.643$; TS bajo 5.63 meses versus alto 3.33 meses, $p=0.705$. Supervivencia global: BRCA1 bajo 12.27 meses versus alto 8.4 meses, $p=0.832$; RAP80 bajo 10.57 meses versus alto 9.6 meses, $p=0.501$; TS bajo 12.27 versus alto 8.4 meses, $p=0.884$.

Aunque los resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global son superiores en los subgrupos con baja expresión, el análisis de eficacia según la expresión de los genes BRCA1, RAP80 y TS no identifica un subgrupo que consiga un mayor beneficio de forma estadísticamente significativa. Los efectos adversos son equiparables a los descritos en otros estudios con pemetrexed y cisplatino, la mayor parte grados 1-2, tolerables y de fácil manejo.

10. INFORMACIÓN ADICIONAL

Enmiendas relevantes al protocolo: se realizaron dos enmiendas de ampliación de centros aprobadas el 14/12/2011 y el 18/12/2012

Interrupción prematura del estudio: Este estudio tuvo una interrupción prematura debido a la baja tasa de reclutamiento del estudio, no por motivos de seguridad de los participantes. Se notificó dicho cierre el 26 de Febrero de 2014.

Fecha del análisis estadístico final: 29/04/2016

Fecha del informe final de datos: 15/07/ 2016