

## Resumen Informe resultados estudio RENO

### Sección 1 – Resumen General

<b>Título del estudio</b> Estudio en fase II aleatorizado de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante frente a cisplatino y etopósido con radioterapia concomitante en cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado irresecable.
<b>Fase de desarrollo</b> Fase II aleatorizado
<b>Promotor</b> Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) Dirección: Avenida Meridiana 358, 6ª planta; Barcelona CP: 08027 Contacto: secretaria@gecp.org País: España Tipo de promotor: No comercial
EudraCT: 2010-022927-31  Código del promotor: GECP 10/02
<b>Centros del estudio</b>  Han participado 22 centros en España
<b>Publicación</b> Lung Cancer 135 (2019) 161–168
<b>Periodo del estudio</b> Primera visita del primer paciente – 05-Agosto-2011 Última visita del último paciente – 16-Abril-2017

**Objetivos del ensayo clínico**Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia (supervivencia libre de progresión, SLP) de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante. Se define la SLP como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta el momento de la progresión o éxitus por cualquier causa sin haberse producido la progresión de la enfermedad estudiada. Es decir, los pacientes que fallezcan sin evidencia de progresión, serán considerados eventos en la fecha de éxitus y aquellos que tampoco hayan progresado en el momento del análisis, serán censurados con fecha de último control

Objetivos secundarios:

- Describir y comparar la tasa de respuestas objetivas de las dos ramas de tratamiento, mediante la valoración de las lesiones diana según los criterios RECIST (versión 1.1).
- Describir y comparar la SLP en los pacientes aleatorizados para recibir Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a Rama B.
- Describir y comparar la supervivencia global en los pacientes aleatorizados para recibir Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a Rama B y calculada desde la aleatorización y hasta la muerte del paciente. En caso de que el seguimiento del paciente se haya perdido, se considerará la última fecha en que se conoce que el paciente sigue vivo por última vez como fecha para la determinación de supervivencia.
- Describir y comparar el tiempo de duración de la respuesta de las dos ramas, determinado desde la fecha en que se objetiva la respuesta tumoral hasta que aparece la progresión.
- Describir y comparar la seguridad de las dos ramas de tratamiento.

**Metodología**

Ensayo clínico en fase II aleatorizado, abierto, multicéntrico, nacional.

**Número de pacientes (Planeados y analizados)**

Pacientes previstos: n=134

Pacientes incluidos: n=140: 69 pacientes en la Rama A (tratamiento de Vinorelbina oral + Cisplatino + Radioterapia) y 71 pacientes en la Rama B (Etopósido + Cisplatino + Radioterapia)

Pacientes elegibles: n=130

Pacientes evaluables: n=126

**Principales criterios de selección**Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIA y IIIB irresecables que no hayan sido tratados previamente para esta enfermedad.
2. Realización de un PET/TAC en la basal, que descarte la presencia de enfermedad a distancia y confirme que se trata de un CPNM no tributario de tratamiento quirúrgico radical. Las adenopatías mediastínicas positivas por PET deberán confirmarse histológicamente. Se podrá considerar afectación mediastínica sin necesidad de constatar histológicamente cuando exista una masa de ganglios linfáticos en los que no se distinguen los márgenes.
3. Enfermedad medible por TAC, al menos una lesión. Performance status ECOG 0-1.
4. Esperanza de vida > 12 semanas. Edad  $\geq 18$  años y  $\leq 75$  años.
5. Correcta función renal, creatinina  $\leq 1.5$  mg/dl o aclaramiento de creatinina > 60 ml/min
6. Correcta función hematológica: Hemoglobina > 10 g/dl, neutrófilos  $\geq 1500$ , plaquetas  $\geq 100000$
7. Correcta función hepática: Bilirrubina  $\leq 1.5$  veces límite máximo de cada centro, transaminasas  $\leq 2.5$  por encima del límite de la normalidad.

8. Correcta función pulmonar: definida por un volumen espirado forzado en 1 segundo (FEV1) >50% del volumen normal previsto, y una capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO) >40% del valor normal previsto.
9. La proporción de pulmón normal expuesto a >20 Gy (V20) deberá ser ≤35%.
10. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pérdida de peso > 5% en los 3 meses previos a la entrada en el estudio.
2. Problemas intestinales que no aseguren una correcta absorción de la vinorelbina oral.
3. Mujeres gestantes.
4. Neuropatía sensorial sintomática > grado 1 según los criterios de toxicidad de la NCI.
5. Comorbilidades no controladas.
6. Síndrome de vena cava superior.
7. Derrame pleural o pericárdico: se considerarán ambos como indicativos de enfermedad metastásica a menos que se demuestre lo contrario. En aquellos que aun siendo negativos citológicamente para malignidad, pero sean exudados también se excluirán. Se podrá incluir aquellos pacientes con derrame pleural no visible en Rx de tórax o demasiados pequeños para realizar punción de forma segura.
8. Hipersensibilidad conocida a fármacos con estructura similar a la de los fármacos de estudio.
9. Tratamiento previo con fármacos antineoplásicos o radioterapia torácica previa para el cáncer de pulmón o por otra causa. Cirugía previa para el cáncer de pulmón.
10. Antecedente de otra neoplasia excepto carcinoma in situ de cérvix o carcinoma basocelular cutáneo tratado adecuadamente hace menos de 5 años.

**Producto en investigación, dosis (Rama A)**

Cisplatino: 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días durante 4 ciclos

Vinorelbina oral:

Ciclo 1: 60 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8

Ciclo 2: 80 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8

Ciclos 3 y 4 (concomitante con la radioterapia): 40 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 de cada ciclo

La vinorelbina oral del día 1 del ciclo, se administró entre 30 y 60 minutos antes de la infusión del cisplatino. La vinorelbina oral se administrará después de una comida ligera y previamente se administrará un fármaco antiserotoninérgico (el habitual de cada centro) tanto el día 1 como el día 8 del ciclo.

**Tratamiento control, dosis (Rama B)**

Cisplatino: 50 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 29 y 36

Etopósido: 50 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 5 y del día 29 al 33

**Tratamiento de radioterapia**

Previamente a la inclusión de cualquier paciente en este estudio, el oncólogo radiólogo evaluó el TAC para garantizar que no es probable que los volúmenes de tratamiento excedan de forma significativa los límites de tejido normal establecidos.

Los pacientes de ambas ramas de tratamiento recibirán radioterapia torácica (RTT) concomitante, utilizando una técnica estándar de radioterapia conformacional tridimensional (3DCRT), mediante un acelerador lineal que opera con rayos de energía  $\geq 6$  MV. La dosis total de RTT que se tiene como objetivo será de 66 Gy en 33 fracciones diarias de 2 Gy, que se prescribieron de acuerdo con el documento de referencia ICRU 50 de la comisión Internacional de Unidades y Medidas radiológicas (ICRU), y se administraron de acuerdo a las recomendaciones del grupo de radioterapia de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Senan y col., 2004) e ICRU-50 (ICRU Informe 50, 1993).

**Duración del tratamiento**

La duración prevista del tratamiento es de 12 semanas para la rama experimental (cisplatino / vinorelbina oral) y de 8 semanas para la rama control (cisplatino / etopósido), a menos que el paciente rechace continuar, padezca toxicidad inaceptable o se evidencie progresión de la enfermedad.

**Criterio de evaluación – Eficacia**

La evaluación del tumor se realizó según las pautas RECIST (versión 1.1). La evaluación de una lesión medible se realizará en el momento basal y a las 4 semanas de la finalización del tratamiento. Los pacientes que suspendan el tratamiento del protocolo por otro motivo distinto de progresión de la enfermedad se someterán a valoraciones tumorales cada 6 semanas a partir del momento de la aleatorización hasta que se cumplan los criterios RECIST revisados (versión 1.1) sobre progresión de la enfermedad. Deben ser evaluadas en cada valoración tumoral todas las localizaciones identificadas en la basal.

**Criterio de evaluación – Seguridad**

La seguridad fue evaluada mediante:

- Examen físico que incluye: estado funcional.
- Hemograma +recuento de plaquetas.
- Bioquímica sérica.
- Comunicación de acontecimientos adversos utilizando la clasificación de CTCAE (versión 4.0).

**Métodos estadísticos**Justificación del cálculo del tamaño muestral

El estudio está diseñado para evaluar la mediana de SLP. Consideramos una mediana de SLP inaceptable para la rama experimental del 10 meses (p0) y una bastante aceptable del 15 (p1). Con un tiempo de reclutamiento de 24 meses y un seguimiento mínimo también de 24 meses, con un error tipo I de 0.05 ( $\alpha$ , test de una cola), y con un error tipo II de 0.1 ( $\beta$ ), encontramos que el tamaño de muestra es de 61 pacientes evaluables por rama.

Esta cifra se complementó con un 10% por las posibles pérdidas de pacientes evaluables. La cifra final es de 67 por rama. En total necesitamos 134 pacientes.

Métodos estadísticos

Para evaluar la eficacia del tratamiento experimental, tras un seguimiento mínimo de 24 meses después del final del reclutamiento, utilizaremos la prueba de hipótesis que considera estudio positivo si la mediana de SLP es mayor de 12.58 meses y negativo si pasa lo contrario. Para el cálculo de la supervivencia libre de progresión utilizaremos el método de Kaplan-Meier.

Poblaciones analizadas

Se definieron las siguientes poblaciones para los análisis del estudio:

- Población por intención de tratar (ITT), formada por todos los pacientes aleatorizados que fueron incluidos en el estudio. Será analizado en la rama a la que fueron asignados según la aleatorización.
- Población elegible es un subconjunto de la población ITT. Para ser incluidos en la población elegible, los pacientes no deberán tener ninguna desviación principal del protocolo en momento de la entrada en el estudio (las desviaciones principales del protocolo estarán definidas en el PAE). Los pacientes de esta población serán analizados en la rama a la que fueron asignados según la aleatorización.
- Población evaluable con respecto a la respuesta: es un subconjunto de la población elegible. Para ser incluidos en la población evaluable, los pacientes deben ser elegibles, evaluables y tratados en la rama a la que han sido asignados por la aleatorización. Para ser evaluable, un paciente debía reunir las siguientes condiciones:
  - Los pacientes deben haber recibido un mínimo de dos ciclos de tratamiento salvo progresión o muerte por progresión documentada antes del segundo ciclo. En este caso, el paciente se considerará evaluable con progresión precoz.
  - Todas las lesiones diana basales deberán haber sido valoradas como mínimo una vez después de la segunda administración con el mismo método de valoración que en la visita basal.
  - En pacientes únicamente con enfermedad no medible, las lesiones no diana deberán haber sido valoradas como mínimo una vez después de la segunda administración.
- Población de seguridad (PS): definida por los pacientes tratados, es decir, aquellos que hubieran recibido al menos una dosis de la medicación en estudio. Se analizaron en la rama de tratamiento que realmente recibieron.

**Demografía de la población de estudio**

Entre Agosto de 2011 y Diciembre de 2014, se incluyeron 140 pacientes en 22 hospitales españoles, distribuidos en dos grupos: Rama A de Vinorelbina oral + Cisplatino + Radioterapia de una N=69 (49,3%) pacientes y Rama B o control de Etopósito + Cisplatino + Radioterapia con una N=71 (50,7%) pacientes.

La distribución por sexos fue de 87,0% varones en Rama A y de 85,9% varones en Rama B. Esta distribución se mantuvo al comparar la mediana de edad de ambos grupos; de 63,6 años (rango 39-75) en la Rama A y 61,3 años (rango 43-76) en la Rama B.

La totalidad de los sujetos incluidos en el estudio presentaron un estadio IIIB inicial en 74 (52,9%) pacientes, seguido de un estadio IIIA inicial en 62 (44,3%) pacientes, 3 (2,1%) pacientes presentaron estadio IV y solo 1 (0,7%) paciente presentó estadio IA.

**Resultados de eficacia**

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población ITT, formada por todos los pacientes aleatorizados en el estudio (N=140), y también se realizaron análisis de eficacia en la población elegible (N=130), formada por los pacientes sin ninguna desviación principal del protocolo y comenzado el tratamiento.

Después de una mediana de seguimiento de 26,3 meses, en la población global (N=140), habían progresado o fallecido sin progresión un total de 109 (77,9%) pacientes frente a 31 (22,1%) pacientes que no habían progresado, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,26$ ). Y en relación a la evaluación de muertes por rama de tratamiento recibido, un total de 82 (58,6%) pacientes habían fallecidos frente a 58 (41,4%) pacientes que continuaban vivos, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,407$ ).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en la población ITT (N=140) fue de 10,8 meses (IC 95%: 7,5-14) en el grupo de pacientes de la Rama A y 9,1 meses (IC 95%: 5,5-12,7) en el grupo de pacientes de la Rama B sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,389$ ).

De acuerdo al objetivo principal del estudio en evaluar la eficacia (supervivencia libre de progresión, SLP) de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante, era considerado un estudio positivo, si la mediana de SLP era mayor de 12,58 meses. Por consiguiente, dado que la mediana obtenida en este momento es de 10,8 meses, el presente estudio es considerado negativo.

La mediana de supervivencia libre de progresión calculada en la población elegible (N=130), fue de 10,8 meses (IC 95%: 6,3-15,2) en los pacientes de la Rama A y 9,6 meses (IC 95%: 4,7-14,5) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,45$ ).

Dado que tampoco se alcanzó el umbral aceptable de mediana SLP mayor de 12,58 meses, sino que la mediana obtenida en el presente estudio fue de 10,8 meses, consideramos que el estudio es negativo.

La mediana de supervivencia global (SG) en la población por ITT fue de 38 meses (IC 95%: 21,3-58,8) en los pacientes de la Rama A y 27,1 meses (19,3-34,9) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,547$ ). En el análisis de la población elegible la mediana de SG fue de 38 meses (IC 95%: 21,4-45,7) en los pacientes de la Rama A y de 29,5 meses (IC 95%: 22,3-36,7) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse, tampoco, diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,65$ ).

**Resultados de seguridad**

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en la Rama A fueron astenia en 6 (9,1%) pacientes y neutropenia en 6 (9,1%) pacientes y las toxicidades hematológicas de grado 3 o 4 más comunes fueron ocasionados por neutrófilos en 11 (16,7%) pacientes y por leucocitos en 5 (7,5%) pacientes.

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en la Rama B fueron esofagitis en 12 (17,6%) pacientes y neutropenia en 12 (17,6%) pacientes, seguido de neutropenia febril en 7 (10,3%) pacientes. Y los eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes fueron ocasionados por neutrófilos en 12 (17,6%) pacientes y por leucocitos en 12 (17,6%) pacientes.

La finalización del estudio por toxicidad solamente se produjo en un 7,6% (5 pacientes) de los pacientes tratados en la Rama B.

**Conclusiones**

Se concluye en este estudio que en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado irresecable tratados con la combinación de vinorelbina oral y cisplatino y después con radioterapia, la supervivencia libre de progresión no excedió el umbral aceptable de SLP mayor de 12,58 meses.

Comparando ambos esquemas de tratamiento, la supervivencia libre de progresión fue algo más prolongada con la terapia de vinorelbina oral y cisplatino que con el tratamiento de cisplatino y etopósido, sin objetivarse que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

La terapia de combinación con vinorelbina oral y cisplatino y después radioterapia demostró un perfil de seguridad aceptable y con mejor tolerancia que el grupo control al casi no hallarse eventos de esofagitis.

**Fecha del informe estadístico**

8 Noviembre 2018

## Sección 2 – Variables de eficacia y seguridad

### Sección 2.1 – Evaluación de la eficacia y seguridad

#### Sección 2.1.1 - Evaluación de la eficacia

##### ***Supervivencia libre de progresión (SLP)***

El objetivo principal de este estudio es la supervivencia libre de progresión definida como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta el momento de la progresión de la enfermedad estudiada. Es decir, los pacientes que fallezcan sin evidencia de progresión, serán considerados eventos en la fecha de éxitus y aquellos que tampoco hayan progresado en el momento del análisis, serán censurados con fecha de último control.

##### ***Evaluación de la respuesta tumoral***

Se utilizaron los mismos métodos de evaluación y la misma técnica en la visita basal y en el transcurso del estudio para garantizar la comparabilidad (es decir, escáneres realizados inmediatamente después de la administración en bolo de un contraste usando un volumen estándar, el mismo agente de contraste y, preferentemente, el mismo aparato para realizar escáneres). Se prefería la realización de TAC y se empleó un contraste i.v. con todos los pacientes, a menos que estuviera contraindicado.

La respuesta clínica se determinó utilizando los criterios RECIST revisados, versión 1.1.

#### Sección 2.1.2 - Evaluación de la seguridad

El perfil de seguridad se evaluó a partir de los acontecimientos adversos registrados en todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento de estudio. Se recogió la siguiente información relacionada con el acontecimiento adverso: descripción, duración, intensidad máxima, la relación causal con los tratamientos de estudio, la gravedad y la resolución del mismo. Los acontecimientos adversos fueron evaluados utilizando CTCAE (versión 4.0).



## Sección 3 – Métodos estadísticos

### – Plan de análisis estadístico.

#### **Análisis de la eficacia**

Para evaluar la eficacia del tratamiento experimental, tras un seguimiento mínimo de 24 meses después del final del reclutamiento, se utilizó la prueba de hipótesis que consideraba estudio positivo si la mediana de SLP era mayor de 12.58 meses y negativo si ocurría lo contrario.

Para el cálculo de la SLP se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Para las variables de supervivencia, supervivencia global, supervivencia libre de progresión y duración de respuesta se calcularon medianas y tasas de supervivencia a diferentes tiempos con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% en cada una de las ramas de tratamiento. También se calcularon las curvas de supervivencia por Kaplan-Meier para cada rama de tratamiento.

Se calculó la tasa de respuesta tumoral con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% en cada una de las ramas de tratamiento.

Se compararon las variables de supervivencia, supervivencia global y libre de progresión, y duración de respuesta mediante el test Log-Rang y se calculó el Hazard Ratio de estas variables de supervivencia y su intervalo de confianza del 95 % mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 15.

Los resultados se consideraron significativos si  $p \leq 0,05$ . Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, número N CT01529411

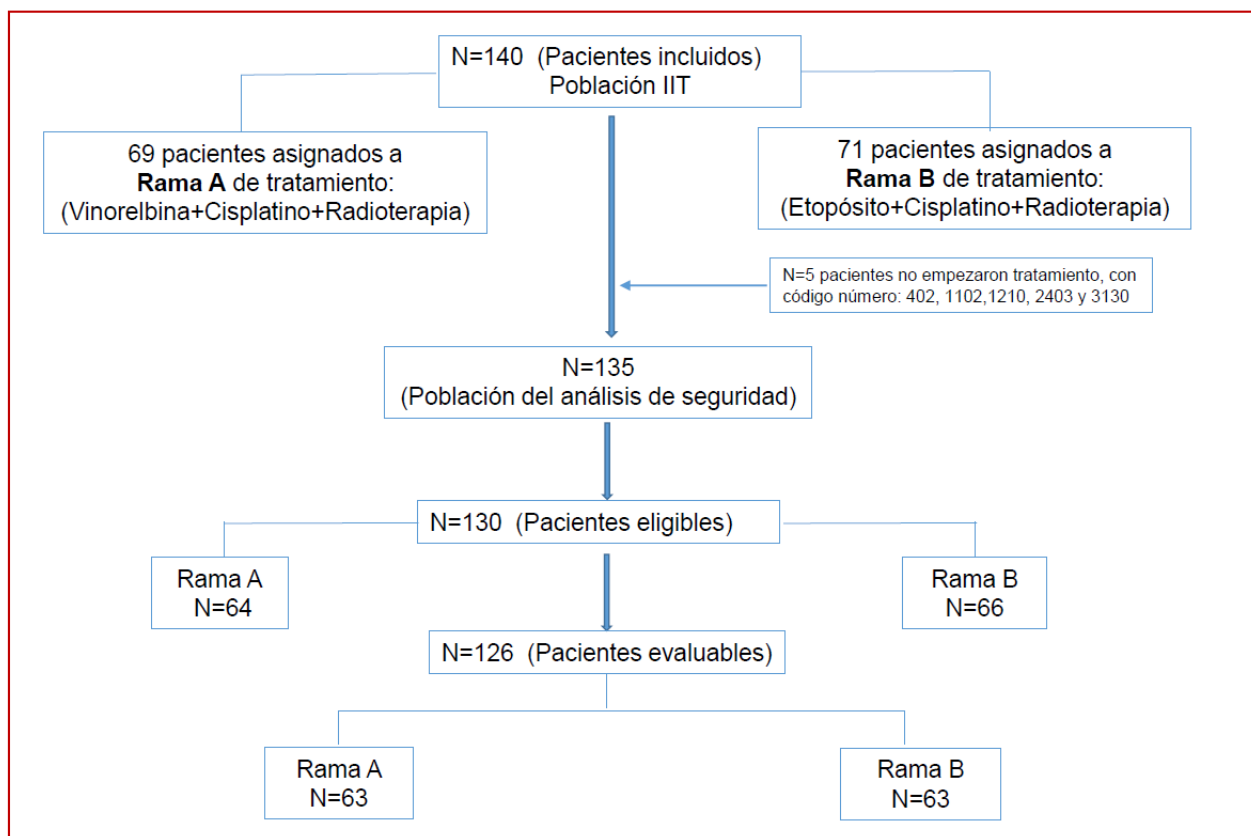
#### **Análisis de seguridad**

Se valoraron los parámetros hematológicos (leucocitos, RAN, plaquetas, hemoglobina), neutropenia febril, parámetros bioquímicos (ALT, AST, fosfatasa alcalina, creatinina, bilirrubina total) y las toxicidades no hematológicas. Se utilizaron los CTCAE versión 4.0. Se presentan tablas resumen descriptivas de todos los parámetros de la seguridad por grupo de tratamiento.

## Sección 4 – Población de estudio

### Sección 4.1 – Disposición de los pacientes

Figura 1. Esquema de pacientes incluidos según diseño del estudio



## Sección 5 – Evaluación de la eficacia

### Sección 5.1 – Características demográficas y características basales

#### Sección 5.1 – Características demográficas y clínicas de la población del estudio

La descriptiva se realizó en la población ITT, utilizando los 140 pacientes que fueron incluidos y aleatorizados. La distribución por sexos fue de 87,0% varones en Rama A y de 85,9% varones en Rama B. Esta distribución se mantuvo al comparar la mediana de edad de ambos grupos; de 63,6 años (rango 39-75) en la Rama A y 61,3 años (rango 43-76) en la Rama B.

Un 44,9% de pacientes eran fumadores en la Rama A, y un porcentaje mayoritario de pacientes 60,6% de pacientes eran fumadores en la Rama B. En cambio el porcentaje de pacientes exfumadores fue algo mayor en la Rama A que de exfumadores en la Rama B (52,2% frente a 39,4%), respectivamente.

A continuación se detallan las características demográficas por grupos de tratamientos Rama A y Rama B, y en estado basal (1).

**Tabla 1. Características demográficas y basales por grupo de tratamiento**

Características demográficas y basales de los pacientes	RAMA A Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia (N=69)	RAMA B Etopósido + Cisplatino + Radioterapia (N=71)
Edad	Mediana	Mediana
Edad (años)	63,6 (39-75)	61,3 (43-76)
Sexo	N(%)	N(%)
Varones	60 (87,0%)	61 (85,9%)
Mujeres	9 (13,0%)	10 (14,1%)
Superficie corporal	Mediana	Mediana
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,8 (1,5-2,2)	1,8 (1,4-2,2)
Estado funcional PS	N(%)	N(%)
0	33 (47,8%)	30 (42,3%)
1	36 (52,2%)	41 (57,7%)
Pacientes fumadores	N(%)	N(%)
Si	31 (44,9)	43 (60,6%)
No	2 (2,9)	0 (0,0%)
Exfumador	36 (52,2)	28 (39,4%)

El diagnóstico del tumor (TNM) de la población global en condiciones basales se muestra en la tabla 2. Los estadios clínicos tumorales mayoritarios fueron: T4 en una población de 80 (57,1%) pacientes, seguido de T3 en 22 (15,7%) pacientes, y T2 en 15 (10,7%) pacientes. En cuanto a la afectación ganglionar, los estadios mayoritarios fueron: N2 en 81 (57,9%) pacientes y N3 en 30 (21,4%) pacientes. Y estadios metastásicos solo se encontraron en 2 (1,4%) pacientes del estudio.

**Tabla 2. Diagnóstico basal del tumor (TNM)**

<b>T diagnóstico</b>	<b>N (%)</b>
T0	2 (1,4)
T1	5 (3,6)
T1a	3 (2,1)
T1b	1 (0,7)
T2	15 (10,7)
T2a	5 (3,6)
T2b	6 (4,3)
T3	22 (15,7)
T4	80 (57,1)
Tx	1 (0,7)
<b>N diagnóstico</b>	<b>N (%)</b>
N0	19 (13,6)
N1	10 (7,1)
N2	81 (57,9)
N3	30 (21,4)
<b>M diagnóstico</b>	<b>N (%)</b>
M0	138 (98,6)
M1	2 (1,4)

La totalidad de los sujetos incluidos en el estudio presentaron un estadio IIIB inicial en 74 (52,9%) pacientes, seguido de un estadio IIIA inicial en 62 (44,3%) pacientes, 3 (2,1%) pacientes presentaron estadio IV y solo 1 (0,7%) paciente presentó estadio IA (tabla 3).

**Tabla 3. Estadio inicial de todos los pacientes**

<b>Estadio inicial</b>	<b>N(%)</b>
Estadio IA	1 (0,7)
Estadio IIIA	62 (44,3)
Estadio IIIB	74 (52,9)
Estadio IV	3 (2,1)

A continuación se muestran en la tabla 4 las características histopatológicas del tumor y el diagnóstico basal (TNM) que confirman el estadio inicial por grupo de tratamiento (Rama A y Rama B).

**Tabla 4. Características histopatológicas del tumor y estadio inicial por grupo de tratamiento**

Características histopatológicas y de diagnóstico del tumor	RAMA A Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia (N=69)	RAMA B Etopósido + Cisplatino + Radioterapia (N=71)
Tiempo entre diagnóstico inicial y randomización	Mediana	Mediana
Tiempo (meses)	1.1 (0,27-5,07)	0,93 (0,23-15,67)
Histopatología	N(%)	N(%)
Carcinoma escamoso/epidermoide	34 (49,3%)	35 (49,3%)
Adenocarcinoma	30 (43,5%)	33 (46,5%)
Carcinoma de células grandes	3 (4,3%)	2 (2,8%)
Otros	2 (2,9%)	1 (1,4%)
T diagnóstico	N(%)	N(%)
T0	0	2 (2,8%)
T1	2 (2,9%)	3 (4,2%)
T1a	1 (1,4)	2 (2,8%)
T1b	1 (1,4)	0 (0,0%)
T2	6 (8,7)	9 (12,7%)
T2a	4 (5,8)	1 (1,4%)
T2b	3 (4,3)	3 (4,2%)
T3	14 (20,3)	8 (11,3%)
T4	38 (55,1)	42 (59,2%)
Tx	0 (0,0%)	1 (1,4%)
N diagnóstico	N(%)	N(%)
N0	11 (15,9%)	8 (11,3%)
N1	8 (11,6%)	2 (2,8%)
N2	35 (50,7%)	46 (64,8%)
N3	15 (21,7%)	15 (21,1%)
M diagnóstico	N(%)	N(%)
M0	68 (98,6%)	70 (98,6%)
M1	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Estadio inicial	N(%)	N(%)
Estadio IA	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Estadio IIIA	32 (46,4%)	30 (42,3%)
Estadio IIIB	35 (50,7%)	39 (54,9%)
Estadio IV	2 (2,9%)	1(1,4%)

El tipo histológico de carcinoma escamoso/epidermoide fue mayoritario en ambos grupos (Rama A y Rama B) de tratamiento, en 34 (49,3%) y 35 (49,3%) pacientes, seguido de adenocarcinoma en 30 (43,5%) y 33 (46,5%) pacientes, respectivamente.

Se observó un porcentaje mayoritario de estadio IIIB en ambos grupos (Rama A y Rama B) de tratamiento (50,7% y 54,9%), seguido de estadio IIIA (46,4% y 42,3%) de pacientes, respectivamente.

## Sección 5.2 – Cumplimiento del tratamiento

El total de pacientes randomizados en la Rama A y que empezaron tratamiento fueron N=66

El total de pacientes randomizados en la Rama B y que empezaron tratamiento fueron N=68

La mediana del número de ciclos de terapia administrados fue de 4 (rango 1-4) en los pacientes de la Rama A y de 2 (rango 1-2) en los pacientes de la Rama B (Tabla 5).

**Tabla 5. Cumplimiento del tratamiento durante el estudio**

Cumplimiento del tratamiento	RAMA A Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia (N=66)	RAMA B Etopósido + Cisplatino + Radioterapia (N=68)
Número de ciclos	Mediana	Mediana
Nº de ciclos recibidos	4 (1-4)	2 (1-2)
Ciclos	N(%)	N(%)
1	3 (4,5%)	5 (7,4%)
2	5 (7,6%)	63 (92,6%)
3	1 (1,5%)	0
4	57 (86,4%)	0

## Sección 5. – Resultados de eficacia

### Sección 5.3.1 – Análisis de eficacia del estudio

#### Análisis de supervivencia en la población elegible

En este análisis se eliminaron los pacientes con alguna desviación principal de protocolo en el momento de la entrada en el estudio, por tanto la población elegible fue de (N=130).

#### Evaluación de progresiones y fallecimientos

La mediana de seguimiento de estos 130 pacientes entre Agosto de 2011 y Diciembre de 2014 fue de 29,1 meses con rango (0,4-59,6).

Con una mediana de seguimiento de 29,1 meses, habían progresado o fallecido sin progresión un total de 104 (80,0%) pacientes frente a 26 (20,0%) pacientes que no habían progresado, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,59$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6. Evaluación de progresiones/éxitos por rama de tratamiento en población elegible**

Tratamiento asignado	Progresión/éxitos		Total
	Sí	No	
<b>RAMA A</b> <b>Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=64)</b>	50 (78,1%)	14 (21,9%)	64 (100,0%)
<b>RAMA B</b> <b>Etopósido + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=66)</b>	54 (81,8%)	12 (18,2%)	66 (100,0%)
<b>Total (N=130)</b>	104 (80,0%)	26 (20,0%)	130 (100,0%)

En relación a la evaluación de muertes por rama de tratamiento, un total de 77 (59,2%) pacientes habían fallecidos frente a 53 (40,8%) pacientes que continuaban vivos, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,746$ ) (Tabla 7).

**Tabla 7. Evaluación de muertes por rama de tratamiento en la población elegible**

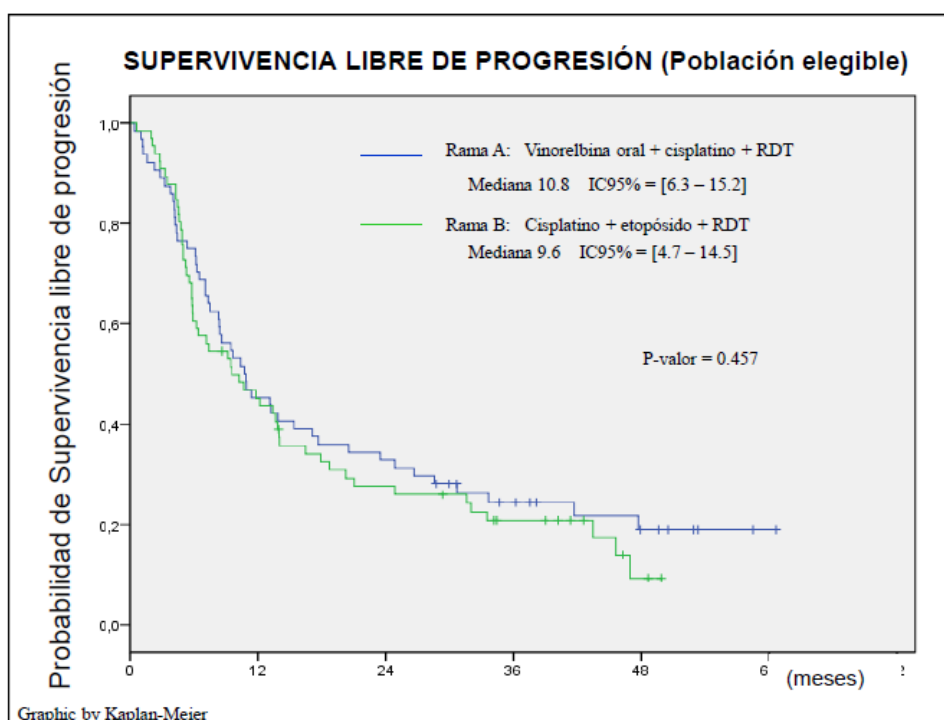
Tratamiento asignado	Éxito		Total
	Sí	No	
<b>RAMA A</b> <b>Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=64)</b>	37 (57,8%)	27 (42,2%)	64 (100,0%)
<b>RAMA B</b> <b>Etopósido + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=66)</b>	40 (60,6%)	26 (39,4%)	66 (100,0%)
<b>Total (N=130)</b>	77 (59,2%)	53 (40,8%)	130 (100,0%)

### Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión fué analizada como el tiempo entre la randomización del tratamiento hasta que se objetivó la progresión o muerte por causa diferente a la progresión. Los pacientes que no alcanzaron el evento fueron censurados en la fecha del ultimo control de seguimiento.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,8 meses (IC 95%: 6,3-15,2) en el los pacientes de la Rama A y 9,6 meses (IC 95%: 4,7-14,5) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,45$ ) como se muestran en la curvas Kaplan Meier de ambos tratamientos en Figura 2



**Figura 2. Supervivencia libre de progresión en la población elegible**

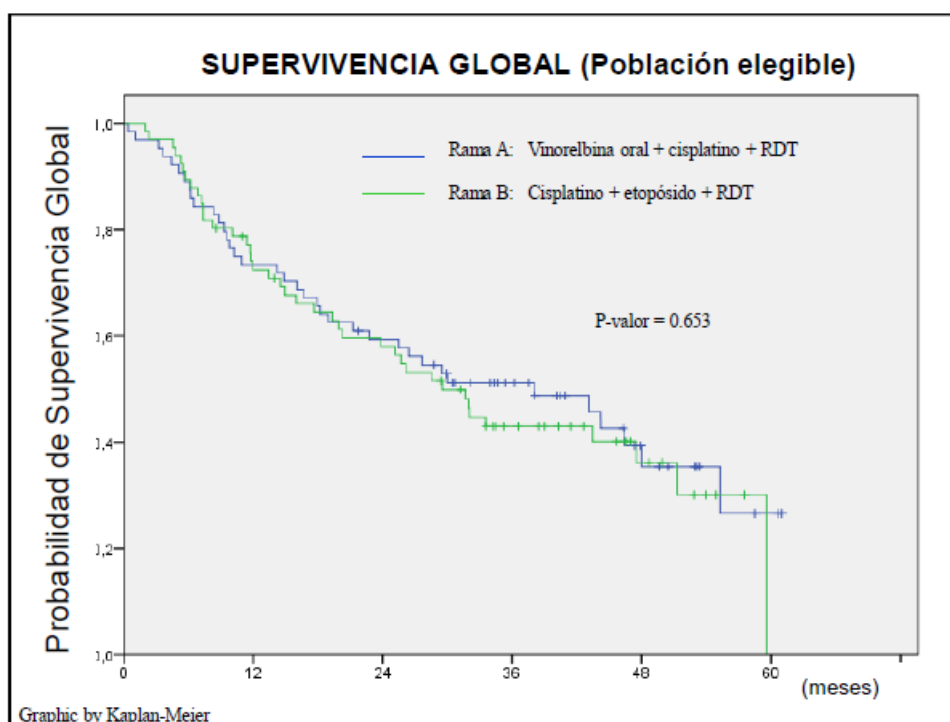
De acuerdo al objetivo principal del estudio en evaluar la eficacia (supervivencia libre de progresión, SLP) de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante, era considerado un estudio positivo, si la mediana de SLP era mayor de 12,58 meses. Por consiguiente, dado que la mediana obtenida en este momento es de 10,8 meses, consideramos que el estudio es negativo.

### Supervivencia global

La supervivencia global fué analizada como el tiempo entre la randomización del tratamiento y la muerte por cualquier causa. Los pacientes vivos fueron censurados en la fecha del ultimo control de seguimiento.

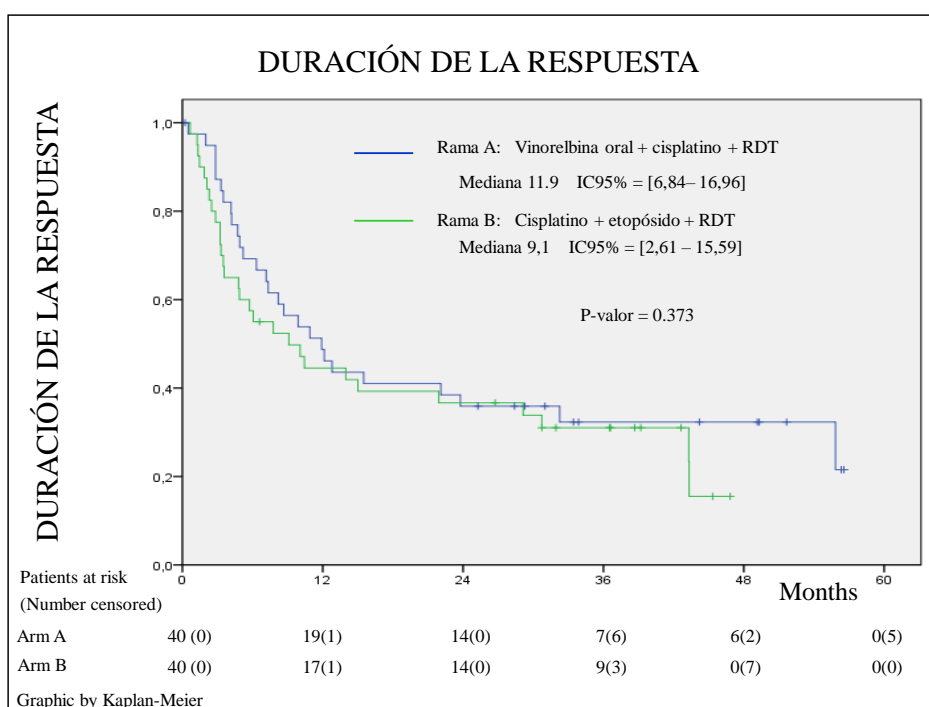
La mediana de supervivencia global fue de 38 meses (IC 95%: 21,4-54,7) en los pacientes de la Rama A y 29,5 meses (22,3-36,7) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,65$ ) como muestra la curva Kaplan Meier de la Figura 3.

Figura 3. Supervivencia global en la población elegible

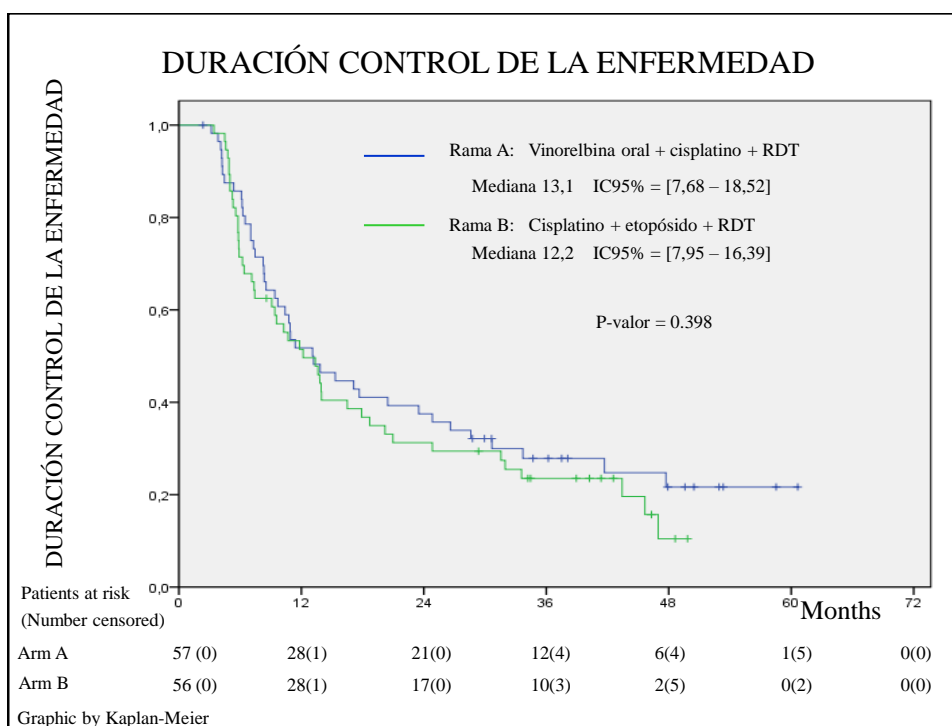


### Duración de Respuesta

Se analizó la duración de respuesta en el grupo de tratamiento de la Rama A y en el grupo de tratamiento de la Rama B sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ( $p=0,373$ ) (Figura 4).

**Figura 4. Evaluación de duración de respuesta (curva Kaplan Meier) entre los grupos de tratamiento**

Se analizó la duración de control de enfermedad en el grupo de tratamiento de la Rama A y en el grupo de tratamiento de la Rama B y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ( $p=0,398$ ) (Figura 5)

**Figura 5. Evaluación de control de la enfermedad (curva Kaplan Meier) entre los grupos de tratamiento**

## Evaluación de la respuesta tumoral

Este análisis se realizó en la población evaluable (N=126) con respecto a la respuesta, N=63 pacientes en la Rama A y N=63 pacientes en la Rama B.

Se evaluó la mejor respuesta en la población total evaluable de 126 pacientes, y en función de la **respuesta objetiva** (respuesta completa + respuesta parcial), esta se obtuvo en el 63,5% de los pacientes (Tabla 8).

**Tabla 8. Mejor respuesta tumoral**

	Mejor respuesta (N=126)
Respuesta Completa (RC)	2 (1,6%)
Respuesta Parcial (RP)	78 (61,9%)
Enfermedad Estable (EE)	31 (24,6%)
Progresión de la Enfermedad (PE)	15 (11,9%)

Se analizó la comparativa de la mejor respuesta tumoral por rama de tratamiento (Rama A y Rama B), sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,939). (Tabla 9)

**Tabla 9. Comparativa de la mejor respuesta tumoral por rama de tratamiento**

Tratamiento asignado	Mejor Respuesta				Total
	RC	RP	EE	Progresión	
<b>RAMA A</b> <b>Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=63)</b>	1 (1,6%)	38 (60,3%)	17 (27,0%)	7 (11,1%)	63 (100,0%)
<b>RAMA B</b> <b>Etopósido + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=63)</b>	1 (1,6%)	40 (63,5%)	14 (22,2%)	8 (12,7%)	63 (100,0%)
<b>Total</b>	2 (1,6%)	78 (61,9%)	31 (24,6%)	15 (11,9%)	126 (100,0%)

Se realizó la comparativa de la respuesta objetiva por rama de tratamiento (Rama A y Rama B), y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,711) (Tabla 10).

Tabla 10. Comparativa de la respuesta objetiva tumoral por rama de tratamiento

Tratamiento asignado	Respuesta objetiva		Total
	Sí	No	
<b>RAMA A</b> <b>Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=63)</b>	39 (61,9%)	24 (38,1%)	63 (100,0%)
<b>RAMA B</b> <b>Etopósido + Cisplatino + Radioterapia</b> <b>(N=63)</b>	41 (65,1%)	22 (34,9%)	63 (100,0%)
<b>Total</b>	80 (63,5%)	46 (36,5%)	126 (100,0%)

## Sección 6 – Evaluación de la Seguridad

### Sección 6.1 – Grado de exposición

El grado de exposición de los tratamientos del estudio se resume en la Tabla 11.

Tabla 11. Grado de exposición de los tratamientos del estudio

Exposición a tratamiento	Rama A (N=66)	Rama B (N=68)
Numero de Ciclos	N(%)	N(%)
1	3 (4,5%)	5 (7,4%)
2	5 (7,6%)	63 (92,6%)
3	1 (1,5%)	0 (0%)
4	57 (86,4)	0 (0%)

La mediana del número de ciclos de terapia administrados fue de 4 (rango 1-4) en los pacientes de la Rama A y de 2 (rango 1-2) en los pacientes de la Rama B.

## Sección 6.2 – Acontecimientos adversos

### Sección 6.2.1 – Resumen de los acontecimientos adversos

Se recogieron las toxicidades no hematológicas y hematológicas, según los parámetros de leucocitos, RAN, plaquetas, hemoglobina, neutropenia febril y parámetros bioquímicos (ALT, AST, fosfatasa alcalina, creatinina, bilirrubina total).

A continuación se presentarán tablas resumen descriptivas de todos los parámetros de la seguridad por grupo de tratamiento.

#### Seguridad en el grupo de tratamiento de la Rama A

En la Tabla 12 se muestra un resumen de los acontecimientos adversos (AA) de máximo grado (3 o 4) reportados por número de pacientes durante el estudio.

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron astenia en 6 (9,1%) pacientes y neutropenia en 6 (9,1%) pacientes (Tabla 12).

**Tabla 12. Acontecimientos adversos por número de pacientes en la Rama A**

<b>Acontecimientos Adversos (AEs) en pacientes de Rama A</b>	<b>Grado Máximo (3 o 4)</b>	<b>Nº pacientes (%)</b>
Astenia	3	6 (9,1%)
Diarrea	3	3 (4,5%)
Disnea	3	2 (3,0%)
Dolor hemitorax	3	1 (1,5%)
Esofagitis	3	1 (1,5%)
Infección pulmón	3	2 (3,0%)
Mucositis, Digestiva	3	1 (1,5%)
Mucositis, Oral	3	1 (1,5%)
Náuseas	3	1 (1,5%)
Vómitos	3	3 (4,5%)
Afonia	3	3 (4,5%)
Broncoespamos	3	1 (1,5%)
Estenosis esofágica	3	1 (1,5%)
Fallo renal agudo	5	1 (1,5%)

Acontecimientos Adversos (AEs) en pacientes de Rama A	Grado Máximo (3 o 4)	Nº pacientes (%)
Hemoptisis	4	2 (3,0%)
Hiperglucemia	G3/4	3 (4,5%)
Leucopenia	3	1 (1,5%)
Lumbalgia por fractura vertebra D12	3	1 (1,5%)
Neutropenia	G3/4	6 (9,1%)
Neutropenia febril	G3/4	4 (6,1%)
Taquicardia	3	1 (1,5%)
TEP	3	1 (1,5%)

Los eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes por número de pacientes fueron ocasionados por neutrófilos en 11 (16,7%) pacientes y por leucocitos en 5 (7,5%) pacientes (Tabla 13).

**Tabla 13. Toxicidad hematológica por número de pacientes de la Rama A**

Toxicidad Hematológica en pacientes Rama A	Grado Máximo (3 o 4)	Nº de pacientes (%)
Hemoglobina	G 3	1 (1,5%)
Leucocitos	G 3/4	5 (7,5%)
Neutrófilos	G 3/4	11 (16,7%)
Plaquetas	G 3/4	3 (4,5%)

### **Seguridad en el grupo de tratamiento de la Rama B**

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes por número de pacientes fueron esofagitis en 12 (17,6%) pacientes y neutropenia en 12 (17,6%) pacientes, seguido de neutropenia febril en 7 (10,3%) pacientes (Tabla14).

Tabla 14. Acontecimientos adversos por número de pacientes en la Rama B

Acontecimientos Adversos (AEs) en pacientes de la Rama B	Grado Máximo (3 o 4)	Nº de Pacientes (%)
Anorexia	3	1 (1,5%)
Astenia	3	1 (1,5%)
Diarrea	3	2 (2,9%)
Dolor toracico	3	1 (1,5%)
Dolor zona tumoral	3	1 (1,5%)
Esofagitis	G 3/4	12 (17,6%)
Neumonía	3	5 (7,4%)
Infección respiratoria	3	3 (4,4%)
Esofágica	4	1 (1,5%)
Vómitos	3	1 (1,5%)
Anemia	3	5 (7,4%)
Crisis comicial	G 3/4	2 (2,9%)
Diverticulitis	3	1 (1,5%)
Fascitis necrotizante	4	1 (1,5%)
Fibrilación auricular	3	1 (1,5%)
Flutter auricular	3	1 (1,5%)
IAM KILLIP I	3	1 (1,5%)
Incremento de INR	3	1 (1,5%)
Infección respiratoria	3	2 (2,9%)
Leucopenia	G 3/4	4 (5,9%)
Linfopenia	4	1 (1,5%)
Lipotimia	3	1 (1,5%)
Neutropenia	G 3/4	12 (17,6%)
Neutropenia febril	G 3/4	7 (10,3%)
Odinofagia	3	2 (2,9%)
Pérdida conocimiento	4	1 (1,5%)
Plaquetopenia	3	1 (1,5%)
Sepsis	4	2 (2,9%)
Sepsis respiratoria	4	1 (1,5%)
Síncope vasovagal	3	1 (1,5%)
Síndrome vena cava superior	4	1 (1,5%)
TEP	3	1 (1,5%)
Trombopenia	G 3/4	5 (7,4%)



**Tabla 15. Toxicidad hematológica por número de pacientes de la Rama B**

<b>Toxicidad Hematológica Rama B</b>	<b>Grado Máximo (3 o 4)</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Hemoglobina	G 3	4 (5,9%)
Leucocitos	G 3/4	12 (17,7%)
Neutrófilos	G 3/4	12 (17,7%)
Plaquetas	G 3/4	4 (5,9%)

Los eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes fueron ocasionados por neutrófilos en 12 (17,7%) pacientes y por leucocitos en 12 (17,7%) pacientes (Tabla).

En relación a los motivos de discontinuación del tratamiento en los pacientes que comenzaron tratamiento, N=66 (Rama A) y N= 68 (Rama B), fueron mayoritariamente por progresión de enfermedad en 4 (6,1%) pacientes de la Rama A, y por toxicidad en 3 (4,4%) pacientes de la Rama B (Tabla).

**Tabla 16. Motivos de discontinuación del tratamiento**

<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Grupo (Rama A) N=66 (Pacientes que comienza tratamiento)</b>	<b>Grupo (Rama B) N=68 (Pacientes que comienzan tratamiento)</b>
Tratamiento completo	56 (84,8%)	60 (88,2%)
Progresión de enfermedad	4 (6,1%)	1 (1,5%)
Decisión del investigador/paciente	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Exitus	3 (4,5%)	0 (0,0%)
Toxicidad	0 (0%)	3 (4,4%)
Desviación de protocolo	2 (3,0%)	1 (1,5%)
Pérdida seguimiento	0 (0%)	1 (1,5%)
Otros	0 (0%)	2 (2,9%)

Los motivos que causaron exitus en la Rama A fueron: por nefrotoxicidad, por hemorragia broncopulmonar y por progresión de enfermedad.

Los motivos de toxicidad de los pacientes de la Rama B fueron: en el paciente 3003 por esofagitis G3, neutropenia G4, plaquetopenia G3 y anemia Gy, en el paciente 908 por esofagitis y en el paciente 3108 por IAM KILLIP I y neutropenia G4.

## Section 6.2 – Muertes y otros Acontecimientos Adversos Graves

### Sección 6.2.1 – Listado de muertes y otros Acontecimientos Adversos Graves

#### Sección 6.2.1.1 – Muertes

Desde el inicio del estudio hasta el cierre del mismo fallecieron 3 pacientes; el paciente 606 del Grupo de la Rama B debido a fascitis necrotizante G4 no relacionada con el tratamiento, en paciente 507 de la Rama A debido a toxicidad nefrológica G3 relacionada con el cisplatino y el paciente 2304 de la Rama A por una broncopulmonar hemorragia y necrosis G5 no relacionada con el tratamiento. (Tabla).

**Tabla 17. Resumen de las muertes de pacientes durante el tratamiento asignado**

Número de paciente	Tratamiento asignado	SAE Término preferente	Grado	Gravedad	Resultado
606	Rama B	Infecciones e infectaciones - Fascitis necrotizante G4 (antes Fascitis necrotizante)	4	Ocasiona la muerte	No recuperado / no resuelto
507	Rama A	Toxicidad nefrológica	3	Ocasiona la muerte	No recuperado / no resuelto
2507	Rama A	Progresión		Ocasiona la muerte	No recuperado / no resuelto
2304	Rama A	Broncopulmonar hemorragia y necrosis	5	Ocasiona la muerte	Desconocido

### Sección 6.2.1.2 – Acontecimientos Adversos Graves

Un listado de los acontecimientos adversos graves ocurridos durante el estudio por rama de tratamiento, se presentan en la Tabla 18 y 19.

Rama A (Vinorelbina + Cisplatino + Radioterapia): Tabla 18

**Tabla 18. Listado de los acontecimientos adversos graves ocurridos en la Rama A**

Número de paciente	SAE Término preferente	Grado	Gravedad	Resultado
302	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
304	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
304	Mucositis	2	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
404	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
501	Broncoespasmos	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
507	Toxicidad nefrológica, (relac. cisplatino)	3	Ocasiona la muerte	No recuperado / no resuelto
904	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
1101	Neumonía	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1201	Fractura vertebral no patológica	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado
1201	TEP	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado
1205	Neumonía	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2304	Estenosis esofágica	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
2304	Broncopulmonar y necrosis	5	Ocasiona la muerte	Desconocido
2304	Vómitos	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2602	Diarrea	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2602	Fiebre neutropénica	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto

## Grupo B (Tratamiento de soporte): Tabla 19

**Tabla 19. Listado de los acontecimientos adversos graves ocurridos en la Rama B**

Número de paciente	SAE Término preferente	Grado	Gravedad	Resultado
201	Progresión por metástasis cerebral	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
303	Fibrilación auricular	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
401	Esofagitis rádica	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
401	Neutropenia	2	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
504	Crisis comiciales temporales	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
605	Infección respiratoria	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
606	Fascitis necrotizante	4	Amenaza la vida	No recuperado / no resuelto
902	Diverticulitis	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
903	Esofagitis	3	Ocasiona minusvalía o incapacidad	En recuperación / en resolución
1103	Sincope vasovagal	2	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Trombocitopenia	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Síndrome de vena cava superior	4	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Leucopenia	4	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Neumonía	3	Prolonga hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Infección respiratoria	3	Prolonga hospitalización	Recuperado / resuelto
1204	Neutropenia	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto

Número de paciente	SAE Término preferente	Grado	Gravedad	Resultado
1204	Esofagitis	4	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1207	Anemia	2	Otra condición médica importante	Recuperado / resuelto
1207	Neumonitis radica	2	Otra condición médica importante	Recuperado / resuelto
1207	Neumonía izquierda	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
1601	Trombocitopenia	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
1601	Esofagitis	3	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
1601	Anemia	3	Prolonga hospitalización	En recuperación / en resolución
1601	Leucopenia	4	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
1601	Neutropenia	4	Ocasiona hospitalización	En recuperación / en resolución
2301	Dolor	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2305	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2502	Neutropenia febril	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2502	Sobreinfección respiratoria	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
2502	Anemia	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
3105	Infección Respiratoria	3	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
3105	Esofagitis	2	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto
3105	Mucositis	2	Ocasiona hospitalización	Recuperado / resuelto

.En el estudio No ocurrieron Acontecimientos Adversos Graves Inesperados y Relacionados.

## Sección 7 – Discusión y Conclusiones Generales

Entre Agosto de 2011 y Diciembre de 2014, se incluyeron 140 pacientes en 22 hospitales españoles, distribuidos en dos grupos: Rama A de Vinorelbina oral+Cisplatino+Radioterapia de una N=69 (49,3%) pacientes y Rama B o control de Etopósito+Cisplatino+Radioterapia con una N=71 (50,7%) pacientes.

La distribución por sexos fue de 87,0% varones en Rama A y de 85,9% varones en Rama B. Esta distribución se mantuvo al comparar la mediana de edad de ambos grupos; de 63,6 años (rango 39-75) en la Rama A y 61,3 años (rango 43-76) en la Rama B.

La totalidad de los sujetos incluidos en el estudio presentaron un estadio IIIB inicial en 74 (52,9%) pacientes, seguido de un estadio IIIA inicial en 62 (44,3%) pacientes, 3 (2,1%) pacientes presentaron estadio IV y solo 1 (0,7%) paciente presentó estadio IA. Y por grupo de tratamiento también se observó un porcentaje mayoritario de estadio IIIB en ambos grupos (Rama A un 50,7% y Rama B un 54,9%) de pacientes, seguido de estadio IIIA (Rama A un 46,4% y Rama B un 42,3%) de pacientes.

La mediana del número de ciclos de terapia administrados fue de 4 (rango 1-4) en los pacientes de la Rama A y de 2 (rango 1-2) en los pacientes de la Rama B.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población ITT, formada por todos los pacientes aleatorizados en el estudio (N=140), y también se realizaron análisis de eficacia en la población elegible (N=130), formada por los pacientes sin ninguna desviación principal del protocolo y comenzado el tratamiento.

Después de una mediana de seguimiento de 26,3 meses, en la población global (N=140), habían progresado o fallecido sin progresión un total de 109 (77,9%) pacientes frente a 31 (22,1%) pacientes que no habían progresado, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,26$ ). Y en relación a la evaluación de muertes por rama de tratamiento recibido, un total de 82 (58,6%) pacientes habían fallecidos frente a 58 (41,4%) pacientes que continuaban vivos, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,407$ ).

La mediana de supervivencia libre de progresión en la población ITT (N=140) fue de 10,8 meses (IC 95%: 7,5-14) en el grupo de pacientes de la Rama A y 9,1 meses (IC 95%: 5,5-12,7) en el grupo de pacientes de la Rama B sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,389$ ).

De acuerdo al objetivo principal del estudio en evaluar la eficacia (supervivencia libre de progresión, SLP) de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante, era considerado un estudio positivo, si la mediana de SLP era mayor de 12,58 meses. Por consiguiente, dado que la mediana obtenida en este momento es de 10,8 meses, el presente estudio es considerado negativo.

La mediana de supervivencia global en la población ITT (N=140) fue de 38 meses (IC 95%: 21,3-58,8) en el grupo de pacientes de la Rama A y 27,1 meses (19,3-34,9) en el grupo de pacientes de la Rama B sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,547$ ).

Adicionalmente, se realizaron análisis multivariantes y las variables que se comportaron como factores asociados a la SLP fueron el parámetro PS (PS 0 versus PS 1) con  $HR=0,647$  [0,44-0,96] y el Estadio (IIIA versus IIIB) con  $HR=0,613$  [0,41-0,92]. Y solamente el parámetro PS (PS 0 versus PS 1) se comportó como factor asociado a la SG,  $HR=0,625$  (0,4-0,98).

La mediana de supervivencia libre de progresión calculada en la población elegible (N=130), fue de 10,8 meses (IC 95%: 6,3-15,2) en los pacientes de la Rama A y 9,6 meses (IC 95%: 4,7-14,5) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,45$ ).

Dado que tampoco se alcanzó el umbral aceptable de mediana SLP mayor de 12,58 meses, sino que la mediana obtenida en el presente estudio fue de 10,8 meses, consideramos que el estudio es negativo.

La mediana de supervivencia global en la población elegible fue de 38 meses (IC 95%: 21,4-54,7) en los pacientes de la Rama A y 29,5 meses (22,3-36,7) en los pacientes de la Rama B sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,65$ ).

En relación a la valoración de la respuesta, se analizó la comparativa de la mejor respuesta tumoral por rama de tratamiento (Rama A y Rama B), sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,939$ ). En la duración de respuesta entre los grupos de tratamiento de la Rama A y Rama B no se encontraron diferencias ( $p=0,373$ ), y tampoco en la duración de control de enfermedad entre los grupo de tratamiento ( $p=0,398$ ).

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en la Rama A fueron astenia en 6 (9,1%) pacientes y neutropenia en 6 (9,1%) pacientes y las toxicidades hematológicas de grado 3 o 4 más comunes fueron ocasionados por neutrófilos en 11 (16,7%) pacientes y por leucocitos en 5 (7,5%) pacientes.

Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en la Rama B fueron esofagitis en 12 (17,6%) pacientes y neutropenia en 12 (17,6%) pacientes, seguido de neutropenia febril en 7 (10,3%) pacientes. Y los eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes fueron ocasionados por neutrófilos en 12 (17,6%) pacientes y por leucocitos en 12 (17,6%) pacientes.

La finalización del estudio por toxicidad según el grupo de tratamiento, solamente se produjo en un 7,6% (5 pacientes) de los pacientes tratados en la Rama B.

## Conclusiones

Se concluye en este estudio que en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado irresecable tratados con la combinación de vinorelbina oral y cisplatino y después con radioterapia, la supervivencia libre de progresión no excedió el umbral aceptable de SLP mayor de 12,58 meses.

Comparando ambos esquemas de tratamiento, la supervivencia libre de progresión fue algo más prolongada con la terapia de vinorelbina oral y cisplatino que con el tratamiento de cisplatino y etopósido, sin objetivarse que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

La terapia de combinación con vinorelbina oral y cisplatino y después radioterapia demostró un perfil de seguridad aceptable y de mejor tolerancia al no hallarse casi eventos de esofagitis.