



# **Grupo Español de Cáncer de Pulmón**

Ensayo clínico fase II con vinorelbina oral metronómica y cisplatino trisemanal como tratamiento de inducción y posterior concomitancia con radioterapia (RT) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado irresecable (NORA)

## **Resumen Informe final**

**Versión 1.0 de 12 de enero de 2021**



**TÍTULO:** Ensayo clínico fase II con vinorelbina oral metronómica y cisplatino trisemanal como tratamiento de inducción y posterior concomitancia con radioterapia (RT) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado irresecable.

## 1. RESUMEN DEL ESTUDIO

Estudio Fase II en pacientes con CPNM localmente avanzado irresecable, se evaluará la eficacia en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) de 2 ciclos de inducción con vinorelbina oral metronómica a dosis de 50 mg los días 1, 3 y 5 de la semana combinado con cisplatino 80mg/m<sup>2</sup> trisemanal, y 2 ciclos de concomitancia de radioterapia (66 Gy) con reducción de la dosis de vinorelbina a 30 mg los días 1, 3 y 5 de cada semana, ante la posibilidad de obtener buenos datos de eficacia con una mejoría del perfil de toxicidad.

También se evaluarán la tasa de respuestas objetivas al tratamiento, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta, supervivencia global (SG) del tratamiento, seguridad y tasa de adherencia al tratamiento y análisis de biomarcadores.

### 1.1 GUÍAS ÉTICAS DEL ESTUDIO

Real Decreto de ensayos clínicos 223/2004, Directiva Europea de Ensayos clínicos Directiva 2001/20/CE, Declaración de Helsinki y Guías de Buena Práctica clínica.

### 1.2 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Última Versión: HIP-CI v.2.1 de 5 de enero de 2017

## 2. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

H. Sant Pau	Dra. Margarita Majem
H. General de Elche	Dra. Maria Guirado
H. General de Alicante	Dr. Bartomeu Massutí
C. H. Jaén	Dra. Ana Laura Ortega
C. H. Castellón	Dr. Ramon de las Peñas
H. Lozano Blesa	Dra. Dolores Isla
H. Son Espases	Dra. Raquel Marsé
Fundación Jiménez Díaz	Dr. Manuel Domine
H. Puerta de Hierro	Dr. Mariano Provencio
H. Basurto	Dra. M <sup>a</sup> Angeles Sala
H. Lucus Augusti	Dra. Begoña Campos
H. U. Germans Trias i Pujol	Dra. Teresa Moran
H. Son Llatzer	Dr. Juan Coves
H. Donostia	Dr. Alfredo Paredes



H. La Princesa	Dr. Jose Miguel Sánchez
H. Virgen Macarena	Dr. Vicente
H. Clinico San Carlos	Dr. Jose Luis González Larriba
H. Lluís Alcanyis	Dra. Regina Gironés

Ensayo clínico gestionado desde la sede central del promotor, GECP (Av. Meridiana 358, 6ª planta, 08027, Barcelona).

### 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) de vinorelbina oral metronómica y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante. Se define la SLP como el tiempo desde el momento de la inclusión del paciente hasta la documentación de la progresión o de la muerte por cualquier causa (es decir, los pacientes que fallezcan sin evidencia de progresión serán considerados eventos en la fecha de muerte y aquellos que tampoco hayan progresado en el momento del análisis, serán censurados con fecha de último control).

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la tasa de respuestas objetivas del tratamiento, mediante la valoración de las lesiones diana según los criterios RECIST (versión 1.1).
- Describir la tasa de control de la enfermedad del tratamiento, mediante la valoración de las lesiones diana según los criterios RECIST (versión 1.1).
- Describir la duración de la respuesta al tratamiento.
- Describir la duración del control de la enfermedad.
- Describir la supervivencia global (SG) del tratamiento. Calculada desde la inclusión del paciente hasta su fallecimiento. En caso de pérdida de seguimiento del paciente, 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 el tiempo de duración de la respuesta, determinado desde la fecha en que se objetiva la respuesta tumoral hasta que aparece la progresión.
- Describir la seguridad del tratamiento.
- Describir la tasa de adherencia al tratamiento oral.
- Describir biomarcadores analizados en biopsia líquida.



## **4. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO-DESCRIPCIÓN**

Se trata de un ensayo clínico fase II, multicéntrico, nacional del esquema vinorelbina oral metronómica en combinación con cisplatino trisemanal como tratamiento de inducción, concomitantemente con radioterapia (RT) radical en pacientes con CPNM localmente avanzado irresecable.

Deben incluirse un total de 68 pacientes (una sola rama). En el estudio participarán, aproximadamente, 18 centros nacionales.

Periodo estimado del estudio: febrero de 2016 a febrero de 2018, o hasta la inclusión del último paciente necesario para alcanzar la muestra establecida en el protocolo de 68 pacientes, con un seguimiento de 24 meses adicionales.

### **4.2 DISCUSIÓN SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO, INCLUYENDO LA ELECCIÓN DE LOS GRUPOS CONTROL**

#### **4.2.1 Justificación del estudio**

Ante la limitada experiencia de la combinación de vinorelbina oral metronómica con cisplatino y radioterapia en el fase I de Krzakowski y col. (11 pacientes), la excelente tolerancia de la dosis de vinorelbina oral 30 mg los días 1, 3 y 5 (90 mg/semana) con radioterapia del mismo estudio<sup>41</sup> y los resultados de eficacia obtenidos en el estudio fase II de Lerouge y col.<sup>\*3</sup>, una estrategia para mejorar los datos de eficacia sin impactar en demasía en la tolerancia sería realizar la quimioterapia de inducción con las dosis recomendadas en el estudio fase I de Krzakowski y col. de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y vinorelbina 50 mg los días 1, 3 y 5, disminuyendo la dosis de vinorelbina oral del esquema metronómico durante la concomitancia a 30 mg los días 1, 3 y 5 de cada semana, consiguiendo una intensidad de dosis semanal de 90 mg <sup>\*2</sup>, superior a la del estudio de Krzakowski y col. (68 mg para una superficie corporal de 1.7)<sup>\*1</sup> pero sin superar la del estudio VORTICE (102 mg para una superficie corporal de 1.7)<sup>\*4</sup>. En el presente estudio se evaluará en pacientes con CPNM localmente avanzado irresecable la eficacia de 2 ciclos de inducción con vinorelbina oral metronómica a dosis de 50 mg los días 1, 3 y 5 de la semana combinado con cisplatino 80mg/m<sup>2</sup> trisemanal, y 2 ciclos de concomitancia de radioterapia (66 Gy) con reducción de la dosis de vinorelbina a 30 mg los días 1, 3 y 5 de cada semana.

## REFERENCIAS

- \*1.Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B et al. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III NSCLC. Final results of an International Phase II trial. J Thorac Oncol 2008; 3: 994-02
- \*2. Kontopodis E, Hatzidaki D, Varthalitis I et al. A phase II study of metronomic oral vinorelbine administered in the second line and beyond in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. J Chemother. 2013 Feb;25(1):49-55.
- \*3. Lerouge D, Rivière A, Dansin E et al. A phase II study of cisplatin with intravenous and oral vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy with oral vinorelbine and cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2014 Mar 30;14:231. doi: 10.1186/1471-2407-14-231.
- \*4. Juan O, Sánchez-Hernández A, Vázquez S et al. Full-dose cisplatin and oral vinorelbine concomitant with radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multi-center phase II study. Anticancer Res. 2014 Apr;34(4):1959-66.

### 4.2.2 Número de pacientes

El estudio está diseñado para evaluar la mediana de SLP. Consideramos una mediana de SLP inaceptable para el tratamiento experimental de 10 meses ( $p_0$ ) y una aceptable de 15 meses ( $p_1$ ). 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 62 pacientes evaluables.

Esta cifra aumentará un 10% por las posibles pérdidas de pacientes evaluables. La cifra final es de 68 pacientes.

## 4.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 4.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de CPNM en estadio IIIA y IIIB irresecable.
- Realización de una PET-TC 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-TC deberán ser confirmadas 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.
- Al menos una lesión medible por TC.
- Performance status ECOG 0-1.
- Esperanza de vida > 12 semanas.
- Edad  $\geq 18$  años y  $\leq 75$  años.



- Correcta función renal: creatinina  $\leq 1.5$  mg/dl o aclaramiento de creatinina  $> 60$  ml/min.
- Correcta función hematológica: Hemoglobina  $>10$  g/dl, neutrófilos  $\geq 1500$  /mm<sup>3</sup> y plaquetas  $\geq 100000$  /mm<sup>3</sup>.
- Correcta función hepática: Bilirrubina  $\leq 1.5$  veces el límite máximo de cada centro, transaminasas  $\leq 2.5$  por encima del límite de la normalidad.
- Correcta función pulmonar sin broncodilatadores: 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.
- La proporción de pulmón normal expuesto a  $>20$  Gy de RT (V20) deberá ser  $\leq 35\%$ . Esto deberá cumplirse antes del inicio del ciclo 3 de tratamiento.
- Firma del consentimiento informado.

#### **4.3.2 Criterios de Exclusión**

- Pérdida de peso  $> 10\%$  en los 3 meses previos a la entrada en el estudio.
- Problemas intestinales que no aseguren una correcta absorción de vinorelbina oral.
- Mujeres embarazadas o lactantes. Las mujeres en edad fértil deberán tener una prueba de embarazo negativa, y tanto hombres como mujeres bajo esta condición deberán tomar medidas anticonceptivas a lo largo del estudio.
- Neuropatía sensorial sintomática  $>$  grado 1 según los criterios de toxicidad de la CTCAE v4.
- Comorbilidades no controladas.
- Síndrome de la vena cava superior.
- Derrame pleural o pericárdico: se considerarán ambos como indicativos de enfermedad metastásica a menos que se demuestre lo contrario. Aquellos que aun siendo negativos citológicamente para malignidad, sean exudados, también se excluirán. Se podrá incluir aquellos pacientes con derrame pleural no visible en radiografía de tórax o demasiado pequeños para realizar punción diagnóstica de forma segura.
- Hipersensibilidad conocida a fármacos con estructura similar a la de los fármacos de estudio.
- 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.
- Antecedente de otra neoplasia adecuadamente tratada hace menos de 5 años, a excepción del carcinoma in situ de cérvix o mama y el carcinoma basocelular cutáneo.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco antineoplásico o en fase de investigación.
- Pacientes en cualquier situación psicológica, familiar, sociológica o geográfica que pueda dificultar el cumplimiento del protocolo del estudio y el programa de seguimiento.
- Historia de alteraciones neurológicas o psiquiátricas que deterioren el conocimiento o impidan otorgar adecuadamente el consentimiento informado



#### 4.3.3 Criterios de retirada de los pacientes del estudio

Un paciente puede abandonar el estudio de forma voluntaria en cualquier momento. El investigador puede también, a su juicio, interrumpir la participación del paciente en este estudio en cualquier momento. Si un paciente se retira de forma prematura por cualquier motivo, el investigador deberá intentar llevar a cabo las evaluaciones detalladas en el protocolo para la evaluación del final del tratamiento en estudio. Estos datos se registrarán, dado que constituyen una evaluación esencial que se tiene que realizar antes de retirar a cualquier paciente del estudio.

En el caso de que un paciente abandone el estudio prematuramente debido a un acontecimiento adverso (AA) o un acontecimiento adverso grave (AAG) se seguirán los procedimientos del protocolo.

El motivo principal de la retirada se documentará claramente en la historia clínica del paciente y se anotará en el CRDe. Se completará una evaluación final en el momento del abandono del estudio. El tratamiento se suspenderá inmediatamente debido a los siguientes motivos:

- Progresión de la enfermedad: cualquier paciente que experimente progresión de la enfermedad. Se retirará del estudio a la paciente y se notificará como progresión en la evaluación final.
- Toxicidad: La decisión del investigador es en interés del paciente. En particular, si un acontecimiento adverso grave ocurre y es considerado por el investigador como capaz de amenazar la salud del paciente o si una enfermedad grave ocurre y requiere de la prescripción de una medicación incompatible con el objeto del estudio. El investigador rellenará el formulario de Notificación de AAG (apéndice 5 del protocolo) que se remitirá al promotor lo antes posible.
- Una inclusión errónea de acuerdo con el protocolo. La decisión de mantener o no mantener al paciente en el estudio será tomada, conjuntamente, por el investigador y el promotor.
- Cumplimiento del paciente: cualquier desviación significativa no médica del protocolo sin el acuerdo previo de los coordinadores del estudio / promotor, incluida la pérdida de seguimiento del paciente.
- Incumplimiento por parte del investigador: cualquier desviación significativa médica o no médica del protocolo sin el acuerdo previo de los coordinadores del estudio clínico/promotor.
- Un paciente que desee retirar su consentimiento para participar en el estudio por cualquier motivo puede hacerlo en cualquier momento, pero deberá informar al investigador. En este caso, el investigador debería tratar de ponerse en contacto con el paciente lo antes posible para realizar una valoración final con el fin de: i) tener la



decisión del paciente por escrito en el formulario de consentimiento, ii) obtener el motivo de la retirada y notificarlo en el CRDe, iii) evaluar el estado clínico del paciente, iv) en caso necesario, tomar las medidas terapéuticas adecuadas: tratamiento de un efecto adverso o enfermedad concomitante, prescripción de otro tratamiento.

- Decisión del investigador: Como por ejemplo el incumplimiento tras TC de planificación de criterios de seguridad para tratamiento con Radioterapia.
- Cualquier otro motivo que deberá quedar documentado.

## **4.4 TRATAMIENTOS**

### **4.4.1 Tratamientos administrados**

#### QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN:

- Cisplatino: 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días, durante 2 ciclos.  
1 ciclo equivale a 21 días (1 administración de cisplatino)
- Vinorelbina oral metronómica: 50mg/día, los lunes, miércoles y viernes de cada semana, durante 2 ciclos.  
1 ciclo equivale a 21 días (9 administraciones de vinorelbina oral).

#### QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA:

- Cisplatino: 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días, durante 2 ciclos.  
1 ciclo equivale a 21 días (1 administración de cisplatino)
- Vinorelbina oral metronómica: 30mg/día, los lunes, miércoles y viernes de cada semana, durante 2 ciclos.  
1 ciclo equivale a 21 días (9 administraciones de vinorelbina oral).

### **4.4.2 Métodos para asignar a los pacientes a los grupos de tratamiento**

La asignación de número de registro del paciente en el estudio se realizará mediante la cumplimentación online del formulario de registro en el CRD. Solo los pacientes que vayan a ser tratados en el estudio deberán ser registrados.

### **4.4.3 Tratamientos previos permitidos y prohibidos**

Todos los tratamientos previos a la entrada en el estudio o en cualquier momento en el transcurso del ensayo se consideran como tratamientos concomitantes y deben ser registrados en el cuaderno de recogida de datos.

Se permiten los tratamientos antieméticos propios de las pautas establecidas previas a la administración del tratamiento citostático.





#### **4.4.3.1 Tratamientos concomitantes prohibidos o restringidos**

No se permite el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias durante el estudio. Sólo se permitirá su uso en caso de fiebre neutropénica de acuerdo con la práctica habitual de cada centro, solamente durante los ciclos de inducción. En caso de neutropenia en los ciclos de concomitancia, si el uso no es profiláctico también se permite.

Se permite el uso de eritropoyetina.

#### **4.4.4 Cumplimiento del tratamiento**

La administración del tratamiento en estudio, del día 1 de cada ciclo y el primer día de vinorelbina oral de cada semana, será realizada en el centro de investigación y será supervisada por personal sanitario del departamento (médico o enfermero). Se supervisará la toma de vinorelbina oral en el domicilio mediante la recuperación de los blísteres vacíos. El investigador y/o el farmacéutico deben conservar registros adecuados y precisos que muestren la recepción y la distribución de toda la medicación del estudio.

El monitor mantendrá una contabilidad de los blísteres devueltos. Se realizará el training correspondiente a los centros durante la visita de inicio para que les den un diario a cada paciente que participe en el ensayo donde apuntarán las tomas de vinorelbina. Esa información será cotejada por el monitor con los blísteres devueltos. Se adjunta el formulario de cumplimentación de la toma de medicación del ensayo en el anexo 7 del protocolo.

El diario además de recoger la información de las tomas también recoge el motivo de la no administración.

### **5. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD**

#### **5.1 Medidas de Eficacia y Seguridad tomadas y flow chart**

##### **Periodo de selección**

El periodo de selección precede al registro e incluye el periodo de 42 días para la realización de las exploraciones de valoración.

Los pacientes recibirán información sobre el estudio, tanto de forma verbal como mediante la revisión de la información contenida en la hoja de información para el paciente y el consentimiento informado. El paciente deberá tener la oportunidad de poder efectuar preguntas y podrá tomarse un tiempo para considerar su participación en el estudio. Tanto el investigador como el paciente deberán firmar y fechar personalmente el consentimiento informado. Previa a la firma del consentimiento por parte del paciente, se revisarán los criterios de inclusión para confirmar la elegibilidad.

Se realizarán en las 6 semanas previas al registro del paciente las siguientes exploraciones:



- Historia clínica con exploración física. Peso y talla.
- Performance status.
- Hematología: hemoglobina, fórmula leucocitaria, plaquetas.
- Bioquímica: glucosa, función renal (creatinina), ionograma, bilirrubina total y directa, GOT, GPT, GGT, LDH, FA y proteínas totales.
- Pruebas radiológicas: TC toraco-abdominal (indicando lesión diana) y PET-TC. Se realizará TC cerebral y en caso de dudas RM cerebral.
- Pruebas funcionales respiratorias, incluyendo DLCO.
- ECG.

### Evaluación durante el periodo de tratamiento

El periodo de tratamiento comienza el día del registro y continúa hasta 30 días después de la última administración del tratamiento en estudio. En el transcurso del periodo de tratamiento se llevarán a cabo las valoraciones siguientes:

- Exploración física al inicio del estudio y al final cada ciclo. Performance status (PS).
- Deberá valorarse y documentarse todos los acontecimientos adversos que ocurran en cada ciclo.
- Medicación concomitante, hemoderivados.
- Revaloración de las lesiones diana por técnicas de imagen (TC) en los tiempos establecidos en el protocolo del estudio.

Valoraciones	Tiempos – Comentarios
EXPLORACIÓN FÍSICA INCLUYE ESTADO FUNCIONAL (PS)	A realizar el día 1 de cada ciclo. Los días 3 y 5 de administración de vinorelbina oral, no precisa visita médica (a criterio del investigador).
EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS, TOXICIDAD Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	A realizar el día 1 de cada ciclo. Los días 3 y 5 de administración de vinorelbina oral, no precisa visita médica (a criterio del investigador). Todos los resultados clínicos y los resultados de cualquier exploración complementaria deberán ser introducidos en el CRDe.
PRUEBAS DE LABORATORIO :	
HEMATOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"><li>• A realizar durante las 24h previas al día 1 <b>(en caso que el día 1 sea lunes se permite hacerla el viernes anterior)</b> de cada semana; antes de la administración de vinorelbina oral.</li></ul>



Valoraciones	Tiempos – Comentarios
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de fiebre o infección, conforme a las normas de la institución y a la decisión del investigador.</li> </ul>
BIOQUÍMICA SÉRICA	A realizar en las 24 horas previas <b>(en caso de que el día 1 sea lunes se permite hacerla el viernes anterior)</b> al día 1 de cada ciclo
EVALUACIÓN DE RESPUESTA INDUCCIÓN	1 semana antes del inicio de la RT (+/- 3 días laborables)

### Evaluación al final del tratamiento en estudio

Se realizará una evaluación clínica entre los 30 y 60 días posteriores a la finalización del tratamiento, realizándose la valoración tumoral entre las 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento con radioterapia.

Valoraciones	Evaluación al final del tratamiento del estudio
EXPLORACIÓN FÍSICA: INCLUYE PESO, ESTADO FUNCIONAL (PS)	A realizar en los 30 días posteriores (+/- 3 días laborables) a la suspensión del fármaco en estudio. Incluye ECG y pruebas funcionales respiratorias si estuviera indicado.
EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS, TOXICIDADES Y TRATAMIENTOS	A realizar en los 30 días posteriores (+/- 3 días laborables) a la suspensión del fármaco en estudio Todos los resultados clínicos y los resultados de cualquier exploración complementaria deberán ser consignados en el CRDe.
HEMATOLOGÍA, BIOQUÍMICA SÉRICA	A realizar en los 30 días posteriores (+/- 3 días laborables) al fin del tratamiento.
EVALUACIÓN DE RESPUESTA CONCOMITANCIA	Se realizará entre los 30 y los 60 días tras la finalización del tratamiento, según la práctica habitual del centro. Los pacientes que suspendan el tratamiento del protocolo por otro motivo distinto a la progresión de la enfermedad se someterán a valoraciones tumorales cada 12 semanas mediante criterios RECIST revisados (versión 1.1) hasta progresión de la enfermedad. Deben ser evaluadas en cada valoración tumoral todas las localizaciones identificadas en la basal. Los pacientes que suspendan el tratamiento del protocolo por progresión de la enfermedad se someterán a valoraciones tumorales según práctica clínica habitual del centro.



### **Valoración durante el periodo de seguimiento**

El periodo de seguimiento es el tiempo que transcurre desde los 30 días posteriores a la última administración del régimen terapéutico en estudio (sea ésta de quimioterapia o de radioterapia) hasta la muerte del paciente o durante 24 meses.

<b>Valoraciones</b>	<b>Evaluación al final del tratamiento del estudio</b>
EVALUACIÓN TUMORAL DURANTE EL SEGUIMIENTO	<p>Se someterán a valoraciones tumorales cada 12 semanas mediante criterios RECIST revisados (versión 1.1) hasta progresión de la enfermedad. Deben ser evaluadas en cada valoración tumoral todas las localizaciones identificadas en la basal.</p> <p>A la progresión de la enfermedad se someterán a valoraciones tumorales según práctica clínica habitual del centro hasta muerte.</p>

### **Fin de estudio**

Se define como finalización del estudio la documentación de la muerte del último paciente o el fin del periodo de seguimiento. Para el análisis del objetivo secundario de SG, será necesario el seguimiento trimestral de los pacientes durante al menos 24 meses más a partir de la última inclusión. Se estima el fin para el primer cuatrimestre de 2020

## Flow chart

Valoraciones requeridas	Periodo de selección	Periodo de tratamiento			Fin de tratamiento (e)	Seguimiento (g)
Programación	Día -42 a día -1	Día 1 de cada ciclo (+/- 3 días laborables)	2 semanas antes del inicio de la RT (+/- 3 días laborables)	1 semana antes del inicio de la RT (+/- 3 días laborables)		
Consentimiento informado firmado	X <sup>(a)</sup>					
Revisión de criterios de inclusión/exclusión	X					
TC Planificación Radioterapia			X			
<b>Datos demográficos</b>						
Datos demográficos / Antecedentes / Diagnóstico / Estadificación	X					
Exploración física Peso	X <sup>(b)</sup>	X			X	X
Estado funcional (ECOG)	X <sup>(b)</sup>	X			X	X
<b>Seguridad</b>						
Electrocardiograma (ECG)	X <sup>(b)</sup>					
Acontecimientos pre-tratamiento / Acontecimientos adversos / AAG	X	X			X	X(j)
Hemograma completo	X <sup>(b)</sup>	X <sup>(c)</sup>			X	
Bioquímica en sangre <sup>(d)</sup>	X <sup>(b)</sup>	X			X	
Medicaciones concomitantes / hemoderivados	X	X			X	
<b>Eficacia (j)</b>						
PET/TC	X					
TC toraco-abdominal	X			X	X <sup>(i)</sup>	X <sup>(h)</sup>
Pruebas funcionales respiratorias	X				X <sup>(f)</sup>	X <sup>(f)</sup>
RM/TC cerebral	X <sup>(k)</sup>			X <sup>(f)</sup>	X <sup>(f)</sup>	X <sup>(f)</sup>
Otras técnicas por imagen si son necesarias	X			X	X	X <sup>(h)</sup>

(a) Antes de cualquier procedimiento del estudio.

(b) Dentro de los 7 días previos al primer tratamiento con los fármacos en estudio.

(c) Deberá realizarse en las 24h previas a los días 1 de cada semana de tratamiento (D1, 8 y 15 del ciclo). En caso de que, el día 1, 8 o 15 sea lunes se permite hacerla el viernes anterior. En la Basal se aceptará +/- 3 días laborables.

(d) Urea, creatinina, sodio, potasio, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, proteínas totales y albúmina.

(e) En los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento del estudio (+/- 3 días laborables).

(f) Según criterio del investigador.

(g) Hasta la progresión de la enfermedad: cada 6 semanas (+/- 3 días laborables). Después de la progresión, cada 12 semanas (+/- 3 días laborables) hasta que el paciente fallezca.

(h) En caso de interrupción del tratamiento por otra razón distinta de la progresión de la enfermedad, deberán realizarse cada 12 semanas (+/- 3 días laborables) todas las valoraciones de la eficacia hasta progresión de la enfermedad.

(i) Se realizará una TC toraco-abdominal entre los 30 y los 60 días de finalizar el tratamiento de quimioradioterapia concomitante, según la práctica habitual del centro, y posteriormente la valoración tumoral se llevará a cabo cada 12 semanas (+/- 3 días laborables) hasta progresión de la enfermedad.

(j) Las toxicidades se registrarán hasta 30 días después de la última administración del fármaco. Las que se observen después de >90 días de haber completado la RT y se atribuyan a la RT también se tendrán que registrar por ser toxicidades tardías.



(k) Se realizará TC cerebral y en caso de dudas RM cerebral

### **Criterio principal de valoración de la eficacia**

Se evaluará la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión (SLP). Se define la SLP como el tiempo desde el momento de la inclusión del paciente hasta la documentación de la progresión o la muerte por cualquier causa.

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

### **6.1 Plan estadístico y de análisis**

#### **Tamaño de la muestra**

El estudio está diseñado para evaluar la mediana de SLP. Consideramos una mediana de SLP inaceptable para el tratamiento experimental de 10 meses ( $p_0$ ) y una bastante aceptable de 15 meses ( $p_1$ ). 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 62 pacientes evaluables.

Esta cifra aumentará un 10% por las posibles pérdidas de pacientes evaluables. La cifra final es de 68 pacientes.

#### **Violaciones de protocolo**

Las desviaciones principales y secundarias del protocolo en el momento de la entrada en el estudio y durante el estudio se describirán si procede en este informe.

#### **Población analizada**

##### **Población por intención de tratar (ITT)**

Todos los pacientes del estudio serán incluidos en la población por intención de tratar.

#### **Población elegible**

La 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 el



momento de la entrada en el estudio (las desviaciones principales del protocolo estarán definidas en el PAE).

### **Población evaluable con respecto a la respuesta**

La 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**.

Para ser **evaluable**, un paciente deberá 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 evaluable con respecto a la seguridad**

En el análisis de la seguridad, se incluirá a todos los pacientes tratados.

#### **Definiciones**

- Tasa de respuesta objetiva

La tasa de respuesta objetiva (RO) se calculará del siguiente modo:

$$RO = \frac{\sum (\#RC + \#RP)}{N} \quad \text{siendo:}$$

- # RC = número de pacientes cuya mejor respuesta es RC,
- # RP = número de pacientes cuya mejor respuesta es RP,
- N = número de pacientes aptos para el análisis.

- Tasa de control de la enfermedad

La tasa de control de la enfermedad (CE) se calculará del siguiente modo:

$$CE = \frac{\sum (\#RC + \#RP + \#EE)}{N} \quad \text{siendo:}$$

- # RC = número de pacientes cuya mejor respuesta es RC,
- # RP = número de pacientes cuya mejor respuesta es RP,



- # EE = número de pacientes cuya mejor respuesta es EE (la EE no incluye sin RC/ sin PE)
- N = número de pacientes aptas para el análisis.
- Duración de la respuesta

La duración de la respuesta global se medirá en los pacientes que responden al tratamiento (RC + RP) desde el tiempo a partir del cual se cumplen los criterios de medición en cuanto a respuesta completa o parcial (sea cual fuere la que primero se registre) hasta la fecha de progresión o la fecha de la muerte por cualquier causa.

A las pacientes con pérdida de seguimiento o que alcancen el punto de análisis sin un registro conocido de progresión o muerte se les censurará la duración de la respuesta en la fecha de la última valoración tumoral o en la última fecha de contacto de un seguimiento que no indicase progresión, lo que ocurriera en último lugar. En pacientes que reciban un nuevo tratamiento antineoplásico en ausencia de progresión, la duración de la respuesta se censurará en la fecha de la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico.
- Duración del control de la enfermedad

La duración del control de la enfermedad se medirá en pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable desde la fecha de inclusión del paciente hasta la fecha de progresión o la fecha de la muerte por la causa que fuere. A las pacientes con pérdida de seguimiento o que alcancen el punto de análisis sin un registro conocido de progresión o muerte se les censurará la duración del control de la enfermedad en la fecha de la última valoración tumoral o en la última fecha de contacto de un seguimiento que no indicase progresión, lo que ocurriera en último lugar. En pacientes que reciban un nuevo tratamiento antineoplásico en ausencia de progresión, la duración del control de la enfermedad se censurará en la fecha de la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico.
- Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión se calculará a partir de la fecha de inclusión del paciente hasta la fecha de la progresión o de la muerte (sea cual fuere el motivo de esta). Las pacientes con pérdida del seguimiento sin un registro conocido de progresión o muerte en el momento del análisis tendrán la supervivencia libre de progresión censurada en la fecha de la última valoración tumoral o en la fecha del último contacto de un seguimiento que no indique progresión, lo que suceda más tarde.





- Supervivencia global

La supervivencia global se medirá a partir de la fecha de inclusión del paciente hasta la muerte o la pérdida del seguimiento. En pacientes que no hayan muerto, la duración de la supervivencia se censurará en la fecha del último contacto si la paciente causa pérdida de seguimiento o en la fecha de las últimas noticias.

## **6.2. Métodos estadísticos clínicos**

### **6.2.1. Análisis de la eficacia**

Las curvas de supervivencia para la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la duración de respuesta y del control de la enfermedad se estimarán utilizando el método de Kaplan-Meier, obteniendo estimaciones para las medidas y tasas de supervivencia a diferentes tiempos con sus correspondientes intervalos de confianza con un nivel de confianza del 95%, utilizando para ello los procedimientos adecuados para la estimación de dichos intervalos.

Se calculará también la tasa de respuesta tumoral con su correspondiente intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95%.

### **6.2.2. Análisis de la seguridad**

Se valorarán los parámetros hematológicos (leucocitos, RAN, plaquetas, hemoglobina), neutropenia febril, parámetros bioquímicos (ALT, AST, fosfatasa alcalina, creatinina, bilirrubina total) y las toxicidades no hematológicas. Se utilizarán los CTCAE versión 4.0.

Se presentarán tablas de resumen descriptivas de todos los parámetros de la seguridad por grupo de tratamiento. Todos los acontecimientos adversos aparecidos, efectos tóxicos hematológicos o bioquímicos basados en determinaciones de laboratorio y acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y graves se resumirán por grupo de tratamiento y categoría de los CTCAE v4.0 y por peor grado. Se resumirán además los acontecimientos que hayan causado retirada de pacientes o reducción o interrupción de la dosis.

### **6.2.3. Análisis de la adherencia terapéutica**

Para el cálculo del cumplimiento terapéutico de vinorelbina se deberá mantener un recuento exacto del número de comprimidos dispensados al paciente, número de unidades devueltas y número teórico que debería haberse tomado.

La adherencia se calculará dividiendo el número de comprimidos tomados (diferencia entre dispensados y devueltos) entre el número de comprimidos teóricos.

Los datos de la adherencia del tratamiento se recogerán y resumirán en términos de porcentaje. Se describirá mediante media acompañada de su intervalo correspondiente y mediana acompañada del rango.



Consideraremos que un paciente cumple con la adherencia si el cumplimiento es superior o igual al 90%.

Si el número de pacientes cumplidores y no cumplidores con la adherencia lo permite, realizaremos un análisis de supervivencia para saber si la variable adherencia influye en la SLP y SG.

### **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

Inicialmente se reclutaron 68 pacientes, aunque uno de ellos fue excluido al incumplir el primer criterio de inclusión, otro por no llegar a empezar el tratamiento y otro porque su tratamiento no siguió el protocolo. Por tanto, finalmente se consideraron válidos 65 pacientes en el estudio pertenecientes a 17 centros hospitalarios distintos.

### 7.2. DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

En la Tabla 2 se describen las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total		Total
Total	65 (100%)	Total	65 (100%)
Edad en la primera visita		Primer diagnóstico histopatológico	
Media (DT)	61,9 (8,1)	Carcinoma	
Mediana (Mín.-Máx.)	62 (33-75)	escamoso/epidermoide	27 (41,5%)
Sexo del paciente		Adenocarcinoma	29 (44,6%)
Varón	50 (76,9%)	Carcinoma de células grandes	1 (1,5%)
Mujer	15 (23,1%)	Carcinoma adenoescamoso	4 (6,2%)
Tabaquismo		Otros	2 (3,1%)
No fumador	3 (4,6%)	No consta	2 (3,1%)
Ex fumador	27 (41,5%)	Estadio T	
Fumador	35 (53,8%)	TX	1 (1,5%)
Peso (kg)		T1	5 (7,7%)
Media (DT)	75,4 (15,9)	T2	10 (15,4%)
Mediana (Mín.-Máx.)	75 (42-121)	T3	13 (20,0%)
Altura (cm)		T4	36 (55,4%)
Media (DT)	167,3 (6,6)	Estadio N	
Mediana (Mín.-Máx.)	168 (150-181)	N0	5 (7,7%)
IMC		N1	7 (10,8%)
Media (DT)	26,8 (4,8)	N2	35 (53,8%)
	26,6 (16,2-42,9)	N3	18 (27,7%)
Mediana (Mín.-Máx.)	42,9	Estadio M	
Bajo peso	2 (3,1%)	M0	65 (100%)
Normo peso	21 (32,3%)	Grado	
Sobrepeso	25 (38,5%)	IIIA	27 (41,5%)
Obesidad	17 (26,2%)	IIIB	38 (58,5%)
Superficie corporal		Electrocardiograma	
Media (DT)	1,82 (0,21)	No realizado	2 (3,1%)
	1,84 (1,17-2,39)	Normal	54 (83,1%)
Mediana (Mín.-Máx.)	2,39	Anormal	9 (13,8%)
ECOG		Pruebas funcionales respiratorias	
0	34 (52,3%)	Normal	64 (98,5%)
1	31 (47,7%)	Anormal	1 (1,5%)

Tabla 2. Descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

A continuación, vamos a analizar las comorbilidades presentes en estos pacientes. En la Tabla 3 se muestran las tipologías observadas. Tenemos 6 pacientes (9,2%) sin ninguna comorbilidad, mientras que 59 pacientes (90,8%) presentan alguna comorbilidad.

	N	%
Total	65	100,0%
ALÉRGICO	4	6,2%
CARDIOVASCULAR	32	49,2%
ENDOCRINOLÓGICO	19	29,2%
GASTROINTESTINAL	10	15,4%
GENITO-URINARIO	9	13,8%
GINECO-OBSTÉTRICO	2	3,1%
HEMATOLÓGICO	3	4,6%
HEPÁTICO	2	3,1%
NEUROLÓGICO	8	12,3%
OBESIDAD	3	4,6%
ÓSTEO - MUSCULAR	8	12,3%
OTORRINOLARINGOLÓGICO	2	3,1%
PSIQUIÁTRICO	7	10,8%
RENAL	7	10,8%
RESPIRATORIO	25	38,5%
OTRO	27	41,5%

*Tabla 3. Comorbilidades presentes en los pacientes analizados.*

### 7.3 DATOS SOBRE EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron tratamiento. En la Tabla 4 se muestra el tratamiento llevado a cabo sobre este conjunto de pacientes. Los 51 pacientes con tratamiento completado recibieron cuatro ciclos de tratamiento (dos iniciales de inducción y dos finales concomitantes con radioterapia). De los dos pacientes que finalizaron el tratamiento por fallecimiento, uno lo hizo durante el primer ciclo y otro durante el tercer ciclo. De los cinco pacientes que finalizaron el tratamiento por progresión, cuatro recibieron dos ciclos completos y uno recibió tres ciclos completos. Los dos pacientes que presentaron toxicidad únicamente recibieron un ciclo completo de tratamiento. El paciente que abandona el tratamiento por su propia decisión recibió parte del primer ciclo. El paciente que abandona el tratamiento por desviación del protocolo recibió dos ciclos completos. Por último, de los tres pacientes que abandonan el tratamiento por otros motivos, uno recibe tres ciclos completos, uno recibe dos ciclos completos y otro lo abandona durante el segundo ciclo.

	Total		Total
Total	65 (100%)	Total	65 (100%)
Finalización del tratamiento		Ciclos	
	51		51
Completado	(78,5%)	C1, C2, C3 y C4 completos	(78,5%)
	14		
No completado	(21,5%)	C1, C2 y C3 completos	2 (3,1%)
Exitus	2 (3,1%)	C1, C2 completos y C3 incomp.	1 (1,5%)
Progresión de la			
enfermedad	5 (7,7%)	C1 y C2 completos	6 (9,2%)
Toxicidad del tratamiento	2 (3,1%)	C1 completo y C2 incompleto	1 (1,5%)
Decisión del paciente	1 (1,5%)	C1 completo	2 (3,1%)
Desviación del protocolo	1 (1,5%)	C1 incompleto	2 (3,1%)
Otros	3 (4,6%)		

*Tabla 4. Tratamiento sobre los pacientes incluidos en el estudio.*

A continuación, vamos a describir las dosis administradas (mg) de Vinorelbina y Cisplatino para estos pacientes. En la Tabla 5A se resumen estas dosis.

	Pacientes que reciben alguna dosis	Dosis total media	Dosis total mínima	Dosis total máxima
Vinorelbina (mg)				
Ciclo 1	65	428,00	100	450
Ciclo 2	61	426,89	150	450
Ciclo 3	54	259,44	90	290
Ciclo 4	51	255,49	90	270
Total	65	1244,62	100	1460
Cisplatino (mg)				
Ciclo 1	65	145,81	110	197
Ciclo 2	61	145,49	78	197
Ciclo 3	54	150,71	119	304
Ciclo 4	50	147,43	119	192
Total	65	520,96	110	778

*Tabla 5A. Dosis administradas (mg) de Vinorelbina y Cisplatino.*

En la Tabla 5 se muestra una descripción de los retrasos, reducciones de dosis o cancelaciones de fármacos para cada uno de los ciclos considerados en este estudio. Para cada uno de los cuatro ciclos de tratamiento aparece el número de pacientes que han recibido alguna dosis del ciclo, el número que abandonan el tratamiento en ese ciclo antes de finalizarlo y el número de pacientes que presentan alguna incidencia en el mismo (retraso, reducción o cancelación de alguna de la dosis del ciclo).

	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo	Cuarto ciclo
Pacientes	65	61	54	51
Sin incidencias durante el ciclo	56 (86,2%)	47 (77,0%)	37 (68,5%)	35 (68,6%)
Abandonos durante el ciclo	2 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Decisión del paciente	1	0	0	0
Desviación del protocolo	0	0	0	0
Exitus	1	0	1	0
Progresión de la enfermedad	0	0	0	0
Toxicidad del tratamiento	0	0	0	0
Tratamiento incompatible	0	0	0	0
Otros	0	1	0	0
Cancelación alguna dosis	6 (9,2%)	7 (11,5%)	4 (7,4%)	7 (13,7%)
Toxicidad hematológica	3	3	2	2
Toxicidad no hematológica	0	1	1	2
Enfermedad recurrente	1	0	0	0
Razones administrativas	1	0	0	0
Otras razones	2	4	1	3
Retraso alguna dosis	2 (3,1%)	8 (13,1%)	14 (25,9%)	11 (21,6%)
Toxicidad hematológica	1	7	6	7
Toxicidad no hematológica	0	0	2	2
Enfermedad recurrente	0	0	1	0
Razones administrativas	0	0	6	1
Otras razones	1	1	2	1
Reducción alguna dosis	1 (1,5%)	3 (4,9%)	4 (7,4%)	2 (3,9%)
Toxicidad hematológica	1	3	2	2
Otras razones	0	1	2	0

*Tabla 5. Incidencias en los ciclos de tratamiento de los pacientes estudiados.*

En este protocolo estaba establecida una dosis teórica de 50 mg de Vinorelbina en cada una de las 9 sesiones de cada ciclo de inducción (ciclos 1 y 2) y 30 mg en cada una de las 9 sesiones de cada ciclo concomitante (ciclos 3 y 4), mientras que se establecía una dosis de 80 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal de Cisplatino en la primera sesión de cada uno de los cuatro ciclos de tratamiento. Vamos a establecer, para cada fármaco, el porcentaje de dosis suministrada respecto al valor teórico que debería suministrarse en cada ciclo. En la Tabla 5B podemos ver un resumen de los porcentajes observados respecto a los valores teóricos en los ciclos completados por los 65 pacientes incluidos en el estudio.

	No reciben dosis	< 100% dosis teórica	100% dosis teórica	> 100% dosis teórica	% medio dosis teórica recibida
Vinorelbina (mg)					
Ciclo 1	0	8	57	0	95,11%
Ciclo 2	4	12	49	0	89,03%
Ciclo 3	11	6	45	3	79,83%
Ciclo 4	14	10	41	0	74,25%

Cisplatino (mg)					
Ciclo 1	0	12	40	13	100,43%
Ciclo 2	4	15	32	14	93,43%
Ciclo 3	11	10	29	15	85,07%
Ciclo 4	15	11	25	14	77,40%

*Tabla 5B. Cumplimiento dosis administradas de Vinorelbina y Cisplatino por ciclo*

Se ha calculado el porcentaje global de Vinorelbina que ha recibido cada paciente respecto a la dosis que debería haber recibido de haber completado el protocolo correctamente (450 mg los dos primeros ciclos y 270 mg los dos últimos, esto es, 1.440 mg). También se ha calculado el porcentaje global de Cisplatino que ha recibido cada paciente respecto a la dosis que debería haber recibido de haber completado el protocolo correctamente (320 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal). En la Tabla 5C podemos ver un resumen de los valores observados en los 65 pacientes incluidos en el estudio.

	Dosis media	% medio respecto a la dosis teórica completa
Vinorelbina (mg)	1.244,62	86,43%
Cisplatino (mg)	520,96	89,08%

*Tabla 5C. Cumplimiento dosis administradas de Vinorelbina y Cisplatino por paciente.*

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

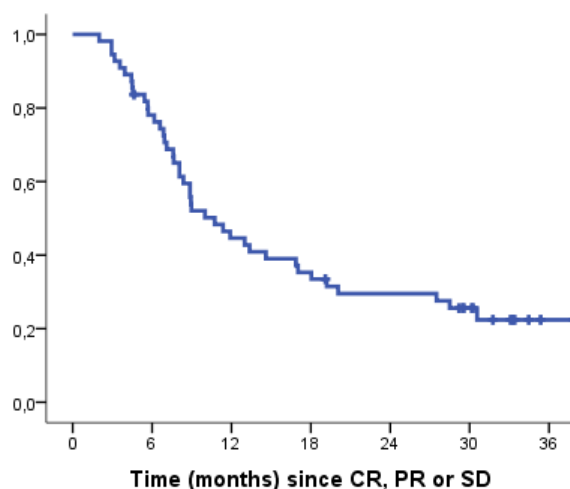
### 7.4.1 Análisis de Eficacia

En la Tabla 7 se describe la mejor respuesta al tratamiento de estos 65 pacientes, con 4 pacientes (6,2%) que presentaron respuesta completa (IC95% 2,4-14,8%), 39 (60,0%) que presentaron respuesta parcial (IC95% 47,9-71,0%), 12 (18,5%) con enfermedad estable (IC95% 10,9-29,6%), 7 con progresión (10,8%) (IC95% 5,3-20,6%) y 3 en los que no se pudo evaluar la respuesta (4,6%) (IC95% 1,6-12,7%).

Podemos ver que, de los 51 pacientes que han finalizado el tratamiento, 4 (7,8%) presentan una respuesta completa, 36 (70,6%) una respuesta parcial y 11 (21,6%) enfermedad estable. También tenemos 14 pacientes que no han finalizado tratamiento, de los cuales 3 (21,4%) presentaban respuesta parcial, 1 (7,1%) enfermedad estable, 7 (50,0%) progresión y 3 (21,4%) respuesta no aplicable / no evaluable.

	N	%
Tratamiento completo	51	
Respuesta Completa	4	7,8%
Respuesta Parcial	36	70,6%
Enfermedad Estable	11	21,6%
Tratamiento no completado	14	
Respuesta Parcial	3	21,4%
Enfermedad Estable	1	7,1%
Progresión enfermedad	7	50,0%
No aplicable/No evaluable	3	21,4%

*Tabla 7. Mejor respuesta al tratamiento.*



*Figura 0. Probabilidad de estar libre de progresión desde RC, RP o EE.*

Como hemos visto en la Tabla 7, de los 65 pacientes incluidos en el estudio, 55 alcanzaron respuesta completa, parcial o enfermedad estable durante el tratamiento. Vamos a calcular la duración de la respuesta de estos pacientes, que es el tiempo desde que se alcanza alguno de estos estados hasta que la enfermedad progresa. Para los 14 pacientes que aún no han progresado al cierre del estudio tendremos una duración censurada hasta la fecha de último seguimiento. En la Figura 0 podemos ver la probabilidad de pacientes que han alcanzado respuesta completa, parcial o enfermedad estable y siguen libres de progresión desde la fecha en que han registrado la mejor respuesta. El porcentaje estimado de pacientes que alcanzan RC, RP o EE y permanecen sin progresión después de 6 meses es del 78,1% (IC95% 64,6-86,9%), un 44,6% después de 12 meses (IC95% 31,1-57,2%), un 35,3% después de 18 meses (IC95% 22,9-47,9%), y únicamente un 29,5% después de 24 meses (IC95% 18,0-37,8%).

#### **7.4.2 Supervivencia global y libre de progresión de los pacientes**

Los pacientes fueron seguidos desde su primer diagnóstico histopatológico hasta la fecha de cierre de este análisis preliminar o su fallecimiento, con una mediana de seguimiento de 29,1 meses (rango 1,1-43,5 meses) sobre el total de pacientes, y de 35,2 meses (rango 1,6-43,5 meses) sobre los que no han fallecido durante el seguimiento.

De los 65 pacientes considerados, 33 (50,8%) fallecieron durante el seguimiento. En la Figura 1 podemos ver la curva de supervivencia global estimada para estos pacientes, junto con una banda de confianza y el número de pacientes a riesgo para diferentes referencias temporales. Tenemos una mediana de supervivencia global estimada de 35,6 meses (IC95% 24,4-46,8 meses), con una supervivencia estimada del 93,7% a los 6 meses (IC95% 84,1-97,6%), del 81,0% a los 12 meses (IC95% 69,0-88,7%) y del 60,4% a los 24 meses (IC95% 47,2-71,2%).



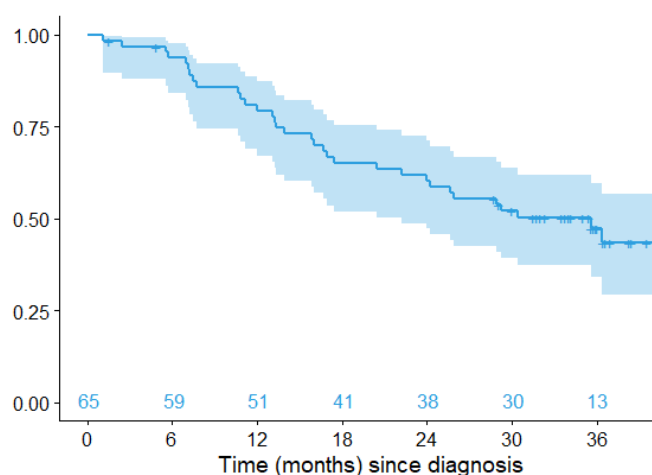


Figura 1. Supervivencia global estimada.

A continuación, vamos a evaluar la supervivencia global de los pacientes según diferentes factores pronóstico de interés. En la Tabla 8 podemos ver que ninguno de los factores considerados presenta una relación significativa con la supervivencia utilizando modelos de regresión de Cox univariantes, aunque la edad roza la significación estadística. Hay que tener en cuenta el reducido tamaño muestral para algunas de las categorías de los factores considerados.

	Censura	Exitus	HR	IC95%	p-valor
Pacientes	32	33			
Sexo	(49,2%)	(50,8%)			0,258
Hombre	22	28	(línea base)		
Mujer	10	5 (33,3%)	0,577	0,223	1,496
Edad	(66,7%)				0,089
<65 años	24	16	(línea base)		
>=65 años	8 (32,0%)	17 (68,0%)	1,812	0,913	3,596
Tabaquismo					0,566
Ex fumador	14	13	(línea base)		
Fumador activo	16	19	1,231	0,606	2,499
ECOG	(45,7%)	(54,3%)			0,159
0	19	15	(línea base)		
1	13	18	1,640	0,824	3,263
IMC	(41,9%)	(58,1%)			0,389
Normal	11	10	(línea base)		
Sobrepeso	10	15	1,110	0,498	2,474
Obesidad	10	7 (41,2%)	0,597	0,227	1,572
	(58,8%)				0,296

Tipo histológico						0,734
	11	16				
Escamosos	(40,7%)	(59,3%)	(línea base)			
	19	17				
No escamosos	(52,8%)	(47,2%)	0,888	0,448	1,759	
Grado						0,652
	15	12				
IIIA	(55,6%)	(44,4%)	(línea base)			
	17	21				
IIIB	(44,7%)	(55,3%)	1,178	0,578	2,398	
Estadio T						0,245
T1-T2	9 (60,0%)	6 (40,0%)	(línea base)			
	22	27				
T3-T4	(44,9%)	(55,1%)	1,691	0,697	4,104	
Estadio N						0,754
N0-N1	6 (50,0%)	6 (50,0%)	(línea base)			
	18	17				
N2	(51,4%)	(48,6%)	0,777	0,305	1,977	0,596
		10				
N3	8 (44,4%)	(55,6%)	1,015	0,367	2,806	0,977

Tabla 8. Supervivencia global según factores al diagnóstico.

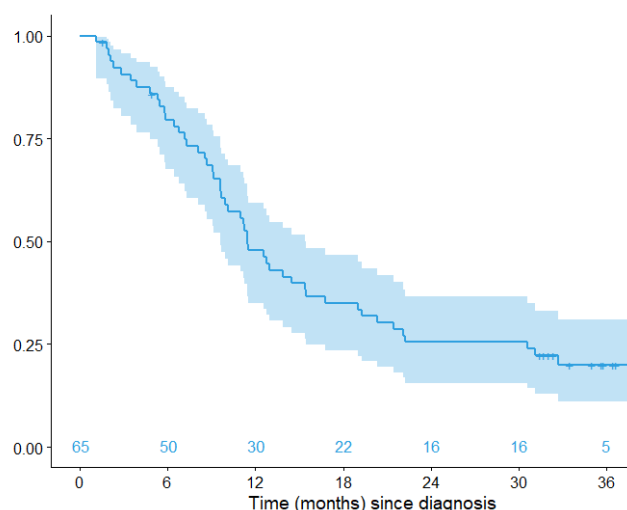
Si consideramos la supervivencia a los 24 meses de este grupo de pacientes desde el primer diagnóstico patológico (que es el punto de origen de la supervivencia global, y no el momento en el que finaliza el tratamiento), tenemos que 38 pacientes permanecen vivos a los 24 meses y 25 han fallecido antes de ese tiempo (hay dos pacientes que no fallecen en este periodo, pero con tiempo de seguimiento insuficiente que no entrarían en este análisis). Tenemos dos pacientes que fallecen antes de los 3 meses del diagnóstico, mientras que ningún paciente progresa antes de los 3 meses del diagnóstico. En la Tabla 9 podemos ver el efecto de estos factores sobre el ajuste de la probabilidad de muerte antes de 24 meses mediante modelos de regresión logística univariantes.

	Vivo a los 24 meses	Muerto a los 24 meses	OR	IC95%	p-valor
Pacientes	38 (60,3%)	25 (39,7%)			
Sexo					0,340
Hombre	28 (57,1%)	21 (42,9%)	(línea base)		
Mujer	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0,533	0,147 1,938	
Edad					0,108
<65 años	26 (68,4%)	12 (31,6%)	(línea base)		
>=65 años	12 (48,0%)	13 (52,0%)	2,347	0,829 6,647	
Tabaquismo					0,239
Ex fumador	18 (66,7%)	9 (33,3%)	(línea base)		
Fumador activo	17 (51,5%)	16 (48,5%)	1,882	0,658 5,389	
ECOG					0,113
0	23 (69,7%)	10 (30,3%)	(línea base)		
1	15 (50,0%)	15 (50,0%)	2,300	0,820 6,450	
IMC					0,125
Normal	10 (50,0%)	10 (50,0%)	(línea base)		
Sobrepeso	14 (56,0%)	11 (44,0%)	0,786	0,241 2,556	0,689
Obesidad	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0,214	0,047 0,984	0,048

Tipo histológico							0,973
Escamosos	16 (59,3%)	11 (40,7%)	(línea base)				
No escamosos	20 (58,8%)	14 (41,2%)	1,018	0,364	2,845		
Grado							0,967
IIIA	15 (60,0%)	10 (40,0%)	(línea base)				
IIIB	23 (60,5%)	15 (39,5%)	0,978	0,349	2,743		
Estadio T							0,977
T1-T2	9 (60,0%)	6 (40,0%)	(línea base)				
T3-T4	28 (59,6%)	19 (40,4%)	1,018	0,311	3,332		
Estadio N							0,545
N0-N1	6 (60,0%)	4 (40,0%)	(línea base)				
N2	23 (65,7%)	12 (34,3%)	0,783	0,185	3,319	0,740	
N3	9 (50,0%)	9 (50,0%)	1,500	0,313	7,186	0,612	

*Tabla 9. Supervivencia a los 24 meses según factores al diagnóstico.*

También se ha registrado la presencia de progresión en estos pacientes, evaluando el tiempo libre de progresión considerando como eventos la progresión o el exitus sin progresión. Tenemos 48 pacientes (73,8%) que han experimentado una progresión durante el seguimiento, de los cuales en 31 se ha registrado un exitus tras la misma. También tenemos 2 pacientes que ha fallecido sin registrarse progresión. En la Figura 2 podemos ver la curva de supervivencia libre de progresión estimada para estos pacientes, junto con una banda de confianza y el número de pacientes a riesgo para diferentes referencias temporales. Tenemos una mediana de supervivencia libre de progresión estimada de 11,5 meses (IC95% 9,6-15,4), con una supervivencia libre de progresión estimada del 79,6% (IC95% 67,5-87,6%) a los 6 meses, del 47,8% (IC95% 35,1-59,4%) a los 12 meses y del 25,5% (15,5-36,6%) a los 24 meses.



*Figura 2. Supervivencia libre de progresión estimada.*

Hemos visto que, de los 66 pacientes incluidos en el estudio, 48 han progresado durante el seguimiento, de los cuales 33 experimentaron una primera progresión a distancia (directamente o junto con una progresión local). En la Tabla 10 podemos ver la localización de la primera progresión de estos pacientes.

	Total	%
Pacientes	66	100,0%
Con progresión	48	72,7%
Con progresión 'local y a distancia' o 'a distancia'	33	68,8%
Características primera progresión		
Local y a distancia	17	51,5%
A distancia	16	48,5%
Localización primera progresión a distancia		
Pulmón	15	45,5%
Cerebrales	10	30,3%
Adenopatías pulmonares	7	21,2%
Derrame Pleural	7	21,2%
Hueso	5	15,2%
Hígado	1	3,0%
Glándula Adrenal	1	3,0%
Otros	10	30,3%

*Tabla 10. Características primera progresión durante el seguimiento.*

A continuación, vamos a describir los tratamientos que han recibido los 48 pacientes que han progresado durante el seguimiento. Respecto al número de líneas de quimioterapia que han recibido estos pacientes, tenemos 10 que no han recibido tratamiento, 18 con una línea, 12 con dos líneas, 4 con tres líneas y 2 con cuatro líneas de tratamiento. En la Tabla 11 podemos ver una descripción de estos tratamientos.

	N		N
Primera línea de quimioterapia	36	Segunda línea de quimioterapia	18
Monoterapia	16	Monoterapia	14
Pembrolizumab	5	Nivolumab	4
Nivolumab	4	Docetaxel	4
Afatinib	1	Atezolizumab	2
Atezolizumab	1	Bevacizumab	1
Docetaxel	1	Alectinib	1
Cisplatino	1	Pembrolizumab	1
Gemcitabina	1	Tarceva	1
Nivolumab	1	Combinación	4
Pemetrexed	1	Carboplatino + Pemetrexed	2
Combinación	20	Carboplatino + Paclitaxel	1
Carboplatino + Pemetrexed	4	Pembrolizumab + GSK3359609	1
Cisplatino + Pemetrexed	3	Tercera línea de quimioterapia	6
Carboplatino + Paclitaxel	2	Monoterapia	5
Docetaxel + Nintedanib	2	Atezolizumab	1
Carboplatino + Gemcitabina	1	Erlotinib	1
Cisplatino + Gemcitabina	1	Vinorelbina	1
Carboplatino + Taxol	1	Entrectinib	1
Carboplatino + Etoposido	1	Docetaxel	1
Carboplatino+Paclitaxel +		Combinación	1
Pembrolizumab	1	Carboplatino + Pemetrexed	1
Gemcitabina + CBDCA-AUC5 +		Cuarta línea de quimioterapia	2
Nivolumab	1	Monoterapia	2
Avastín + Carboplatino + Taxol	1	Paclitaxel	1
Bevacizumab + Carboplatino + Paclitaxel	1	Topotecan	1

*Tabla 11. Tratamientos de quimioterapia tras progresión durante el seguimiento.*

### 7.4.3 Conclusiones sobre Eficacia

El estudio NORA proporciona un nuevo concepto a explorar con el uso de quimioterapia metronómica. El tratamiento estudiado consigue una mediana de supervivencia libre de progresión estimada de 11.5 m y del 47,8% (IC95% 35,1-59,4%) a los 12 meses, que en el caso del estudio PACIFIC es de 16.8 m y 55% al año respectivamente.

La respuesta por intención de tratar fue 66% frente al 50.9% del citado estudio PACIFIC, siendo la tasa de fallo local exclusiva, en nuestro estudio, del 22%.

## 8. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 8.1. ALCANCE DE LA EXPOSICIÓN

No evaluado.

### 8.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

#### Resumen de los Acontecimientos adversos

Se han registrado 686 episodios de acontecimientos adversos / toxicidades asociadas al tratamiento, pudiéndose observar un mismo tipo de acontecimiento adverso / toxicidad en un mismo paciente hasta en 7 ocasiones (por ejemplo, el paciente 024003 presenta una disminución del conteo de neutrófilos en 7 ocasiones durante el tratamiento). Vamos a seleccionar únicamente aquellos acontecimientos adversos / toxicidades relacionadas con el tratamiento (relación probable o definitiva). En la Tabla 6 podemos ver el número de pacientes que ha experimentado cada uno de los posibles acontecimientos adversos / toxicidades (CTCAEv4.0), así como el grado y la presencia de reporte SAE. Podemos ver que de los 65 pacientes que recibieron tratamiento, 64 (98,5%) presentaron algún acontecimiento adverso / toxicidad relacionada con el tratamiento, de los cuales 43 (66,2%) presentaron acontecimientos adversos / toxicidades de grado menor o igual a 2, 14 (21,5%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 3 y únicamente 7 (10,8%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 4. También podemos ver que 10 pacientes (15,4%) tuvieron algún acontecimiento adverso / toxicidad para el que se reportó SAE.

#### Análisis de los Acontecimientos Adversos

			Grado máximo				Reporte SAE	
			1	2	3	4	No	Sí
Pacientes		65 (100%)	15	28	14	7	54	10
1. Blood and lymphatic system disorders	ANEMIA	33 (50,8%)	19	11	3	0	32	1
	FEBRILE NEUTROPENIA	4 (6,2%)	0	0	3	1	1	3
	OTHER	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0
4. Ear and labyrinth disorders	TINNITUS	3 (4,6%)	2	1	0	0	3	0
	OTHER	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0

7. Gastrointestinal disorders	ABDOMINAL PAIN	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0
	CONSTIPATION	10 (15,4%)	8	2	0	0	10	0
	DIARRHEA	22 (33,8%)	18	3	1	0	21	1
	DYSPEPSIA	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	DYSPHAGIA	16 (24,6%)	12	4	0	0	16	0
	ESOPHAGITIS	23 (35,4%)	11	10	2	0	21	2
	GASTRITIS	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	GASTROINTESTINAL PAIN	4 (6,2%)	3	1	0	0	3	1
	MUCOSITIS ORAL	7 (10,8%)	6	1	0	0	7	0
	NAUSEA	30 (46,2%)	19	10	1	0	30	0
	VOMITING	21 (32,3%)	9	11	1	0	19	2
	OTHER	9 (13,8%)	6	1	2	0	8	1
8. General disorders and administration site conditions	EDEMA LIMBS	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	FATIGUE	26 (40%)	17	8	1	0	26	0
	FEVER	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	OTHER	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
11. Infections and infestations	UPPER RESPIRATORY INFECTION	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0
	CREATININE INCREASED	3 (4,6%)	2	1	0	0	3	0
	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	30 (46,2%)	8	9	6	7	26	4
	PLATELET COUNT DECREASED	12 (18,5%)	10	1	1	0	11	1
	WHITE BLOOD CELL DECREASED	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0
	OTHER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
13. Investigations	ANOREXIA	11 (16,9%)	9	2	0	0	11	0
	HYPERGLYCEMIA	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	HYPOCALCEMIA	1 (1,5%)	0	0	1	0	0	1
	HYPOMAGNESEMIA	4 (6,2%)	1	2	1	0	3	1
	OTHER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
14. Metabolism and nutrition disorders	ANOREXIA	11 (16,9%)	9	2	0	0	11	0
	HYPERGLYCEMIA	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	HYPOCALCEMIA	1 (1,5%)	0	0	1	0	0	1
	HYPOMAGNESEMIA	4 (6,2%)	1	2	1	0	3	1
	OTHER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
15. Musculoskeletal and connective tissue disorders	ARTHRALGIA	3 (4,6%)	3	0	0	0	3	0
	MYALGIA	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
17. Nervous system disorders	DIZZINESS	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	DYSGEUSIA	3 (4,6%)	3	0	0	0	3	0
	HEADACHE	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	PARESTHESIA	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	OTHER	3 (4,6%)	3	0	0	0	3	0
20. Renal and urinary disorders	URINARY TRACT PAIN	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	OTHER	3 (4,6%)	0	2	1	0	1	2
22. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	COUGH	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	DYSPNEA	3 (4,6%)	2	1	0	0	3	0
	HICCUPS	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	PNEUMONITIS	1 (1,5%)	0	0	1	0	0	1
	OTHER	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
23. Skin and subcutaneous tissue disorders	ALOPECIA	3 (4,6%)	1	2	0	0	3	0
	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA SYNDROME	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	RASH MACULO-PAPULAR	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0

OTHER	10 (15,4%)	5	4	1	0	10	0
26. Vascular disorders OTHER	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0

*Tabla 6. Acontecimientos adversos /toxicidades relacionadas con el tratamiento.*

A continuación, se analizan los acontecimientos adversos / toxicidades relacionados con el tratamiento (relación probable o definitiva) en la fase de inducción (ciclos C1 y C2). Como hemos visto en la Tabla 5, 65 pacientes han pasado por esta fase (4 sólo recibieron el primer ciclo y 61 recibieron ambos ciclos). En la Tabla 6B podemos ver el número de pacientes que ha experimentado cada uno de los posibles acontecimientos adversos / toxicidades (CTCAEv4.0), así como el grado y la presencia de reporte SAE.

		Total	Grado máximo				Reporte SAE	
			1	2	3	4	No	Sí
Pacientes		65 (100%)	24	23	5	7	53	6
1. Blood and lymphatic system disorders	ANEMIA	16 (24,6%)	13	2	1	0	15	1
	FEBRILE NEUTROPENIA	4 (6,2%)	0	0	3	1	1	3
4. Ear and labyrinth disorders	TINNITUS	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	OTHER	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	CONSTIPATION	9 (13,8%)	8	1	0	0	9	0
	DIARRHEA	19 (29,2%)	16	3	0	0	18	1
	DYSPEPSIA	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	DYSPHAGIA	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	ESOPHAGITIS	4 (6,2%)	3	1	0	0	4	0
	GASTRITIS	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	GASTROINTESTINAL PAIN	2 (3,1%)	1	1	0	0	1	1
	MUCOSITIS ORAL	5 (7,7%)	4	1	0	0	5	0
	NAUSEA	28 (43,1%)	20	7	1	0	26	2
	VOMITING	14 (21,5%)	6	7	1	0	12	2
	OTHER	4 (6,2%)	3	0	1	0	3	1
7. Gastrointestinal disorders	EDEMA LIMBS	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
8. General disorders and administration site conditions	FATIGUE	20 (30,8%)	13	6	1	0	20	0
	FEVER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	OTHER	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
11. Infections and infestations	UPPER RESPIRATORY INFECTION	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0
	CREATININE INCREASED	3 (4,6%)	2	1	0	0	3	0
	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	21 (32,3%)	8	3	3	7	17	4
	PLATELET COUNT DECREASED	5 (7,7%)	4	1	0	0	4	1
13. Investigations	WHITE BLOOD CELL DECREASED	1 (1,5%)	0	1	0	0	1	0

14. Metabolism and nutrition disorders	ANOREXIA	8 (12,3%)	7	1	0	0	8	0
	HYPERGLYCEMIA	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
	HYPOCALCEMIA	1 (1,5%)	0	0	1	0	0	1
	HYPOMAGNESEMIA	2 (3,1%)	0	2	0	0	1	1
15. Musculoskeletal and connective tissue disorders	ARTHRALGIA	2 (3,1%)	2	0	0	0	2	0
	DIZZINESS	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
17. Nervous system disorders	DYSGEUSIA	3 (4,6%)	3	0	0	0	3	0
	HEADACHE	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	OTHER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
20. Renal and urinary disorders	URINARY TRACT PAIN	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
22. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	DYSPNEA	3 (4,6%)	2	1	0	0	3	0
	HICCUPS	2 (3,1%)	1	1	0	0	2	0
	OTHER	1 (1,5%)	1	0	0	0	1	0
23. Skin and subcutaneous tissue disorders	ALOPECIA	3 (4,6%)	1	2	0	0	3	0
	OTHER	4 (6,2%)	4	0	0	0	4	0

Tabla 6B. Acontecimientos adversos /toxicidades en la fase de inducción.

A continuación, se analizan los acontecimientos adversos / toxicidades relacionados con el tratamiento (relación probable o definitiva) en la fase de concomitancia (ciclos C3 y C4). Como hemos visto en la Tabla 5, 54 pacientes han pasado por esta fase (3 sólo recibieron el tercer ciclo y 51 recibieron ambos ciclos). En la Tabla 6C podemos ver el número de pacientes que ha experimentado cada uno de los posibles acontecimientos adversos / toxicidades (CTCAEv4.0), así como el grado y la presencia de reporte SAE.

			Grado máximo				Reporte SAE	
			1	2	3	4	No	Sí
Total			54					
(100%)			16	23	13	1	48	5
1. Blood and lymphatic system disorders	ANEMIA	24 (44,4%)	12	10	2	0	24	0
	OTHER	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
4. Ear and labyrinth disorders	TINNITUS	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	ABDOMINAL PAIN	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
	CONSTIPATION	2 (3,7%)	1	1	0	0	2	0
	DIARRHEA	4 (7,4%)	3	0	1	0	4	0
		14						
	DYSPHAGIA	(25,9%)	10	4	0	0	14	0
	ESOPHAGITIS	20 (37%)	9	9	2	0	18	2
	GASTROESOP. REFLUX DISEASE	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	GASTROINTESTINAL PAIN	4 (7,4%)	3	1	0	0	3	1
	MUCOSITIS ORAL	3 (5,6%)	3	0	0	0	3	0
		11						
	NAUSEA	(20,4%)	6	5	0	0	10	1
		12						
7. Gastrointestinal disorders	VOMITING	(22,2%)	6	6	0	0	11	1
	OTHER	5 (9,3%)	3	1	1	0	5	0



8. General disorders and administration site conditions	EDEMA LIMBS	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	FATIGUE	12 (22,2%)	7	5	0	0	12	0
	FEVER	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
13. Investigations	CREATININE INCREASED	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	20 (37,0%)	6	8	5	1	20	0
	PLATELET COUNT DECREASED	9 (16,7%)	8	0	1	0	9	0
	WHITE BLOOD CELL DECREASED	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
	OTHER	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
		6						
14. Metabolism and nutrition disorders	ANOREXIA	(11,1%)	5	1	0	0	6	0
	HYPOMAGNESEMIA	2 (3,7%)	1	0	1	0	2	0
	OTHER	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
15. Musculoskeletal and connective tissue disorders	ARTHRALGIA	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	MYALGIA	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	DIZZINESS	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
17. Nervous system disorders	DYSGEUSIA	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	PARESTHESIA	2 (3,7%)	2	0	0	0	2	0
	OTHER	2 (3,7%)	2	0	0	0	2	0
20. Renal and urinary disorders	OTHER	3 (5,6%)	0	2	1	0	1	2
22. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	COUGH	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	PNEUMONITIS	1 (1,9%)	0	0	1	0	0	1
	OTHER	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
23. Skin and subcutaneous tissue disorders	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA SYNDROME	1 (1,9%)	1	0	0	0	1	0
	RASH MACULO-PAPULAR	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0
	OTHER	8 (14,8%)	3	4	1	0	8	0
26. Vascular disorders	OTHER	1 (1,9%)	0	1	0	0	1	0

Tabla 6C. Acontecimientos adversos /toxicidades en la fase de concomitancia.

### 8.3 FALLECIMIENTOS, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES O CLINICAMENTE RELEVANTES

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

##### Fallecimientos

PATIENT NUMBER	GENDER / AGE	START DATE	STOP DATE	SAE (CTCAE)	Grade	Causality	If related, specify the drug	SERIOUSNESS	OUTCOME
010007	Female/ 56	14/10/2016	16/10/2016	Visceral arterial ischemia	5	Not related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Fatal
001003	Male/ 62	29/04/2017	29/04/2017	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	Not Related	NA	Fatal	Fatal

### Otros Acontecimientos Adversos graves o Clínicamente relevantes

PATIENT NUMBER	GENDER / AGE	START DATE	STOP DATE	SAE (CTCAE)	Grade	Causality	If related, specify the drug	SERIOUSNESS	OUTCOME
023003	Male/ 67	29/08/2016	02/09/2016	Vomiting // Nausea G3 //	3	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
007002	Male/ 59	26/08/2016	30/08/2016	Febrile Neutropenia	4	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
023003	Male/ 67	10/09/2016	13/09/2016	Febrile Neutropenia	3	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
005001	Male/ 63	11/09/2016	24/10/2016	Catheter related infection	3	Not related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
010006	Female/ 69	13/10/2016	16/10/2016	Neutrophil count decreased	4	Related	Vinorelbina y Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
023003	Male/ 67	01/09/2016	02/09/2016	Neutrophil count decreased	4	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
010008	Female/ 71	17/11/2016	25/11/2016	Thromboembolic event	3	Not related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
024002	Male/ 63	19/12/2016	23/12/2016	Trastornos renales y urinarios- otros: Insuficiencia renal aguda	2	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
010006	Female/ 69	22/12/2016	24/12/2016	Nausea	2	Related	Vinorelbina en Náuseas, Vómitos y esofagitis, en náuseas y vómitos en radioterapia	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
023006	Male/ 69	14/01/2017	30/01/2017 (neutropenia 19/01/2017)	Colitis	3	Related	Vinorelbina y Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
024004	Male/ 53	28/01/2017	06/02/2017	Thromboembolic event	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
005002	Male/ 56	01/02/2017	06/02/2017	Febrile Neutropenia	4	Related	Cisplatino y Vinorelbina	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
024002	Male/ 63	27/12/2016	29/12/2016	Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda	2	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
024004	Male/ 53	08/02/2017	10/02/2017	Thromboembolic event	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved with sequelae
012002	Male/ 68	14/02/2017	17/02/2017	Neutrophil count decreased	4	Related	Vinorelbina	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
024003	Male/ 33	16/03/2017	28/03/2017	Pneumonitis	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae

001001	Female/ 57	16/04/2017	18/04/2017	<b>Respirator y, thoracic and mediastinal disorders - Other</b>	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
022002	Male/ 44	22/05/2017	26/05/2017	<b>Hyperglycemia</b>	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
071002	Male/ 62	22/05/2017	07/07/2017	<b>Esophagitis</b>	3	Related	Cisplatino Vinorelbina Radioterapia	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved with sequelae
001005	Male/ 70	12/06/2017	14/06/2017	<b>Trastornos renales y urinarios- otros: Insuficiencia renal aguda</b>	3	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
001004	Male/ 70	12/06/2017	21/06/2017	<b>Trastornos renales y urinarios - Insuficiencia renal aguda</b>	3	Related	Cisplatino	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
001007	Male/ 72	09/07/2017	11/07/2017	<b>Upper respiratory infection</b>	3	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
001004	Male/ 70	25/07/2017	02/08/2017	<b>Pneumonitis</b>	3	Related	Radioterapia	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae
028003	Male/ 66	27/02/2017	17/03/2017	<b>Neoplasm benign malignant and unspecified (inc cysts and polyps)- brain metastasis</b>	4	Not Related	NA	Requires or prolongs patient hospitalization	Resolved without sequelae

#### 8.4 CONCLUSIONES SOBRE SEGURIDAD

Con relación a los 65 pacientes que recibieron tratamiento de inducción, 59 (90,8%) presentaron algún acontecimiento adverso / toxicidad relacionada con el tratamiento, de los cuales 47 (79,7%) presentaron acontecimientos adversos / toxicidades de grado menor o igual a 2, 5 (8,5%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 3 y únicamente 7 (11,9%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 4. También podemos ver que 6 pacientes (10,2%) tuvieron algún acontecimiento adverso / toxicidad para el que se reportó SAE.



Con relación a los 54 pacientes que recibieron tratamiento de concomitancia, 53 (98,1%) presentaron algún acontecimiento adverso / toxicidad relacionada con el tratamiento, de los cuales 39 (73,6%) presentaron acontecimientos adversos / toxicidades de grado menor o igual a 2, 13 (24,5%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 3 y únicamente 1 (1,9%) algún acontecimiento adverso / toxicidad de grado 4. También podemos ver que 5 pacientes (9,4%) tuvieron algún acontecimiento adverso / toxicidad para el que se reportó SAE.

Además de estos efectos adversos observados, y teniendo en cuenta que solo dos pacientes abandonaron el tratamiento debido a toxicidad y hubo un bajo número de cancelaciones de dosis o reducciones, se puede concluir que se ha observado una buena tolerabilidad del tratamiento.

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

El tratamiento quimio-radioterápico concurrente óptimo en estadios localmente avanzados irresecables sigue siendo uno de los elementos con menos avances en los últimos años, salvo el mantenimiento con durvalumab (PACIFIC) tras el mismo, que se ha instaurado como tratamiento estándar. Nuestro estudio proporciona un nuevo concepto a explorar con el uso de quimioterapia metronómica. El tratamiento estudiado consigue una mediana de supervivencia libre de progresión estimada de 11.5 m y del 47,8% (IC95% 35,1-59,4%) a los 12 meses, que en el caso del estudio PACIFIC es de 16.8 m y 55% al año respectivamente.

La respuesta por intención de tratar fue 66% frente al 50.9% del citado estudio PACIFIC, siendo la tasa de fallo local exclusiva, en nuestro estudio, del 22%.

En estadios localmente avanzados se ha alcanzado un "plateau" en cuanto a beneficios con la quimio-radioterapia. Por tanto, es conveniente intentar buscar regímenes de combinación que sean más cómodos y mejor tolerados por los pacientes, con un buen rango riesgo/beneficio.

En la actualidad, existen diferentes regímenes con fármacos de tercera generación que podrían ser elegibles para esquemas con radioterapia, y que han demostrado mejor tolerancia en enfermedad avanzada. En este sentido podrían jugar un papel importante los citostáticos orales como la vinorelbina. Esta droga aporta varios aspectos interesantes y que favorecen su uso en concomitancia con la radioterapia. Una de ellas es su formulación oral. Recientemente un estudio en cáncer de pulmón avanzado ha demostrado que el 75% de los pacientes que recibían vinorelbina, preferían la formulación oral en combinación con carboplatino. La vinorelbina oral ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados ser un fármaco eficaz en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón localmente avanzado y metastásico, con un buen perfil de seguridad.

Todo esto la convierte a la quimioterapia metronómica en una estrategia de tratamiento atractiva para combinar con un platino, la radioterapia y la inmunoterapia. Buscando una mayor exposición de las células tumorales al citostático, manteniendo el efecto radio-sensibilizador durante la concomitancia e intentando minimizar la toxicidad del tratamiento. Vinorelbina oral, por los resultados obtenidos en estudios con esquema



estándar, su perfil de toxicidad no acumulativa, su formulación oral y su efecto radio-sensibilizador in vitro, parece el perfecto citostático para estudiar en esquema metronómico. El esquema metronómico de vinorelbina oral en monoterapia ha sido testado en un ensayo fase I. Observando con una dosis de 50 mg tres veces por semana una excelente tolerancia y un nivel de actividad antitumoral interesante. Posteriormente se ha realizado el estudio fase I para testar el efecto del esquema metronómico en combinación con RT concomitante. No se detectaron toxicidades limitantes de dosis hasta que no llegaron al nivel de 150 mg por semana, donde observaron un caso de neutropenia febril.

Con la llegada del PACIFIC todas las demás aproximaciones y discusiones tienen que girar en adaptar los nuevos esquemas al mantenimiento con durvalumab. En este sentido, también la quimioterapia metronómica aportaría una mejor tolerancia y menor toxicidad y con posibilidad de combinar con la inmunoterapia pues parece puede transformar el microambiente y favorecer el tratamiento con PD-L1, habiendo ya alguna pequeña serie con esta aproximación.