

REPLAY STUDY

**“Ensayo clínico Fase II abierto, multicéntrico, para evaluar la eficacia del retratamiento con pembrolizumab en segunda línea o posteriores, en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado”
(GECP 17/02- 3475-726)**

INFORME ESTUDIO CLINICO: RESUMEN INFORME FINAL

Sponsor: Fundación GECP

Trial Coordinator in Spain (SLCG): Dr. Luis Paz Ares



ÍNDICE

1.	RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO	3
10.	DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO.....	12
10.1	Selección	12
10.2	Distribución de los pacientes	12
11.	CARACTERISTICAS BASALES	12
12.	ANALISIS ESTADISTICO.....	15
12.1	Tratamiento	15
12.2	Eficacia.....	16
13.	ANALISIS DE SEGURIDAD	18
14.	CONCLUSIONES	20



1. RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO

TÍTULO: Ensayo clínico Fase II abierto, multicéntrico, para evaluar la eficacia del retratamiento con pembrolizumab en segunda línea o posteriores, en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

PROMOTOR: Fundación GECP

NUMERO DE PROTOCOLO: REPLAY (GECP 17/02)

CÓDIGO MSD: 3475-726

CENTROS DEL ESTUDIO: 19 centros en España

FASE DE DESARROLLO: Fase II

PERIODO DE ESTUDIO: Se estima que la duración del estudio sea de 4 años (2 años de reclutamiento + 1 año para llegar la última visita del primer paciente (FPLV) +1 año de seguimiento)

OBJETIVOS:

Objetivo primario e hipótesis

Evaluar la eficacia de la reexposición de pembrolizumab administrada 200 mg iv cada 21 días en segunda línea o más para NSCLC avanzado después de la progresión a los inhibidores de PD1 / PDL1 de punto de control medidos por Tasa de respuesta general (ORR) según RECIST v1.1 y según RECIST modificado (irRC).

Hipótesis: Los pacientes que presentan un beneficio para los inhibidores de PD1/PDL1 del punto de control pueden beneficiarse de una terapia adicional con pembrolizumab en el momento de la progresión. El grado de beneficio puede depender de la respuesta inicial a los inhibidores del punto de control PD1/PDL1 previos y de su duración, y de la intercalación (o no) de tratamientos adicionales como la quimioterapia entre aquellos pacientes sin beneficio de los inhibidores del punto de control PD1/PDL1.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la eficacia de la reexposición de pembrolizumab administrada 200 mg iv cada 21 días en segunda línea o más para NSCLC avanzado después de la progresión a los inhibidores de PD1 / PDL1 de punto de control medidos por supervivencia libre de progresión (PFS) según RECIST v1.1 y por RECIST modificado. y Supervivencia General (SG).

2. Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de la reexposición de pembrolizumab administrado 200 mg iv cada 21 días en segunda línea o más para NSCLC avanzado después de la progresión a los inhibidores de PD1 / PDL1 de punto de control medidos según la versión de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. - Instituto Nacional del Cáncer - Institutos Nacionales de Salud)

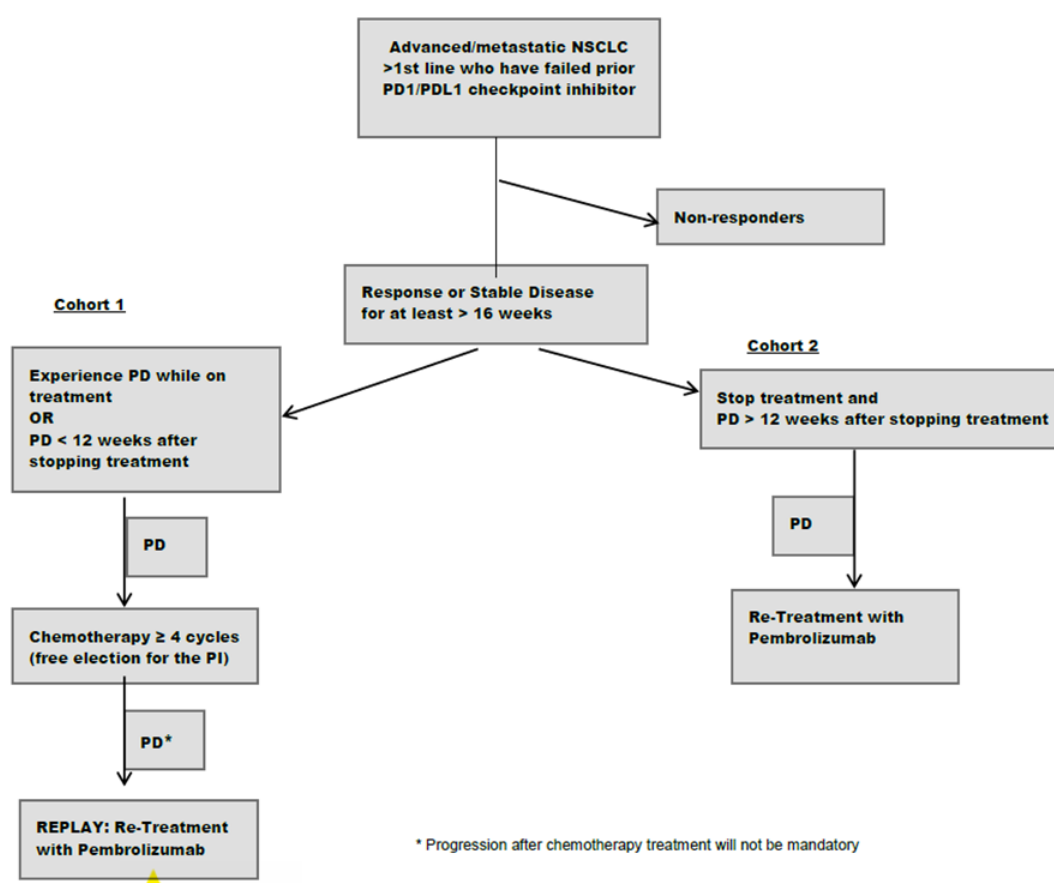


Objetivos exploratorios

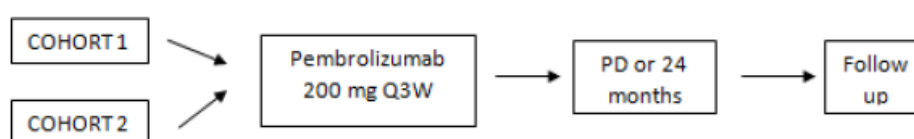
Evaluar biomarcadores exploratorios predictivos y pronósticos en muestras de archivo o recién obtenidas fijadas en formalina y sangre y su asociación con el estado de la enfermedad y/o la respuesta al tratamiento.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Diagrama para la selección de pacientes



Diseño del estudio





Este es un ensayo multicéntrico exploratorio de fase II de pembrolizumab MK-3475 intravenoso (IV) como segunda línea o más con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado que no ha respondido a un tratamiento previo con el fármaco anti-PDL1. Se inscribirán 110 pacientes en este ensayo para examinar la eficacia y los resultados de estos pacientes.

Los sujetos recibirán pembrolizumab en una dosis fija de 200 mg cada 3 semanas (Q3W). Los sujetos serán evaluados con imágenes radiográficas para evaluar la respuesta al tratamiento. Los investigadores tomarán todas las decisiones basadas en el tratamiento utilizando los Criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario (irRC). Sin embargo, para la determinación de la tasa de respuesta general (ORR) y la supervivencia libre de progresión (PFS), se utilizarán los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Los eventos adversos se controlarán durante todo el ensayo y se clasificarán según su gravedad de acuerdo con las pautas descritas en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI, versión 4.0. El tratamiento con pembrolizumab continuará hasta la progresión documentada de la enfermedad, evento(s) adverso(s) inaceptable(s), enfermedad intercurrente que impide la administración posterior del tratamiento, la decisión del investigador de retirar al sujeto, el sujeto retira el consentimiento, el incumplimiento de los requisitos del tratamiento o procedimiento del ensayo, o razones administrativas. Después de finalizar el tratamiento, se realizará un seguimiento de cada sujeto durante un mínimo de 30 días para monitorear eventos adversos (los eventos adversos graves se recopilarán hasta 90 días después de finalizar el tratamiento, a menos que el sujeto comience una nueva terapia contra el cáncer entre los días 31 y 90). Los sujetos tendrán un seguimiento posterior al tratamiento para el estado de la enfermedad, incluido el inicio de un tratamiento contra el cáncer que no sea del estudio y la progresión de la enfermedad, hasta la muerte, la retirada del consentimiento o la pérdida del seguimiento.

NUMERO DE SUJETOS PLANIFICADOS: Se reclutarán 110 paciente, 55 en cada cohorte.

SELECCIÓN DE SUJETOS:

Criterios de inclusión

1. Pacientes con enfermedad avanzada o localmente avanzada de NSCLC confirmado histológica o citológicamente (según la 8.ª versión del Manual de estadificación en oncología torácica de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón) que no son susceptibles de tratamiento radical (IIIA, IIIB, IIIC, IV), escamoso o no escamoso, recurrente después de al menos una línea anterior.
2. El sujeto debe estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento/asentimiento informado por escrito para el ensayo.
3. El paciente debe tener ≥ 18 años el día de la firma del consentimiento informado.
4. Enfermedad medible (al menos 1 lesión) según RECIST 1.1. Los pacientes no serán elegibles si esta lesión fue irradiada antes de la inclusión.
5. Beneficio previo documentado (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa) para controlar el inhibidor de PD1/PDL1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab u otros) durante al menos 16 semanas (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa) y progresión durante el tratamiento (o <12 semanas después de suspenderlo) con los mismos



inhibidores de PD-1/PD-L1. Estos pacientes deberían haber recibido tratamiento posterior con quimioterapia durante al menos 4 cursos (Cohorte 1)

O

Beneficio previo documentado (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa) para controlar el inhibidor de PD1/PDL1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab u otros) durante al menos 16 semanas (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa) y progresión > 12 semanas después de suspender el tratamiento (Cohorte 2). No se permite ningún tratamiento posterior antes de la reexposición en esta cohorte

6. El paciente debe estar dispuesto a proporcionar tejido de una biopsia central o por escisión recién obtenida de una lesión tumoral. PDL1 debe ser evaluable y al menos 1% positivo en tejido tumoral. Recién obtenida se define como una muestra obtenida hasta 6 semanas (42 días) antes del inicio del tratamiento en el Día 1. Los sujetos para quienes no se pueden proporcionar muestras recién obtenidas (por ejemplo, inaccesibles o con problemas de seguridad) pueden enviar una muestra archivada únicamente. previo acuerdo del Patrocinador.*

analizado y positivo en una muestra de tejido de archivo, el paciente puede incluirse en el estudio y comenzar el tratamiento y el tejido tumoral de archivo podría enviarse posteriormente para su confirmación en el laboratorio central

NOTA: Si no se puede obtener una nueva muestra de biopsia central o por escisión, pero el paciente tiene el PDL1 analizado y es positivo en una muestra de tejido de archivo, el paciente puede ser incluido en el estudio y comenzar el tratamiento y el tejido del tumor de archivo podría enviarse después para un examen central. confirmación de laboratorio

Si no se dispone de un resultado anterior de PDL1 del tejido de archivo, el paciente no se puede incluir en el ensayo hasta que se disponga del resultado de PDL1 del laboratorio central.

Otros casos podrían consultarse con el presidente del juicio.

7. Tener un estado de desempeño de 0-1 en la escala de desempeño de ECOG.

8. Demostrar una función adecuada de los órganos, tal como se define en la Tabla 1; todas las pruebas de laboratorio deben realizarse dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

Tabla 1 Valores adecuados de laboratorio de función orgánica

System	Laboratory Value
Hematological	
Absolute neutrophil count (ANC)	$\geq 1,500$ /mcl
Platelets	$\geq 100,000$ / mcl
Hemoglobin	≥ 9 g/dL or ≥ 5.6 mmol/L without transfusion or EPO dependency (within 7 days of assessment)
Renal	



Serum creatinine OR Measured or calculated ^a creatinine clearance (GFR can also be used in place of creatinine or CrCl)	≤1.5 X upper limit of normal (ULN) OR ≥60 mL/min for subject with creatinine levels > 1.5 X institutional ULN
Hepatic	
Serum total bilirubin	≤ 1.5 X ULN OR Direct bilirubin ≤ ULN for subjects with total bilirubin levels > 1.5 ULN
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤ 2.5 X ULN OR ≤ 5 X ULN for subjects with liver metastases
Albumin	≥2.5 mg/dL
Coagulation	
International Normalized Ratio (INR) or Prothrombin Time (PT)	≤1.5 X ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	≤1.5 X ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
^a Creatinine clearance should be calculated per institutional standard.	

9. Las mujeres en edad fértil deben tener un embarazo negativo en orina o suero dentro de las 72 horas anteriores a recibir la primera dosis del medicamento del estudio. Si la prueba de orina es positiva o no puede confirmarse como negativa, se requerirá una prueba de embarazo en suero.

10. Las mujeres en edad fértil (Sección 5.9.2) deben estar dispuestas a usar un método anticonceptivo adecuado como se describe en la Sección 5.9.2: Anticoncepción, durante el curso del estudio hasta 120 días después de la última dosis del medicamento del estudio.

Nota: La abstinencia es aceptable si este es el estilo de vida habitual y el método anticonceptivo preferido por el sujeto.

11. Los sujetos masculinos en edad fértil (Sección 5.9.2) deben aceptar usar un método anticonceptivo adecuado como se describe en la Sección 5.9.2- Anticoncepción, comenzando con la primera dosis de la terapia del estudio hasta 120 días después de la última dosis de la terapia del estudio. .

Nota: La abstinencia es aceptable si este es el estilo de vida habitual y el método anticonceptivo preferido por el sujeto.

12. Todos los pacientes deberán enviar una muestra de tumor para la expresión IHC de PD-L1. Si la muestra no es adecuada para el análisis, se podría proporcionar otra muestra. Si no se puede obtener una nueva muestra por razones técnicas o clínicas, se puede enviar tejido de archivo. Otros casos podrían consultarse con el presidente del juicio.



Criterios de exclusión

1. Está participando actualmente y recibiendo la terapia del estudio o ha participado en un estudio de un agente en investigación y recibió la terapia del estudio o utilizó un dispositivo en investigación dentro de las 4 semanas posteriores a la primera dosis de tratamiento.
2. Tiene un diagnóstico de inmunodeficiencia o está recibiendo terapia con esteroides sistémicos o cualquier otra forma de terapia inmunosupresora dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis del tratamiento de prueba.
3. Tiene antecedentes conocidos de TB activa (Bacillus Tuberculosis)
4. Hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.
5. Ha tenido un anticuerpo monoclonal (mAb) anticancerígeno previo dentro de las 4 semanas anteriores al Día 1 del estudio o que no se ha recuperado (es decir, \leq Grado 1 o al inicio) de los eventos adversos debidos a los agentes administrados más de 4 semanas antes.
6. Ha recibido quimioterapia previa, terapia de molécula pequeña dirigida o radioterapia dentro de las 2 semanas anteriores al Día 1 del estudio o que no se ha recuperado (es decir, \leq Grado 1 o al inicio) de eventos adversos debido a un agente administrado previamente. - Nota: Los sujetos con neuropatía \leq Grado 2 son una excepción a este criterio y pueden calificar para el estudio.

- Nota: si el sujeto recibió una cirugía mayor, debe haberse recuperado adecuadamente de la toxicidad y/o complicaciones de la intervención antes de comenzar la terapia.
7. Tiene una neoplasia maligna adicional conocida que está progresando o requiere tratamiento activo. Las excepciones incluyen el carcinoma de células basales de la piel o el carcinoma de células escamosas de la piel que se ha sometido a una terapia potencialmente curativa o el cáncer de cuello uterino in situ.
8. Tiene metástasis activas conocidas del sistema nervioso central (SNC) y/o meningitis carcinomatosa. Los sujetos con metástasis cerebrales previamente tratadas pueden participar siempre que estén estables (sin evidencia de progresión por imágenes durante al menos cuatro semanas antes de la primera dosis del tratamiento de prueba y cualquier síntoma neurológico haya regresado a la línea base), no tengan evidencia de cerebro nuevo o agrandado metástasis, y no están usando esteroides en una dosis superior a 10 mg de prednisona o equivalente, durante al menos 7 días antes del tratamiento de prueba. Esta excepción no incluye la meningitis carcinomatosa que se excluye independientemente de la estabilidad clínica.
9. Tiene una enfermedad autoinmune activa que ha requerido tratamiento sistémico en los últimos 2 años (es decir, con el uso de agentes modificadores de la enfermedad, corticosteroides o medicamentos inmunosupresores). La terapia de reemplazo (p. ej., tiroxina, insulina o terapia de reemplazo con corticosteroides fisiológicos para la insuficiencia suprarrenal o pituitaria, etc.) no se considera una forma de tratamiento sistémico.
10. Tiene antecedentes de neumonitis (no infecciosa) que requirió esteroides o neumonitis actual.
11. Tiene una infección activa que requiere terapia sistémica.
12. Mutación sensibilizadora del EGFR documentada.



13. Translocación de ALK documentada.

14. Tiene antecedentes o evidencia actual de cualquier condición, terapia o anormalidad de laboratorio que pueda confundir los resultados del ensayo, interferir con la participación del sujeto durante todo el ensayo, o no es lo mejor para el sujeto. participar, a juicio del investigador tratante.

15. Tiene trastornos psiquiátricos o de abuso de sustancias conocidos que interferirían con la cooperación con los requisitos del juicio.

16. Está embarazada o amamantando o espera concebir o engendrar hijos dentro de la duración prevista del ensayo, desde la visita de preselección o evaluación hasta 120 días después de la última dosis del tratamiento del ensayo.

17. Tiene antecedentes conocidos de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (anticuerpos VIH 1/2).

18. Tiene hepatitis B activa conocida (p. ej., HBsAg reactivo) o hepatitis C (p. ej., se detecta ARN del VHC [cualitativo]).

19. Ha recibido una vacuna viva dentro de los 30 días del inicio planificado de la terapia del estudio.

Nota: Las vacunas inyectables contra la influenza estacional generalmente son vacunas contra la influenza inactivadas y están permitidas; sin embargo, las vacunas intranasales contra la influenza (p. ej., Flu-Mist®) son vacunas vivas atenuadas y no están permitidas.

20. Recibió radioterapia en el pulmón de >30 Gy dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis del tratamiento de prueba.

21. Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial.

22. Ha tenido previamente reacciones adversas graves (grado 3-4) relacionadas con inhibidores de PD1/PDL1 anteriores que imposibilitan su tratamiento según el criterio del investigador principal

MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Este es un estudio de fase II no aleatorizado diseñado para evaluar la ORR de la reexposición de pembrolizumab después del tratamiento previo con el punto de control PD1/PDL1. Todos los análisis de seguridad incluirán a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. El análisis de eficacia primaria y secundaria incluirá a todos los sujetos.

El objetivo del análisis primario es obtener una estimación de ORR. Todos los pacientes elegibles y tratados se incluirán en este análisis. Presumimos que el tratamiento de prueba con pembrolizumab dará como resultado un aumento de la ORR. Es posible que un efecto clínicamente significativo no sea significativo debido a la baja cantidad esperada de eventos y la baja potencia, especialmente para la SG.

Hemos utilizado un diseño de dos etapas (Minimax) para estimar el tamaño de la muestra del ensayo. Luego hemos tenido en cuenta las siguientes premisas estadísticas para cada cohorte del estudio

P0: 0,05



P1: 0,15

α : 0,05

β : 0.2

Primera etapa: necesita documentar al menos 1 respuesta en 24 pacientes para pasar a la segunda etapa.

Segunda etapa: necesita al menos 5 respuestas de un total de 55 pacientes (incluidos los de la primera etapa) para considerar un estudio adicional de pembrolizumab en este contexto. Por tanto, para cada estrato se reclutarán un máximo de 55 pacientes (110 en total).

TABLA 1: CALENDARIO DE ACTIVIDADES

Trial Period:	Screening Phase	Treatment Cycles ^a								End of Treatment	Post-Treatment			
Treatment Cycle/Title:		1	2	3	4	To be repeated beyond 8 cycles				Discon	Safety Follow-up	Follow Visits ^d	Up	Survival Follow-Up
Scheduling Window (Days):	-28 to -1		± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	At time of Discon (30 days after last dose)	30 days post discon	Every 6 weeks post discon	6 weeks	Every 12 weeks
Administrative Procedures														
Informed Consent	X													
Inclusion/Exclusion Criteria	X													
Clinical Procedures/Assessments														
Demographics and Medical History	X													
Prior and Concomitant Medication Review	X													
Vital Signs and Weight, Height and body surface ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Full Physical Examination ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Trial Treatment Administration ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Adverse events (toxicity)/Safety assessment	X		X	X	X	X	X	X	X	X				
Survival Status											X	X		X
Laboratory Procedures/Assessments: analysis performed by LOCAL laboratory														
Pregnancy Test – Urine or Serum betaHCG ^e	X		X	X	X	X	X	X	X			X		
PT/INR and aPTT ^d	X													
Hematology ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Biochemistry ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
T3, FT4 and TSH ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Efficacy Measurements														
Tumor Imaging ^a	X			X			X			X		X		
Tumor Biopsies/Archival Tissue Collection/Correlative Studies Blood														
Newly Obtained Tissue Collection and/or Archival Tissue	X ^h									X				
Screening for PD-L1	X													
Correlative Studies Blood Collection ^e	X			X			X			X				



2. Treatment Cycles: cycles will be administered every 3 weeks until 24 months or progression
3. Full physical examination at the screening phase and physical examination during treatment phase
4. Vital Signs: Temperature, pulse, respiratory rate and blood pressure
5. Hematology, Biochemistry and Coagulation must be done at screening within 10 days before enrollment. During cycle laboratory tests can be done within 3 days before treatment date. The pregnancy tests will be repeated before each cycle and at 120 days after last dose of treatment
6. Imaging studies: thoracic CT with slices in the adrenal region, abdominal sonography and/or abdominal CT if needed to measure hepatic lesions, cerebral CT or MRI, bone scintigraphy, possibly with focused bone images (done within 28 days before the beginning of treatment). During treatment phase CT-SCAN must be done every 6 weeks during the initial 12 weeks and then every 9 weeks
7. Follow up after discontinuation will be done every 6 weeks during the first year and after that, every 9 weeks until progression. After progression survival information will be collected every 12 weeks.
8. Blood sample sampling for biomarkers analysis must be collected at baseline, at cycle 3, cycle 6 and at disease progression.
9. Newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion must be sent to the central laboratory for PD-L1 assessment. PD-L1 must be evaluable and at least 1% positive in tumor tissue. Newly-obtained is defined as a specimen obtained up to 6 weeks (42 days) prior to initiation of treatment on Day 1. Subjects for whom newly-obtained samples cannot be provided (e.g. inaccessible or subject safety concern) may submit an archived specimen only upon agreement from the Sponsor. *NOTE: If a new sample core or excisional biopsy cannot be obtained but the patient has the PD-L1 analyzed and positive in an archival tissue sample the patient can be included in the study and start the treatment and the archival tumor tissue could be sent afterwards for central laboratory confirmation. Other cases have to be consulted with the trial chair. If no previous PD-L1 result is available from the archival tissue, the patient cannot be included in the trial until central laboratory PD-L1 result is available.



10. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

10.1 Selección

Se incluyeron 78 pacientes en el estudio, 5 de ellos fueron considerados error de inclusión

10.2 Distribución de los pacientes

HOSPITAL	ENROLLED PATIENTS	NOT VALID	VALID
Hospital 12 de Octubre	14	0	14
ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol	12	1	11
ICO Girona-Hospital Dr. Josep Trueta	10	0	10
Hospital Univeristario Vall d'Hebrón	8	0	8
Hospital General Universitario Elche	6	0	6
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	4	0	4
Hospital Son Llàtzer	4	0	4
Hospital Universitario La Fe	4	1	3
Hospital Parc Tauli-Hospital de Sabadell	3	1	2
Complejo Asistencial Universitario de León	2	0	2
Complejo Hospitalario de Jaén	2	0	2
Hospital Fundación Jiménez Díaz	2	0	2
Hospital Basurto	2	1	1
Hospital General de Valencia	1	0	1
Hospital Universitario Teresa Herrera	1	0	1
Clínica Universidad de Navarra	1	0	1
Hospital Universitario Puerta de Hierro	1	0	1
Consorti Sanitari de Terrassa	1	1	0
Hospital Universitario Miguel Servet	0	0	0

11. CARACTERÍSTICAS BASALES

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

	Total	Cohort 1	Cohort 2	p-value
Total	73 (100.0%)	55 (100.0%)	18 (100.0%)	
Sex				0.368
Male	54 (74.0%)	39 (70.9%)	15 (83.3%)	
Female	19 (26.0%)	16 (29.1%)	3 (16.7%)	
Age				0.007
Mean (SD)	65.0 (8.8)	63.5 (8.4)	69.8 (8.4)	
Median (Min.-Max.)	65 (41-83)	65 (41-80)	71 (55-83)	
	Total	Cohort 1	Cohort 2	p-value
Race				>0.800



Caucasian	71 (97.3%)	53 (96.4%)	18 (100.0%)	0.245
Other	2 (2.7%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	
Performance Status				
0	23 (31.9%)	15 (27.8%)	8 (44.4%)	0.600
1	49 (68.1%)	39 (72.2%)	10 (55.6%)	
Cigarette Smoking History				
Never smoker	8 (11.1%)	7 (13.0%)	1 (5.6%)	0.566
Former smoker	54 (75.0%)	39 (72.2%)	15 (83.3%)	
Smoker	10 (13.9%)	8 (14.8%)	2 (11.1%)	
Physical Examination Result				
Normal	69 (94.5%)	51 (92.7%)	18 (100.0%)	0.081
Abnormal	4 (5.5%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)	
Body Mass Index				
Mean (SD)	26.3 (4.1)	25.8 (4.0)	28.0 (3.9)	0.346
Median (Min.-Max.)	26.5 (17.1-35.3)	26.0 (17.1-35.3)	28.0 (20.2-34.8)	
Body Surface Area				
Mean (SD)	1.84 (0.20)	1.83 (0.19)	1.88 (0.20)	0.029
Median (Min.-Max.)	1.80 (1.48-2.47)	1.78 (1.48-2.29)	1.85 (1.67-2.47)	

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS: Comorbidities

	Total	Cohort 1	Cohort 2	p-value
Total	73 (100.0%)	55 (100.0%)	18 (100.0%)	
Comorbidities				
None	5 (6.8%)	5 (9.1%)	0 (0.0%)	0.324
Some	68 (93.2%)	50 (90.9%)	18 (100.0%)	
Hypertension	28 (38.4%)	21 (38.2%)	7 (38.9%)	>0.800
Dyslipidemia	20 (27.4%)	13 (23.6%)	7 (38.9%)	0.233
Mellitus Diabetes	11 (15.1%)	10 (18.2%)	1 (5.6%)	0.273
Hypothyroidism	9 (12.3%)	6 (10.9%)	3 (16.7%)	0.680
Heart Disease	8 (11.0%)	5 (9.1%)	3 (16.7%)	0.398
Benign Prostatic Hypertrophy	7 (9.6%)	5 (9.1%)	2 (11.1%)	>0.800
Hypercholesterolemia	5 (6.8%)	4 (7.3%)	1 (5.6%)	>0.800
Obesity	5 (6.8%)	3 (5.5%)	2 (11.1%)	0.591
Alcoholism	4 (5.5%)	4 (7.3%)	0 (0.0%)	0.566
Nephropathy	3 (4.1%)	3 (5.5%)	0 (0.0%)	0.570
Depressive Syndrome Anxiety	3 (4.1%)	1 (1.8%)	2 (11.1%)	0.148
Osteoporosis	3 (4.1%)	2 (3.6%)	1 (5.6%)	>0.800
Neurological Disease	2 (2.7%)	1 (1.8%)	1 (5.6%)	0.435
Arthritis	2 (2.7%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	>0.800
Hepatitis	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	>0.800
Tuberculosis	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	>0.800
Asthma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Vasculopathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Autoimmune Disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Hyperthyroidism	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Others	60 (82.2%)	42 (76.4%)	18 (100.0%)	0.029



TUMOUR CHARACTERISTICS: Histology and stage.

	Total	Cohort 1	Cohort 2	p-value
Total	73 (100.0%)	55 (100.0%)	18 (100.0%)	
Histology				0.415
Adenocarcinoma	40 (54.8%)	32 (58.2%)	8 (44.4%)	
Other	33 (45.2%)	23 (41.8%)	10 (55.6%)	
Squamous	27 (37.0%)	19 (34.5%)	8 (44.4%)	
Adeno-squamous	2 (2.7%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	
Large Cell Carcinoma	2 (2.7%)	1 (1.8%)	1 (5.6%)	
NOS/Undifferentiated	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	
Other	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	
T stage				0.380
T0-T1-T2	23 (35.4%)	19 (38.8%)	4 (25.0%)	
T0	2 (3.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	
T1a	2 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (6.3%)	
T1b	4 (6.2%)	3 (6.1%)	1 (6.3%)	
T1c	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	
T2a	8 (12.3%)	7 (14.3%)	1 (6.3%)	
T2b	6 (9.2%)	6 (12.2%)	0 (0.0%)	
T3-T4	42 (64.6%)	30 (61.2%)	12 (75.0%)	
T3	15 (23.1%)	9 (18.4%)	6 (37.5%)	
T4	27 (41.5%)	21 (42.9%)	6 (37.5%)	
N stage				0.270
N0	14 (21.9%)	9 (18.0%)	5 (35.7%)	
N>=1	50 (78.1%)	46 (82.0%)	9 (64.3%)	
N1	9 (14.1%)	8 (16.0%)	1 (7.1%)	
N2	23 (35.9%)	19 (38.0%)	4 (28.6%)	
N3	18 (28.1%)	14 (28.0%)	4 (28.6%)	
M stage				>0.800
M0	5 (7.1%)	4 (7.5%)	1 (5.9%)	
M1	65 (92.9%)	51 (92.5%)	16 (94.1%)	
M1a	14 (20.9%)	7 (13.2%)	7 (41.2%)	
M1b	11 (15.7%)	8 (15.1%)	3 (17.6%)	
M1c	40 (57.1%)	34 (64.2%)	6 (35.3%)	
Clinical Stage				>0.800
III	4 (5.6%)	3 (5.5%)	1 (5.6%)	
IIIA	2 (2.7%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	
IIIB	2 (2.7%)	1 (1.8%)	1 (5.6%)	
IV	69 (94.5%)	52 (94.5%)	17 (94.4%)	

TUMOUR CHARACTERISTICS: Previous treatment lines

	Total	Cohort 1	Cohort 2	p-value
Total	73 (100.0%)	55 (100.0%)	18 (100.0%)	
Prior treatment lines				<0.001
Mean (SD)	2.78 (1.19)	3.18 (1.06)	1.56 (0.62)	
Median (Min.-Max.)	3 (1-6)	3 (2-6)	1.5 (1-3)	
1	9 (12.3%)	0 (0.0%)	9 (50.0%)	
2	23 (31.5%)	15 (27.3%)	8 (44.4%)	
3	25 (34.2%)	24 (43.6%)	1 (5.6%)	



4	9 (12.3%)	9 (16.4%)	0 (0.0%)
5	5 (6.8%)	5 (9.1%)	0 (0.0%)
6	2 (2.7%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)

12. ANALISIS ESTADISTICO

12.1 Tratamiento

PEMBROLIZUMAB TREATMENT:

	Totales	Cohorte 1	Cohorte 2
Ciclos recibidos			
1	6	4	2
2	11	9	2
3	6	6	0
4	11	8	3
5	6	5	1
6-10	13	12	1
11-15	6	3	3
16-20	3	3	0
21-25	1	1	0
26-30	4	2	2
31-35	6	2	4
Total	687	427	260
Media	9,4	7,8	14,4
Ciclos recibidos previos a la progresión			
1	7	5	2
2	25	22	3
3	10	9	1
4	8	5	3
5	2	1	1
6-10	10	8	2
11-15	3	2	1
16-20	2	1	1
21-25	0	0	0
26-30	4	0	4
31-35	2	2	0
Total	451	272	179
Media	6,2	4,9	9,9



12.2 Eficacia

RESPONSE AND REASONS FOR TERMINATION OF TREATMENT

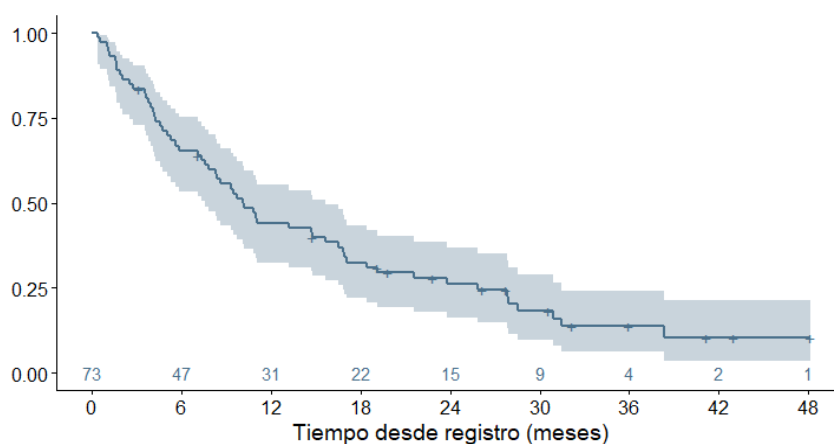
	Total	Cohort 1	Cohort 2
Total	73 (100.0%)	55 (100.0%)	18 (100.0%)
Best registered response			
Complete response	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Partial response	4 (5.5%)	1 (1.8%)	3 (16.7%)
Stable disease	35 (47.9%)	24 (43.6%)	11 (61.1%)
Progression disease	28 (38.4%)	25 (45.5%)	3 (16.7%)
Not evaluable	6 (8.2%)	5 (9.1%)	1 (5.6%)
End treatment reason			
Treatment Completed	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Disease Progression	60 (82.2%)	47 (85.5%)	13 (72.2%)
Toxicity	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Principal Investigator's decision	2 (2.7%)	1 (1.8%)	1 (5.6%)
Death	8 (11.0%)	6 (10.9%)	2 (11.1%)

OVERALL SURVIVAL

Se ha analizado la supervivencia global de estos pacientes desde la fecha de registro en el estudio hasta la fecha del último seguimiento. Tenemos una mediana de seguimiento de 9,7 meses (rango 0,3-48,2 meses).

Durante el seguimiento fallecieron 59 pacientes (80,8%), con una mediana de supervivencia estimada de 10,1 meses (IC 95% 7,6-15,6 meses). La supervivencia estimada fue del 65,5% (IC 95% 53,3-75,2%) a los 6 meses, 44,1% (IC 95% 32,4-55,2%) a los 12 meses y 26 meses. 0,1 % (95 % IC 16,3-36,9 %) a los 24 meses. En la Figura 1 podemos ver la curva de supervivencia global estimada para este grupo de pacientes, junto con una banda de confianza del 95% y el número de pacientes en riesgo para diferentes horizontes temporales.

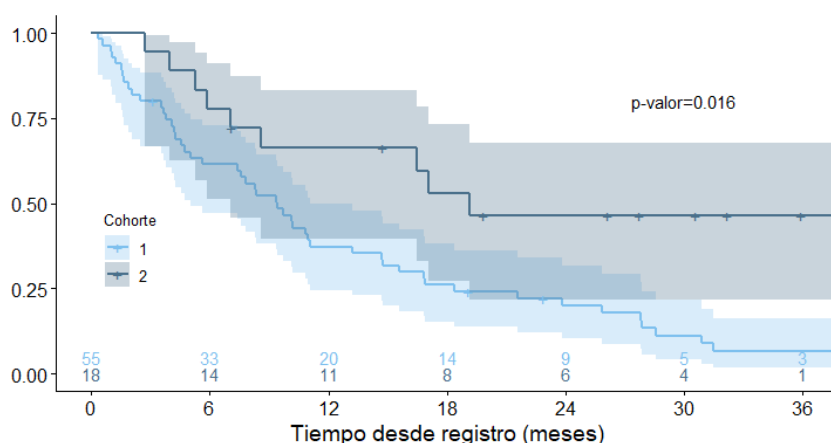
Figure 1





La figura 2 muestra las curvas de supervivencia global de los pacientes en cada una de las dos cohortes analizadas. Se observan diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes ($p\text{-value} = 0,016$), con una mayor supervivencia en los pacientes de la cohorte 2. La mediana estimada de supervivencia es de 9,4 meses para los pacientes de la cohorte 1 y de 19,1 meses para los pacientes de la cohorte 2.

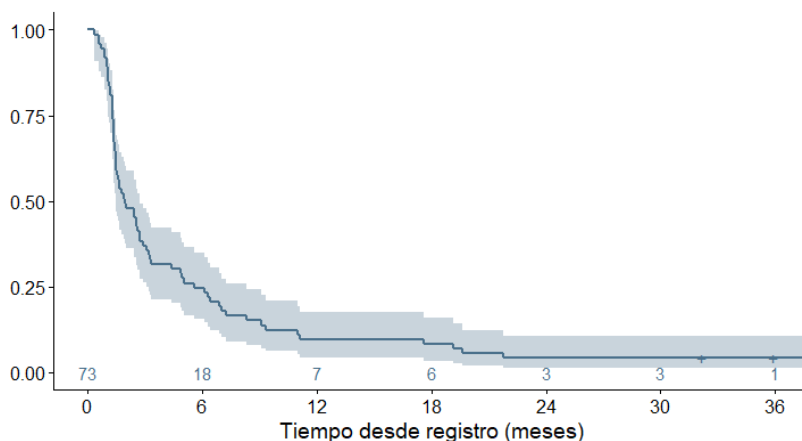
Figure 2



PROGRESSION FREE SURVIVAL

A lo largo del seguimiento, 63 pacientes evolucionaron (86,3%), de los cuales 52 fallecieron durante el seguimiento y 11 seguían vivos en la última visita. La mediana estimada del tiempo libre de progresión es de 2,0 meses (IC del 95%: 1,5 a 2,7 meses). La supervivencia libre de progresión fue del 24,7 % (95 % IC 15,5-34,9 %) a los 6 meses, del 9,6 % (95 % IC 4,2-17,6 %) a los 12 meses y del 4,1 % (95 % IC 1,1-10,5 %) a los 24 meses. En la figura 3 podemos ver la curva de supervivencia libre de progresión estimada para este grupo de pacientes.

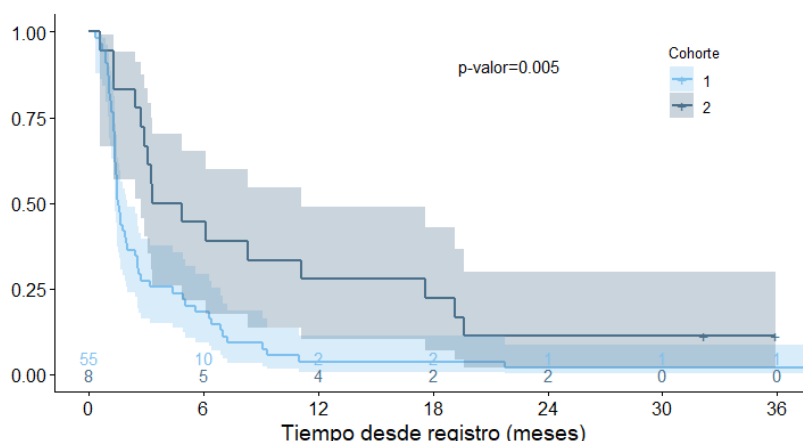
Figure 3





La figura 4 muestra las curvas de supervivencia libre de progresión de los pacientes en cada una de las dos cohortes analizadas. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes ($p\text{-value} = 0,005$), con una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes de la cohorte 2. La mediana estimada de supervivencia libre de progresión es de 1,6 meses para los pacientes de la cohorte 1,5 y de 4,1 meses. para pacientes de la cohorte 2.

Figure 4



13. ANALISIS DE SEGURIDAD

ADVERSE EVENTS NON-RELATED WITH PEMBROLIZUMAB

La Tabla 6 muestra los eventos asociados con los 451 ciclos de tratamiento recibidos antes de la progresión en ambas cohortes de pacientes. Vemos que, de los 272 ciclos aplicados en los pacientes de la cohorte 1, tenemos discontinuidad en 1 de ellos, retraso en 9 ciclos y suspensión en 2 ciclos. Del mismo modo, de los 179 ciclos aplicados en los pacientes de la cohorte 2, hemos diferido en 11 ciclos y suspensión en 2 ciclos. Vemos que el porcentaje de ciclos sin incidencia es del 95,6% en pacientes de la cohorte 1 y del 92,7% en pacientes de la cohorte 2, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p\text{-value} = 0,212$).

Table 6

Ciclos previos a la progresión	Total	Sin incidencia	Discontinuidad	Retraso	Suspensión
Cohorte 1	272	260	1	9	2
Primer ciclo	55	55	0	0	0
Segundo ciclo	50	45	0	4	1
Tercer ciclo	28	26	0	1	1
Cuarto ciclo	19	18	0	1	0
Quinto ciclo	14	11	1	2	0
Sexto ciclo	13	12	0	1	0
Séptimo ciclo	12	12	0	0	0
Octavo ciclo	9	9	0	0	0



Noveno ciclo	9	9	0	0	0
Décimo ciclo	7	7	0	0	0
Ciclos mayores	56	56	0	0	0
Cohorte 2	179	166	0	11	2
Primer ciclo	18	18	0	0	0
Segundo ciclo	16	13	0	3	0
Tercer ciclo	13	11	0	2	0
Cuarto ciclo	12	10	0	2	0
Quinto ciclo	9	9	0	0	0
Sexto ciclo	8	8	0	0	0
Séptimo ciclo	8	8	0	0	0
Octavo ciclo	7	7	0	0	0
Noveno ciclo	6	6	0	0	0
Décimo ciclo	6	6	0	0	0
Ciclos mayores	76	70	0	4	2

ADVERSE EVENTS RELATED WITH PEMBROLIZUMAB

En la Tabla 7 podemos ver un resumen de los eventos adversos registrados relacionados con pembrolizumab clasificados según CTCAEv5.0. De los 73 pacientes incluidos en el estudio, 40 (54,8%) experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento con pembrolizumab, con 21 pacientes (28,8%) experimentando eventos con un grado máximo igual a 1, 16 (21, 9%) con un grado máximo igual a 2, y 3 (4,1%) con una nota máxima igual a 3. Si comparamos los resultados por cohortes, tenemos 29 (52,7%) que presentan eventos adversos relacionados con el tratamiento con pembrolizumab en la cohorte 1 y 11 (61,1%) en la cohorte 2, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor = 0,594).

Table 7

			Total	Maxim grade				
				1	2	3	4	5
Cohort 1 - Patients			55 (100.0%)	-	-	-	-	-
Without adverse effects			26 (47.3%)	-	-	-	-	-
With adverse effects			29 (52.7%)	15	12	2	0	0
5. Endocrine disorders	Hypothyroidism		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
7. Gastrointestinal disorders	Diarrhea		7 (12.7%)	6	1	0	0	0
	Nausea		3 (5.5%)	2	1	0	0	0
	Stomach pain		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
8. General disorders and administration site conditions	Fatigue		7 (12.7%)	2	5	0	0	0
	Fever		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
	Pain		1 (1.8%)	0	1	0	0	0
	Other		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
9. Hepatobiliary disorders	Other		1 (1.8%)	0	1	0	0	0
13. Investigations	Alanine aminotransferase increased		2 (3.6%)	1	1	0	0	0
	Alkaline phosphatase increased		2 (3.6%)	1	0	1	0	0
	Aspartate aminotransferase increased		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
	Blood bilirubin increased		1 (1.8%)	0	0	1	0	0
	Creatinine increased		1 (1.8%)	1	0	0	0	0
	GGT increased		1 (1.8%)	0	1	0	0	0



14. Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	2 (3.6%)	2	0	0	0	0
	Hypomagnesemia	2 (3.6%)	2	0	0	0	0
	Hypophosphatemia	1 (1.8%)	0	0	1	0	0
15. Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	3 (5.5%)	1	2	0	0	0
	Myalgia	1 (1.8%)	0	1	0	0	0
17. Nervous system dis.	Other	1 (1.8%)	1	0	0	0	0
23. Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	5 (9.1%)	2	3	0	0	0
	Rash acneiform	1 (1.8%)	1	0	0	0	0
	Rash maculo-papular	1 (1.8%)	1	0	0	0	0
	Other	1 (1.8%)	1	0	0	0	0
		Total	Maxim grade				
			1	2	3	4	5
Cohort 2 - Patients		18 (100.0%)	-	-	-	-	-
Without adverse effects		7 (38.9%)	-	-	-	-	-
With adverse effects		11 (61.1%)	6	4	1	0	0
5. Endocrine disorders	Hypothyroidism	2 (11.1%)	1	1	0	0	0
6. Eye disorders	Dry eye	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
7. Gastrointestinal disorders	Diarrhea	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
	Dry mouth	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
	Nausea	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
	Other	1 (5.6%)	0	0	1	0	0
8. General disorders and admin. site conditions	Edema limbs	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
	Fatigue	4 (22.2%)	3	1	0	0	0
11. Inf. and infestations	Rash pustular	1 (5.6%)	0	1	0	0	0
13. Investigations	Alanine aminotransferase increased	1 (5.6%)	0	1	0	0	0
	Aspartate aminotransferase increased	1 (5.6%)	0	1	0	0	0
	Blood bilirubin increased	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
15. Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	1 (5.6%)	0	1	0	0	0
	Other	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
22. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pneumonitis	1 (5.6%)	0	1	0	0	0
	Productive cough	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
23. Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	3 (16.7%)	3	0	0	0	0
	Rash acneiform	1 (5.6%)	1	0	0	0	0
	Other	2 (11.1%)	1	1	0	0	0

14. CONCLUSIONES

14.1 Eficacia

Cohorte 1

Se trataron 55 pacientes, incluidos varones 40 pts (72,7 %), con mediana de edad 63,7 años, ECOG I (70,9 %) e histología no escamosa 33 pts (60 %). 40 pts (72,7%) habían recibido > 3 líneas de tratamiento. Se observó una respuesta parcial objetiva en 1 pt (1,9 %) y se observó enfermedad estable en 24 pts (43,6 %). La mediana del número de ciclos de pembrolizumab antes de la progresión fue de 4,9.

Cohorte 2

Se atendieron 18 pacientes, incluidos 15 pts masculinos (83,3%), con mediana. edad 69,8 años, ECOG I (55,6%) e histología no escamosa 23 pts (641,8%). 1 paciente (5,6%) había recibido > 3 líneas de tratamiento. La mediana del número de ciclos de pembrolizumab antes de la progresión fue de 9,9. Se



observó una respuesta parcial objetiva en 3 pts (16,7 %) y se observó enfermedad estable en 11 pts (61,1 %).

La reexposición de pembrolizumab es una estrategia con una actividad no abrumadora pero definitiva en una proporción relevante de pacientes (un PR, 24,7 % de SLP a los 6 meses) en este entorno de línea de tratamiento tardío.

14.2 Seguridad

Para la cohorte 1, 29 pts (52,7 %) desarrollaron TRAE: 15 pts (27,3 %) G1, 12 pts (21,8 %) G2 y 2 pts (3,6 %) G3. Los EA más frecuentes fueron fatiga (12,7%), diarrea (12,7%), prurito (9,1%) y artralgia (5,5%). No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Para la cohorte 2, 11 pts (61,1 %) desarrollaron TRAE: 6 pts (33,3 %) G1, 4 pts (22,2 %) G2 y 1 pts (5 %) G3. Los EA más frecuentes fueron fatiga (22,2 %), prurito (16,7 %) e hipotiroidismo (11,1 %).

El reto de Pembro es factible y bien tolerado.

14.3 Conclusiones generales

Durante el seguimiento fallecieron 59 pacientes (80,8%), con una mediana de supervivencia estimada de 10,1 meses (IC 95% 7,6-15,6 meses). La supervivencia estimada fue del 65,5% (IC 95% 53,3-75,2%) a los 6 meses, 44,1% (IC 95% 32,4-55,2%) a los 12 meses y 26 meses. 0,1 % (95 % IC 16,3-36,9 %) a los 24 meses.

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (p-value = 0,016), con una mayor supervivencia en los pacientes de la cohorte 2. La mediana estimada de supervivencia es de 9,4 meses para los pacientes de la cohorte 1 y de 19,1 meses para los pacientes de la cohorte 2.

A lo largo del seguimiento, 63 pacientes evolucionaron (86,3%), de los cuales 52 fallecieron durante el seguimiento y 11 seguían vivos en la última visita. La mediana estimada del tiempo libre de progresión es de 2,0 meses (IC del 95%: 1,5 a 2,7 meses). La supervivencia libre de progresión fue del 24,7 % (95 % IC 15,5-34,9 %) a los 6 meses, del 9,6 % (95 % IC 4,2-17,6 %) a los 12 meses y del 4,1 % (95 % IC 1,1-10,5 %) a los 24 meses.

Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (p-value = 0,005), con una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes de la cohorte 2. La mediana estimada de supervivencia libre de progresión es de 1,6 meses para los pacientes de la cohorte 1,5 y de 4,1 meses para los pacientes de la cohorte 2.

Como resumen de estos resultados, la reexposición de pembrolizumab es una estrategia factible y bien tolerada con una actividad no abrumadora pero definitiva en una proporción relevante de pacientes (un PR, 24,7 % de SLP a los 6 meses) en este entorno de línea de tratamiento tardío.