

GRUPO de ESTUDOS  
do **CÂNCRO**  
PULMÃO<sup>do</sup>

**Open-label, uncontrolled, multicenter, phase II study  
evaluating the efficacy and safety of cetuximab in  
combination with cisplatin & gemcitabine as first-line therapy  
in patients with advanced non small cell lung cancer**

**COIMBRA**

25 Outubro de 2008

**Fernando Barata**

# Agenda

- ← Racional
- ← Objectivos
- ← Metodologia
- ← Resultados
- ← Discussão
- ← Conclusão

- ← **Promotor:** Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
- ← **Responsável pela Implementação:** KeyPoint, Consultoria Científica
- ← **Centros:**
  - ← Centro Hospitalar de Coimbra
  - ← Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
  - ← Hospital de Santa Maria
  - ← Centro Hospitalar de Vila Real / Peso da Régua
  - ← Hospital Pulido Valente
  - ← Hospital São Sebastião

# Racional

# Racional

- ← Carcinoma do Pulmão – Principal causa de morte em todo o mundo;
- ← 80% de todos os carcinomas do pulmão são CPNPC;
- ← Sobrevivência de 5 anos é apenas 13%;

- Resultados recentes demonstraram que o regime de gemcitabina combinada com cisplatina prolonga significativamente a sobrevida livre de doença (PFS) e a sobrevida global (OS) em tratamento de primeira linha para estadios avançados de CPNPC.
- Estudos de fase II demonstraram que o cetuximab melhora alguns dos parâmetros de eficácia quando combinado com platina + gemcitabina, platina + vinorelbina, ou paclitaxel + carboplatina no tratamento de primeira linha de CPNPC avançado.
- Recentemente, o estudo FLEX (ensaio clínico fase III), revelou uma maior sobrevivência global para o cetuximab em combinação com regime de Cisplatina / Vinorelbina vs. Cisplatina / Vinorelbina no tratamento de primeira linha do CPNPC.

# Objectivos

# Objectivo

## Objectivo Principal

Avaliar a Taxa de Resposta Global durante o tratamento, de acordo com os critérios RECIST.

## Objectivos Secundários

← Avaliar :

- ← Sobrevivência Global (OS);
- ← Tempo até à Progressão (TTP);
- ← Perfil de Segurança da Combinação.

# Metodologia

# Metodologia

## Desenho do estudo



- ← Ensaio Clínico
- ← Fase II
- ← Aberto
- ← Não controlado
- ← Multicêntrico
- ← Período de recrutamento: 16 meses (Dezembro 2006 a Março 2008)

# Metodologia

## População



### **Principais Critérios de Inclusão:**

- ↪ Homem ou Mulher  $\geq 18$  anos de idade
- ↪ Diagnóstico cito-histológico de CPNPC , estadio IV
- ↪ Índice de Capacidade Funcional = 0 ou 1
- ↪ Lesão Mensurável por TC – critérios RECIST
- ↪ Esperança de Vida  $\geq 3$  meses

### **Principais Critérios de Exclusão:**

- ↪ História ou presença confirmada de metástases do sistema nervoso central (SNC)
- ↪ Tratamento de quimioterapia anterior para CPNPC incluindo quimioterapia adjuvante
- ↪ Quimioterapia sistêmica, terapêutica hormonal ou imunoterapia não indicada no protocolo

# Metodologia

## Tratamento



### **Cetuximab**

- ↪ 400 mg/m<sup>2</sup> dose inicial, 250 mg/m<sup>2</sup> dose semanal
- ↪ Modo de administração: 4 ciclos (1 ciclo = 3 semanas). Máximo de 6 ciclos para doentes que atinjam resposta objectiva (completa ou parcial)

### **Cisplatina:**

- ↪ Dosagem: 40 mg/m<sup>2</sup> dia 1 e 8, cada 3 semanas
- ↪ Modo de administração: 4 ciclos. Máximo de 6 ciclos para doentes que atinjam resposta objectiva (completa ou parcial)

### **Gemcitabina**

- ↪ 1200 mg/m<sup>2</sup>; dia 1 e 8, cada 3 semanas
- ↪ Modo de administração: 4 ciclos. Máximo de 6 ciclos para doentes que atinjam resposta objectiva (completa ou parcial)

### **Critérios para descontinuação do tratamento:**

- ↪ Toxicidade inaceitável a agentes citotóxicos (a administração de Cetuximab pode continuar)
- ↪ Toxicidade inaceitável ao Cetuximab (a administração de agentes citotóxicos pode continuar)
- ↪ Creatinina sérica  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$
- ↪ Medicação repetidamente não administrada de acordo com as especificações do protocolo
- ↪ Retirada do Consentimento Informado
- ↪ Retirada pelo Investigador atendendo ao melhor interesse para doente
- ↪ Os doentes deverão passar para a fase de seguimento se ocorrer qualquer um dos eventos anteriormente referidos

# Metodologia

## Procedimentos



### **Avaliações tumorais:**

- ↪ Pré-tratamento – até 21 dias antes da 1ª administração do tratamento
- ↪ Tratamento – de 6 em 6 semanas até progressão
- ↪ *Follow-up* – de 6 em 6 semanas até progressão, caso não tenha ocorrido progressão durante o período de tratamento

### **Avaliações *long-term follow-up*:**

- ↪ Avaliação de segurança: até 30 dias depois da última administração
- ↪ Avaliação de sobrevida: 3 em 3 meses no 1º ano e de 6 em 6 meses no 2º ano

# Metodologia

## Considerações estatísticas



### **População:**

- ↪ A análise estatística foi efectuada para a população em ITT e PP.

### **Objectivo principal:**

- ↪ A análise do objectivo principal foi feita considerando a melhor taxa de resposta global (Best overall response).
  - ↪ Foi considerada resposta, todos os doentes que apresentaram resposta completa ou parcial.

### **Objectivo secundário:**

- ↪ Foi avaliada a sobrevida global aos 3 meses para a população em ITT

### **Segurança:**

- ↪ A análise de segurança foi realizada para todos os doentes que receberam pelo menos uma dose do fármaco

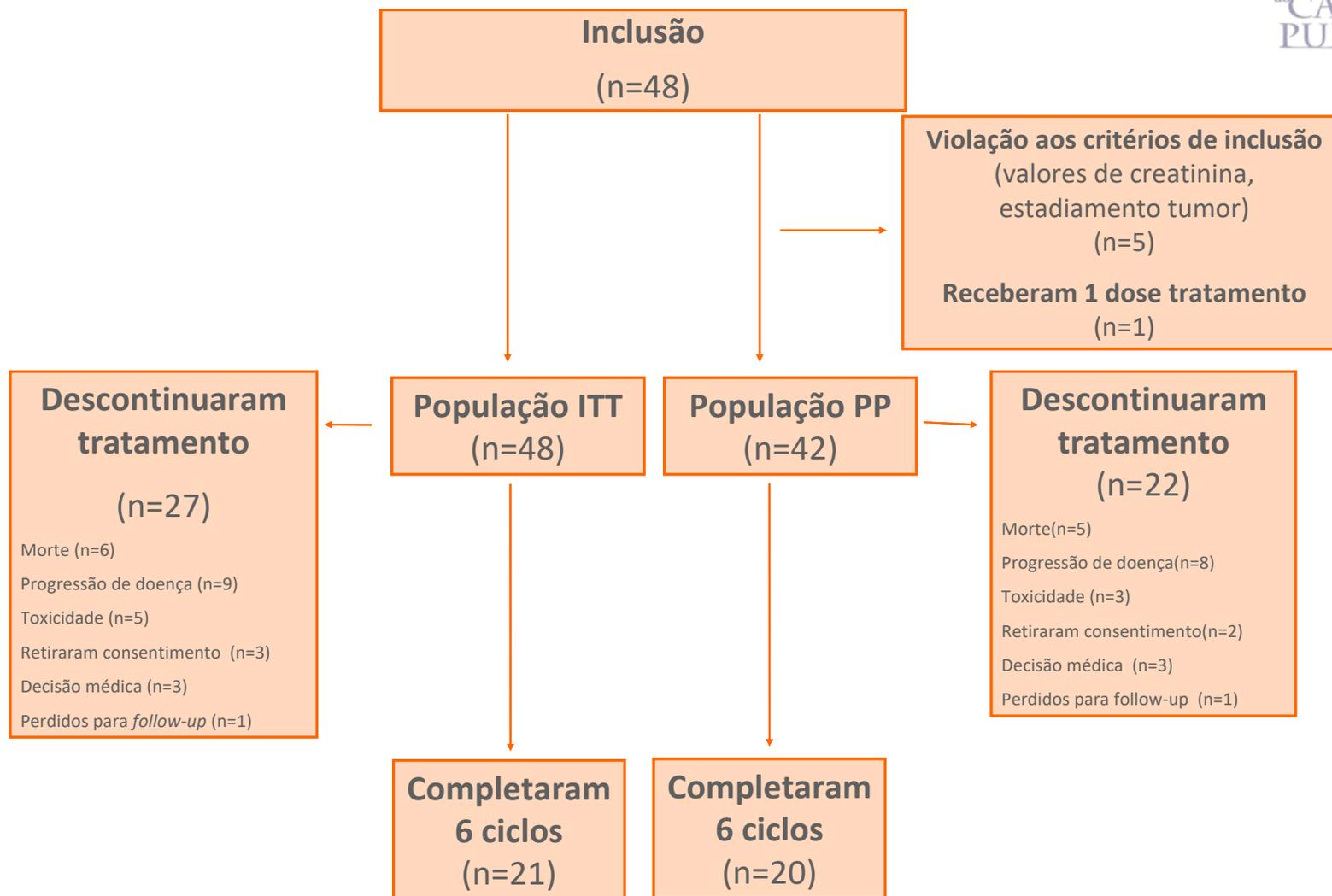
### **Nível de confiança:**

- ↪ Foi considerando um nível de significância de 5%

# Resultados

# População

## Flowchart



# População

## Dados demográficos

### Sexo (M/F)

ITT (n=48)

PP (n=42)

75% / 25%

71% / 29%

Idade	ITT (n=48)			PP (n=42)		
	GLOBAL	MASCULINO	FEMININO	GLOBAL	MASCULINO	FEMININO
Média	60,0	60,4	58,8	59,6	59,9	58,8
Mediana	62,5	62,5	62,5	62,0	61,5	62,5
Desvio Padrão	11,4	11,6	11,2	10,5	10,4	11,2
Mínimo	34	34	37	34	34	37
Máximo	75	75	71	75	75	71
n	48	36	12	42	30	12

Teste de Mann Whitney: p-value= 0,633 (ITT) / 0,880 (PP)

# População

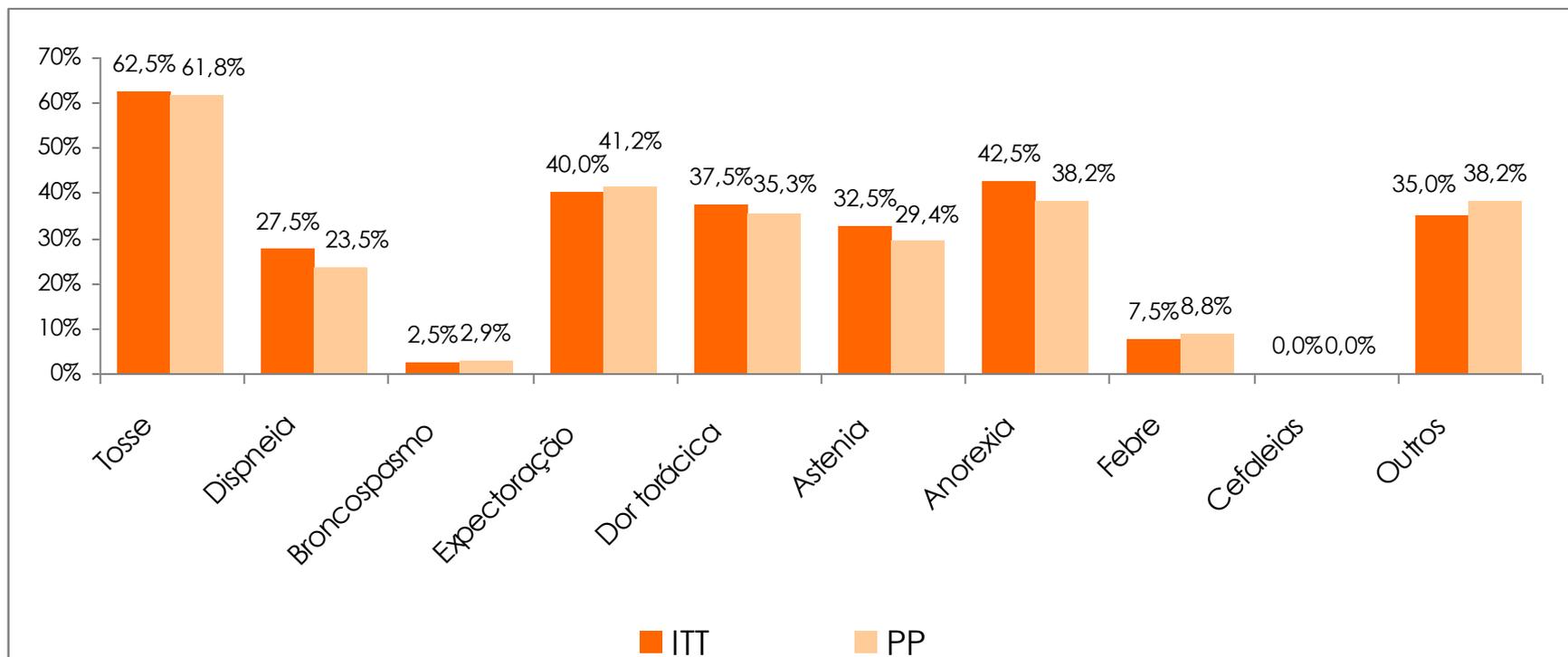
## Dados antropométricos

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	ITT (n=48)			PP (n=42)		
	GLOBAL	MASCULINO	FEMININO	GLOBAL	MASCULINO	FEMININO
Média	24,1	23,8	25,2	24,5	24,2	25,2
Mediana	23,9	23,6	26,5	24,4	23,9	26,5
Desvio Padrão	3,6	3,3	4,4	3,5	3,1	4,4
Mínimo	16,3	16,3	17,8	17,8	19,1	17,8
Máximo	30,4	29,8	30,4	30,4	29,8	30,4
n	48	36	12	42	30	12

Teste de Mann Whitney: p-value= 0,211 (ITT) / 0,356 (PP)

### Sintomas

	ITT (n=48)	PP (n=42)
Com sintomas	83%	81%



# População

História médica

## Estado Funcional (ECOG)

	ITT (n=48)	PP (n=42)
0	8%	7%
1	92%	93%

# População

Caracterização do tumor

## Técnica de Diagnóstico

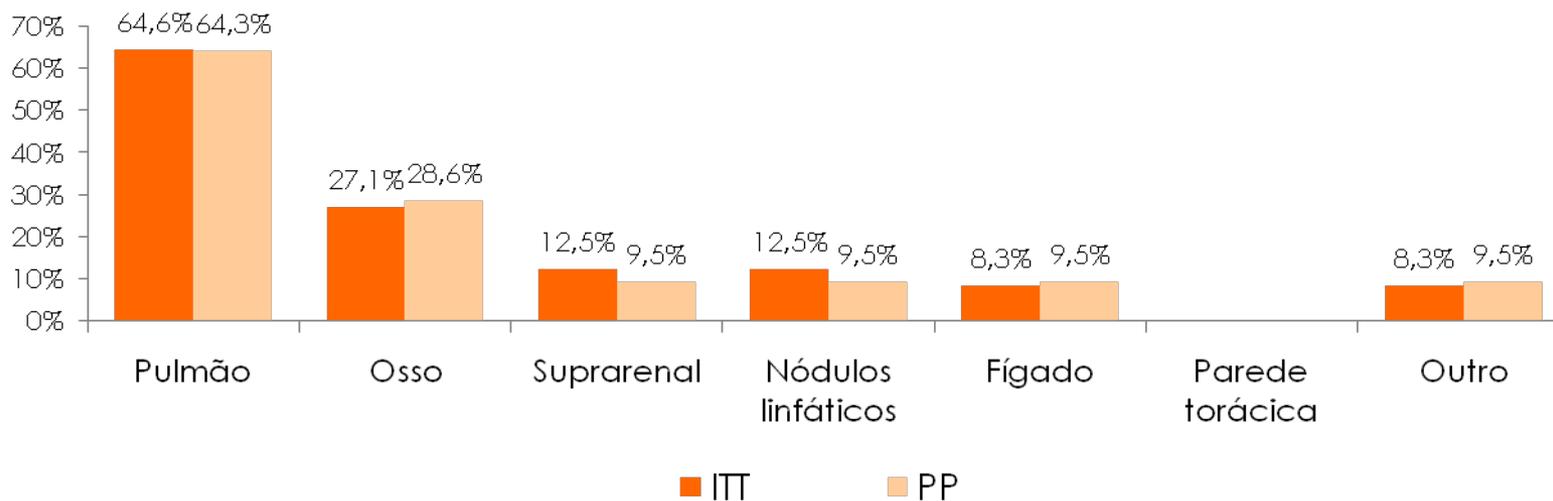
	ITT (n=48)	PP (n=42)
Citologia	46%	43%
Histologia	75%	76%

# População

## Caracterização do tumor

### Metástases

	ITT (n=48)	PP (n=42)
Pulmão	65%	64%
Osso	27%	29%
Outros*	33%	33%



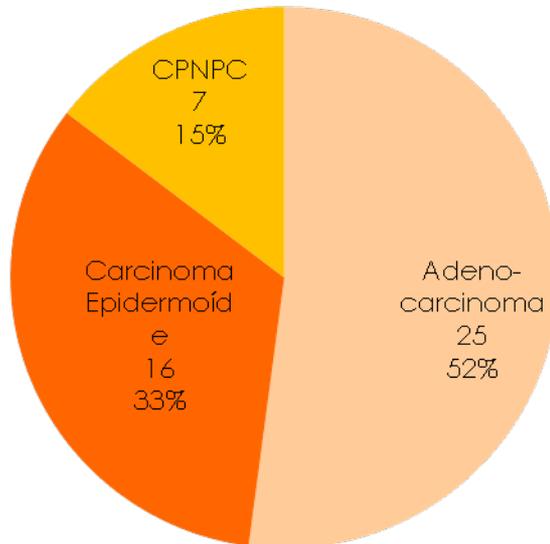
<sup>A</sup> Inclui metástases localizadas no fígado, suprarenal, nódulos linfáticos, parede torácica, pleura, pâncreas, nódulos subcutâneos e cervical

# População

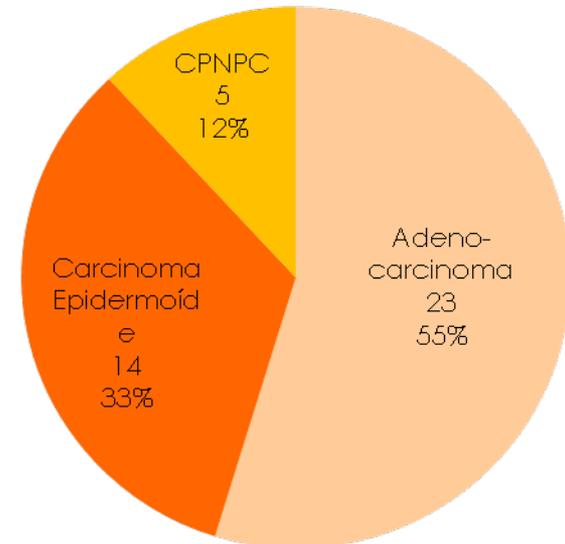
Caracterização do tumor

## Diagnóstico Patológico

ITT  
(n=48)



PP  
(n=42)



# População

## Caracterização do tumor

	Imunohistoquímica				FISH
	TTF1	CK7	LP34	EGFR	EGFR
Positivos	8 (35%)	14 (56%)	15 (62%)	14 (58%)	7 (30%)
Negativos	9 (39%)	6 (24%)	4 (17%)	5 (21%)	15 (65%)
Não Determinado	6 (26%)	5 (20%)	5 (21%)	5 (21%)	1 (4%)
n	23	25	24	24	23

## Ciclos de Tratamento

	ITT (n=48)			PP (n=42)		
	CETUXIMAB	CISPLATINA	GEMCITABINA	CETUXIMAB	CISPLATINA	GEMCITABINA
Média	4,3	4,3	4,2	4,4	4,4	4,3
Mediana	4,5	4,5	4,0	5,5	5,5	5,0
Desvio Padrão	1,9	1,9	2,0	1,9	1,9	1,9
Mínimo	0	0	0	0	0	0
Máximo	6	6	6	6	6	6
n	48	48	48	42	42	42

# Eficácia

## Taxa de Resposta

	OVERALL RESPONSE RATE (IC 95%), %	
RESPOSTA	ITT (n=48)	PP (n=42)
<i>Overall response rate</i>	<b>35,4 (22,2–50,5)</b>	<b>38,1 (23,6–54,4)</b>
Resposta parcial	35,4 (22,2-50,5)	38,1 (23,6–54,4)
Estabilidade	41,7 (28,4-55,9)	42,3 (28,6-58,1)
Progressão da doença	22,9 (12,7-36,3)	19,0 (9,3-33,0)

# Sobrevivência

## Sobrevivência

ITT (n=48)	
3 meses (%)	87,5 (75,8-94,8)

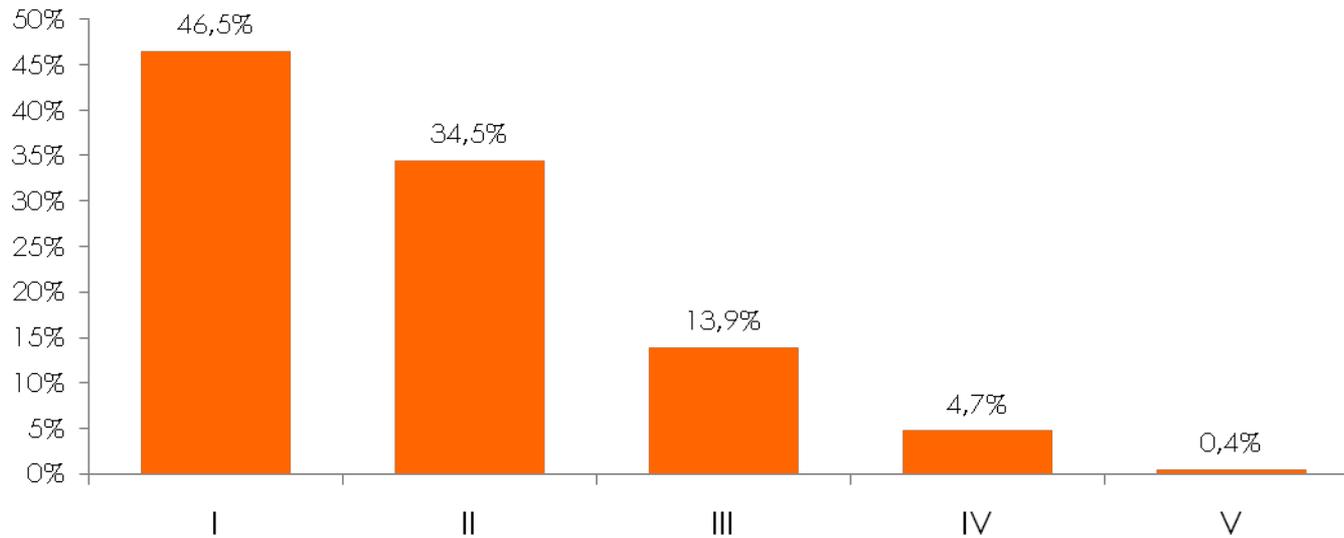
# Segurança

## Eventos Adversos

### Toxicidade

Graus III - V

19%



# Segurança

## Eventos Adversos

Eventos Adversos	TOTAL
RASH	59
NEUTROPENIA	53
TROMBOCITOPENIA	49
ANEMIA	39
NÁUSEAS	29

<sup>A</sup> Número de casos

Eventos Adversos	GRAU III-V
NEUTROPENIA	35
TROMBOCITOPENIA	19
INFECÇÃO RESPIRATÓRIA	4
RASH	4
ANEMIA	3

# Discussão

Endpoint	Tratamento	LUCAS Rosell et al. Cis/vino	BMS-100 Butts et al. Platinum/gem	BMS-099 Lynch et al. Carbo/taxane	FLEX Pirker et al. Cis/vino	COIMBRA Barata et al. Platinum/Gem
RR (%)	CT + Erbitux	35	28	26	36	35
	CT	28	18	17	29	-
PFS/TF (months)	CT + Erbitux	5	5,1	4,4 / 4,3 <sup>a</sup>	4,2 <sup>b</sup>	
	CT	4,6	4,2	4,2 / 3,8 <sup>a</sup>	3,7 <sup>b</sup>	
OS (months)	CT + Erbitux	8,3	12	9,7	11,3 / 12 <sup>c</sup>	
	CT	7,3	9,3	8,4	10,1 / 10,3 <sup>c</sup>	

Rosell R. et al, Ann Oncol 2008;19:362–369

Butts C. et al, J Clin Oncol 2007;25:5777–5785

Lynch T. et al, J Thorac Oncol 2007;2 (Suppl. 4):S340–S341. Updated data presented at WCLC 2007; Imclone Press Release, Aug. 29th 2008

Pirker R. et al, J Clin Oncol 2008;18S Abstract 3

a. PFS by Independent Radiologic Review Committee (IRRC) / PFS by Investigator

b. TTF = Time to Treatment Failure

c. ITT population / Caucasian adenocarcinoma population

# Conclusões

# Conclusões



A associação de cetuximab a cisplatina e gemcitabina revelou uma elevada taxa de resposta com toxicidades aceitáveis numa população não seleccionada de doentes com CPNPC estadio IV não tratado anteriormente.