



GEINO

GRUPO ESPAÑOL DE
INVESTIGACIÓN EN
NEUROONCOLOGÍA

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII.

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII

Versión: 1.1

Fecha: 24/11/11

Código Promotor: GEINO-11

EUDRACT: 2011-004671-37

PROMOTOR: Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO)

COORDINADOR DEL ENSAYO:

Dr. Juan Manuel Sepúlveda


Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid


La información contenida en este documento es confidencial y no podrá ser revelada a otras personas sin autorización por escrito de los investigadores, a excepción del uso que de ella pueda hacerse para obtener el consentimiento informado de las personas que vayan a recibir el fármaco en investigación, así como en comunicaciones a las autoridades sanitarias, los comités de ensayos clínicos o aquellas personas que vayan a llevar a cabo el estudio

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Protocolo: GEINO-11
Versión: 1.1 del 24 de Noviembre de 2011

He leído este protocolo y acepto dirigir este ensayo de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki

Coordinador del Ensayo	Investigador Principal
<p>Dr. Juan Manuel Sepúlveda</p> <p>Firma: </p>	<p>Nombre:</p> <p>Firma:</p>

Promotor
<p>Dr. Óscar Gallego Presidente GEINO</p> <p>Firma: </p>

1. RESUMEN

1.1 Tipo de Ensayo

Ensayo clínico fase II del producto en investigación (PEI - Nº 08-137)

1.2 Promotor

GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN NEUROONCOLOGIA - GEINO
Sede Social: C/ Conde de Aranda nº 20, 5º derecha, 28001 Madrid

Dirección de contacto:

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12
Fax: 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

1.3 Titulo

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII.

1.4 Código de ensayo del Promotor

GEINO-11

1.5 Coordinador del Ensayo Clínico

Dr. Juan Manuel Sepúlveda
Servicio de Oncología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n - 28041 Madrid
jmsepulveda.hdoc@salud.madrid.org

1.6 Centros e investigadores participantes

El Ensayo Clínico se llevará a cabo mediante la participación de los miembros del Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO).

Los centros e investigadores principales y colaboradores participantes se detallan en documento adjunto.

1.7 Monitorización

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12 Fax: 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

1.8 Fármaco Experimental

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibirán tratamiento con el fármaco experimental, PF299804, a dosis de 45 mg una vez al día de forma continua. La temperatura de almacenamiento del fármaco PF299804 es: 2-8°C (refrigerado). Para la programación de las visitas y evaluaciones, se considerarán periodos de 28 días.

1.9 Grupos de Tratamiento:

No Aplica por tratarse de un ensayo no controlado. Todos los pacientes recibirán el mismo esquema de tratamiento. En el presente estudio habrá dos cohortes de pacientes, aquellos con amplificación de EGFR sin la mutación EGFRvIII (cohorte A) y aquellos con mutación EGFRvIII presente (cohorte B).

1.10 Fase del Ensayo

Fase II piloto

1.11 Objetivo Principal

Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) a los seis meses (SLP6m) en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII.

1.12 Diseño

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo.

1.13 Variable principal de valoración

Porcentaje de pacientes que han recaído/no recaído al tratamiento en estudio a los 6 meses de iniciado el mismo.

1.14 Población a estudio

Pacientes diagnosticados de Glioblastoma con amplificación o mutación EGFRvIII en situación de recurrencia tras un tratamiento con radioterapia y quimioterapia basado en temozolomida.

En el presente estudio habrá dos cohortes de pacientes, aquellos con amplificación de EGRF sin la mutación EGFRvIII (cohorte A) y aquellos con mutación EGFRvIII presente (cohorte B). Las cohortes son limitadas pues cada una de las cohortes tienen un número fijo de pacientes. El análisis estadístico es independiente para cada uno de las cohortes aunque se realizará también un estudio común de la suma de las cohortes.

1.15 Duración del Ensayo

Fecha prevista de comienzo:	Cuarto trimestre 2011
Fecha prevista primera Inclusión:	Primer trimestre 2012
Período de reclutamiento:	18 meses
Período fin de ensayo:	Segundo trimestre 2015

2. ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ÍNDICE.....	5
3. INFORMACIÓN GENERAL.....	6
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	7
4.2.1 Epidemiología del glioblastoma.....	7
4.2.2 Tratamiento del glioblastoma.....	7
5. DISEÑO Y TIPO DE ENSAYO CLÍNICO.....	12
6. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	14
7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	18
8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.....	20
TABLA DETERMINACIONES DEL ENSAYO.....	24
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	26
9.1 Definiciones.....	26
9.2 Notificación y Documentación de los Acontecimientos Adversos	27
9.3 Notificación y Documentación de los AAG.....	28
10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	30
10.1 Variables de estudio.....	30
10.2. Evaluación de la eficacia	30
10.3 . Evaluación de la seguridad.....	30
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	31
12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	33
12.1. Criterios diagnósticos para la Patología en Estudio.....	33
12.2. Responsabilidades del Investigador según Buenas Prácticas Clínicas.....	33
12.3. Instrucciones para completar el CRD electrónico.....	34
12.4. Suministro de la medicación a estudio.....	34
12.6. Informe final y publicaciones.....	34
12.7. Monitorización.....	35
12.8. Enmiendas al Protocolo.....	35
12.9. Tratamiento de los datos.....	35
12.10. Documentación.....	35
12.11. Finanzas.....	36
12.12. Evaluación Radiológica Centralizada.....	36
13. BIBLIOGRAFIA.....	37
ANEXO I - Estado Funcional ECOG.....	39
ANEXO II - INDICE DE BARTHEL.....	40
ANEXO III – MINIMENTAL TEST. MMS.....	41
.....	41
ANEXO IV - CRITERIOS DE RESPUESTA RANO.....	42
ANEXO V - PROTOCOLO DEL ESTUDIO MOLECULAR: Identificación de EGFR amplificado y de la mutación EGFRvIII en muestras de glioblastoma incluidas en parafina.....	43
ANEXO VI - CRITERIOS DE TERMINOLOGÍA COMÚN DEL NCI (V.4.0) PARA ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	44
ANEXO VII – Listado de Medicamentos prohibidos.....	45
ANEXO VIII - Directrices para el tratamiento de los AA.....	46
ANEXO IX - DECLARACION DE HELSINKI.....	53

3. INFORMACIÓN GENERAL

3.1 Código del protocolo: GEINO-11 **Nº EudraCT:** 2011-004671-37

3.2 Título

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII.

3.3 Tipo de ensayo clínico

Ensayo clínico fase II del producto en investigación (PEI - Nº 08-137)

3.4 Descripción de los productos del estudio

PF-00299804 base libre monohidrato.

Fórmula molecular: $C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$

Formulación: PF-00299804 se presenta como comprimidos de liberación inmediata de 5 mg y, 20 mg. Los comprimidos se envasan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), y deben ser almacenados siguiendo las indicaciones del etiquetado. Cada bote de medicación para investigación, contiene 25 comprimidos del fármaco.

La temperatura de almacenamiento del fármaco PF299804 es: 2-8°C (refrigerado)

La medicación utilizada en el ensayo, PF299804, será suministrada por el Promotor a través del Laboratorio Pfizer que lo distribuirá a los centros a través de Suministros EGARA (compañía de almacén y distribución de medicación autorizada por la AEMPS).

3.5 Datos del promotor

GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN NEUROONCOLOGIA - GEINO
Sede Social: C/ Conde de Aranda nº 20, 5º derecha, 28001 Madrid

Datos de contacto:

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12
Fax: 93 253 11 68

e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

3.6 Organización Responsable de la Monitorización

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12 Fax: 93 253 11 68

e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

3.7 Datos de los investigadores del ensayo

El Dr. Juan Manuel Sepúlveda será el investigador coordinador del ensayo, responsable del informe final de este estudio, y de los análisis, resultados y conclusiones del informe.

En este ensayo clínico participarán como investigadores médicos especialistas en oncología médica. Los datos de los investigadores del ensayo se enumeran en documento adjunto.

3.8 Centros donde se realizará el ensayo

Los centros donde se realizará el ensayo se enumeran en documento adjunto.

3.9 Duración prevista del ensayo

Fecha prevista de comienzo:	Cuarto trimestre 2011
Fecha prevista primera Inclusión:	Primer trimestre 2012
Período de reclutamiento:	18 meses
Período fin de ensayo:	Segundo trimestre 2015

El reclutamiento comenzará una vez se hayan obtenido las aprobaciones oportunas, y tendrá una duración de 18 meses. El seguimiento de los pacientes estipulado por el protocolo será de 1 año, sin embargo, los pacientes serán contactados telefónicamente o visitados siguiendo la práctica clínica habitual del centro, como parte de seguimiento habitual para la patología en estudio hasta pérdida de seguimiento o muerte.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

4.1 Introducción

PF-00299804 es un inhibidor irreversible, competitivo de la tirosina kinasa asociada a la familia del factor de crecimiento epidérmico humano (HER, erbB) incluyendo EGFR (HER-1), erbB2 (HER-2) y erbB4 (HER-4). También es capaz de inhibir sus variantes oncogénicas como EGFR con delección del exón 19, EGFR con la mutación puntual L858, EGFR con la mutación T790M y la mutación variante III de EGFR (EGFRvIII).

Actualmente, este fármaco se está evaluando en distintas patologías como el cáncer de pulmón o los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Un número elevado de glioblastomas presentan amplificación y mutaciones en EGFR por lo que resulta apropiado evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco en glioblastomas en situación de progresión al tratamiento estándar con quimiorradioterapia.

4.2 Antecedentes

4.2.1 Epidemiología del glioblastoma

Los tumores cerebrales primarios suponen un importante problema de salud al ser enfermedades de mal pronóstico vital y que provocan un marcado deterioro funcional. Diversos estudios epidemiológicos norteamericanos estiman que la incidencia de todos los tumores cerebrales primarios es de 12 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo la incidencia específica de los tumores de alto grado de 7 casos por cada 100.000 habitantes/año^{1,2}. En España, según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, la tasa bruta de mortalidad secundaria a neoplasias del SNC fue, en el año 1998, de 6,5 por 100.000 hombres y 4,6 por 100.000 mujeres y provocan el 2,4% de las muertes por cáncer. Los gliomas de alto grado aparecen fundamentalmente en adultos con una mediana de edad de 64 años³.

Dentro de las neoplasias primarias cerebrales, el glioblastoma (GBM) corresponde al grado IV de los astrocitomas en la clasificación de la OMS y es el tumor más frecuente y de peor pronóstico. La supervivencia global a los 2 años es del 26% y a los 4 años del 12%⁴. Incluso realizando una resección completa de la lesión, la recidiva es prácticamente segura por lo que es necesario realizar un tratamiento complementario que disminuya el riesgo de recurrencia.

4.2.2 Tratamiento del glioblastoma

El tratamiento inicial del GBM es la cirugía de resección máxima siempre que sea posible y manteniendo las funciones neurológicas del enfermo. La cirugía consigue aportar tejido para poder realizar un diagnóstico histológico apropiado y además puede mejorar la situación neurológica del enfermo al reducir el efecto de masa. La extirpación de masa tumoral reduce el número de células tumorales y facilita, por tanto, la administración de la radioterapia focal. Sin embargo, los gliomas son tumores infiltrantes, difusos, por lo que no es posible la erradicación de todas las células malignas y la recidiva es la norma.

Desde los años 70 se conoce que la radioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión. En diversos estudios fase III que comparan la RT externa fraccionada postquirúrgica con dosis entre 50 y

60 Gy frente al tratamiento de soporte en glioblastomas, la RT duplica la supervivencia, 10,8 Vs 5,2 meses en el ensayo del grupo escandinavo⁵ y 35 Vs 14 semanas en el estudio del Brain Tumors Study Group⁶. El tratamiento radioterápico óptimo consiste en la administración de 60 Gy con un fraccionamiento de 200 cGy/día en 30 fracciones durante 6 semanas ya que el aumento de dosis no ha mejorado la supervivencia y sí una mayor toxicidad⁷. El volumen de irradiación incluye el volumen tumoral más un margen de 2-3 cm. puesto que en 1980 se demostraba que el 78% de las recidivas ocurrían en el lecho tumoral y los dos centímetros adyacentes⁸.

La quimioterapia ha comenzado a utilizarse en gliomas de alto grado más tardíamente y hasta 2002 no se había demostrado su actividad al publicarse un metaanálisis con 12 ensayos clínicos randomizados y un total de 3000 pacientes⁹. En este estudio se detectó que al añadir quimioterapia a la radioterapia se consigue una reducción del 15% en el riesgo de fallecimiento (Hazard Ratio 0,85) con un aumento del 6% en la supervivencia en el primer año y del 5% a los dos años.

Basado en estos datos sobre la actividad de fármacos alquilantes y en el buen perfil de toxicidad del fármaco temozolomida, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el National Cancer Institute of Canada llevaron a cabo un ensayo fase III aleatorizado que evaluaba la eficacia de temozolomida concurrente con radioterapia seguida de seis ciclos de temozolomida secuencial Vs radioterapia en glioblastomas operados⁴. Se aleatorizaron 573 pacientes a una de las dos ramas de tratamiento: sólo radioterapia focal estándar (60 Gy) o la misma radioterapia concurrente con temozolomida 75 mg/m²/día hasta un máximo de 42 días seguido de hasta 6 ciclos de temozolomida secuencial a dosis de 150-200 mg/m² los días 1-5 de cada 28. El grupo de pacientes tratados con quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia global (14,6 meses frente a 12. 2 meses, con un Hazard Ratio de 0,63) y una mejor supervivencia libre de progresión (6,9 meses frente a 5 meses, con un Hazard Ratio de 0,53). A los dos años la supervivencia fue de 26% en los que recibieron quimioterapia y sólo 10,4% en los tratados únicamente con radioterapia. Con estos resultados, el tratamiento con quimiorradioterapia y temozolomida secuencial se ha convertido en el tratamiento estándar postquirúrgico del glioblastoma desde 2005.

A pesar del avance que supuso la utilización de temozolomida en la primera línea del glioblastoma, el pronóstico de estos enfermos es aún pobre y se está realizando un considerable esfuerzo por encontrar nuevos fármacos útiles. En el momento actual, sin embargo, no existe un tratamiento estándar de segunda línea en glioblastomas en los que haya fracasado el tratamiento con radioterapia y temozolomida. Por este motivo, la necesidad médica de nuevos tratamientos o combinaciones para esta enfermedad es muy alta.

4.3 Alteraciones de EGFR en glioblastoma

El receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosina-kinasa cuando se une a su ligando (EGF, el factor de crecimiento epitelial). La activación de esta proteína pone en marcha una cascada de señales que lleva la célula a iniciar la mitosis a través de otras proteínas quinasas como MAP y PI3K. EGFR es el gen más frecuentemente alterado en glioblastomas, con un 50% de casos que tienen amplificación del gen. Menos frecuentemente, en un 20% de los casos, existen mutaciones que originan una proteína truncada que están constitutivamente activada (EGFR vI a vV)¹⁰. La mutación más frecuente, y específica del GBM, afecta a los exones 2 a 7 que codifican 267 aminoácidos cercanos al extremo amino-terminal. Esta mutación es conocida como EGFR variante III (EGFRvIII) y tiene una importante actividad quínasa constitutiva e independiente de la presencia del ligando EGF^{11,12}.

EGFR es una diana terapéutica interesante en glioblastomas y, de hecho, se han probado diversos inhibidores de tirosina kinasa como gefitinib y erlotinib con resultados poco uniformes y modestos¹³⁻¹⁵. También existen otros ensayos publicados con Cetuximab, un anticuerpo frente a EGFR, con resultados prometedores aunque muy preliminares¹⁶. Sin embargo, dichos agentes fueron evaluados sin tener en cuenta el perfil molecular de los pacientes incluidos en los estudios y el análisis genético se realizó de forma retrospectiva por lo que fue difícil encontrar predictores de respuesta y no hubo una selección de los pacientes con más probabilidades de responder.

4.4 PF299804

PF-00299804 es una molécula pequeña, irreversible, disponible por vía oral, potente y sumamente selectivo como inhibidor de la familia HER de tirosina quinasas: HER-1 (EGFR), HER-2 y HER-4 (HER-3 no posee actividad quínasa). PF-00299804 inhibe la actividad tirosina quínasa de la familia HER mediante su unión al lugar de unión del ATP, lo que origina una modificación covalente de una cisteína en el bolsillo de unión del ATP. PF-00299804 manifestó claros efectos antitumorales en al menos tres modelos diferentes de xenoinjertos humanos en los que hay expresión o hiperexpresión de miembros de

la familia HER. Las propiedades de irreversibilidad y suma selectividad de PF-00299804 por la familia de kinasas HER provocan una supresión mantenida de la actividad tirosina kinasa del receptor. Asimismo, la potencia inhibitoria a dosis nanomolar y la unión irreversible de las dianas previstas, disminuyen la necesidad de una concentración plasmática máxima alta, lo que, a su vez, podría reducir al mínimo la toxicidad inespecífica de la diana.

Se han realizado estudios preclínicos de PF-00299804 en modelos de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) sensible y resistente a gefitinib. No hay pruebas de que en estos modelos existan diferencias significativas entre los inhibidores reversibles de EGFR reversibles, gefitinib y erlotinib. En líneas celulares de CPNM con EGFR mutante (H3255, HCC827, PC9 y HCC4006) y en células Ba/F3 que albergan deleciones en el exón 19 de EGFR o L858R, PF-00299804 presentó una concentración al 50% de la inhibición máxima (CI50) 10 veces inferior a la de gefitinib. Lo que es más importante, en líneas celulares resistentes a gefitinib que albergaban la mutación T790M de resistencia en EGFR, PF-00299804 provocó una inhibición del crecimiento con valores de CI50 que oscilaron entre 100 y 200 nanomolar (nM). Asimismo, PF-00299804 resultó eficaz contra líneas celulares que albergaban mutaciones en el exón 20 del gen del EGFR (A767_V769dupASV) con una CI50 de 230 nM, si bien esta mutación fue resistente a gefitinib. Los estudios *in vitro* también indican que PF-00299804 es significativamente eficaz contra las células de CPNM que albergan amplificaciones o mutaciones de HER2.

Estos estudios preclínicos indican un grado mucho más amplio de posible actividad clínica de PF-00299804 que de los inhibidores reversibles de EGFR gefitinib y erlotinib en CNMP y está siendo evaluado en diversos ensayos fase II y III en dicha patología.

4.4.1. Antecedentes sobre la farmacocinética preclínica y el metabolismo del producto

Los parámetros farmacocinéticos de PF-00299804 se definieron en ratas Sprague-Dawley, perros beagle y macacos tras la administración por vía intravenosa (IV) u oral (VO) de dosis únicas. Parece que el mecanismo principal de eliminación en especies preclínicas fue por medio de metabolismo en situación de concentración mínima. La excreción biliar y urinaria del fármaco original fue mínima (< 2%) en las ratas después de la administración IV de 5 miligramos/kilogramo (mg/kg). La biodisponibilidad oral media (f%) de PF-00299804 fue moderada o alta en ratas, perros y monos, y osciló entre el 56% y el 100% (completa) en dosis de 20 a 50 mg/kg.

La potencia inhibitoria de PF-00299804 sobre el metabolismo de sustratos de investigación de siete isoenzimas importantes del citocromo humano P450 (CYP) se ha determinado en microsomas hepáticos humanos. Estos datos indicaron que es poco probable que PF-00299804, en las exposiciones clínicas, inhiba el metabolismo de los fármacos administrados de manera conjunta que son metabolizados principalmente por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A. Sin embargo, PF-00299804 puede inhibir el CYP2D6 en concentraciones clínicas, lo que puede causar interacciones farmacológicas con los sustratos de CYP2D6 administrados de forma simultánea.

En el manual del investigador de PF-00299804 puede obtenerse información completa acerca de la farmacocinética y el metabolismo farmacológico preclínicos de PF-00299804.

4.4.2. Antecedentes sobre la toxicología preclínica de PF-00299804

PF-00299804 se ha administrado a ratas y perros en estudios con administración oral de un mes de duración como máximo. Los órganos diana identificados en estos estudios fueron riñón, aparato digestivo, células epiteliales (atrofia epitelial en la córnea, esófago, porción anterior del estómago, cuello uterino, vagina y glándulas mamarias; eritema e inflamación de la piel; alopecia) e hígado. La seguridad genética de PF-00299804 se ha evaluado en diversos estudios *in vitro*. PF-00299804 provocó un aumento pequeño, pero significativo, de la lesión cromosómica en linfocitos humanos cultivados. Otros datos relacionados con la administración de PF-00299804 consistieron en cambios eritrocíticos y granulocíticos y un ligero aumento del QTc. En los estudios de toxicología preclínica finalizados hasta ahora no se han comprobado lesiones del músculo cardíaco ni signos de disfunción ventricular izquierda.

En los estudios de toxicología preclínica efectuados en ratas [≥ 5 mg/kg (≥ 30 mg/m²)] y perros [≥ 3 mg/kg (60 mg/m²)] se observaron efectos renales con PF-00299804. En modelos de toxicología preclínica se han comunicado efectos renales con otros inhibidores del HER-1, aunque no parece tratarse de una observación frecuente con estos productos en seres humanos, de modo que en las fichas técnicas de gefitinib (Iressa®) o erlotinib (Tarceva®) no se citan casos notificados. [A pesar de los indicios obtenidos a partir de estos otros inhibidores del HER-1 de que los efectos renales

observados en los modelos preclínicos quizá no se reflejen en los seres humanos, en este ensayo se realizarán determinaciones sistemáticas de bioquímica sanguínea y análisis de orina, así como una vigilancia estrecha de los signos y síntomas de insuficiencia renal].

4.4.3. Farmacocinética y metabolismo del producto en los seres humanos

La obtención de datos farmacocinéticos es un objetivo del primer estudio de aumento de dosis en seres humanos (FIH) que se encuentra en curso (A7471001). Tras su administración con el estómago vacío, PF-00299804 administrado por vía oral se absorbió con una mediana del tiempo en alcanzar la concentración observada máxima ($T_{m\acute{a}x}$) que osciló entre 4 y 24 horas. No hubo indicios de un efecto con importancia clínica de la administración de antiácidos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} (definido como el área bajo la curva de concentración- tiempo desde el momento cero extrapolada hasta el infinito) de PF-00299804. En general, los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de PF-00299804 aumentaron con la dosis en el intervalo posológico evaluado. Tras la administración continua de dosis orales una vez al día durante 14 días, la acumulación del AUC media de PF-00299804 osciló entre 4,39 y 6,18 veces, lo que indica una $t_{1/2}$ prolongada. La variabilidad interindividual en los parámetros de exposición farmacocinética (FC) varió entre baja y alta (14%-65%). En un número limitado de pacientes ($n = 2-4$) tratados con 45 mg no se apreciaron datos de un incremento de las concentraciones mínimas con el tiempo al analizar las concentraciones antes de la dosis disponibles los días 1, 8 y 14 del ciclo 2. Hasta ahora, la $t_{1/2}$ terminal se ha determinado en pacientes tratados con 45 mg, y osciló entre 75 y 110 h, con una media de unas 85 horas.

En un estudio clínico de voluntarios sanos (A7471039) PF-00299804 aumentó la exposición total media (AUC_{últ} y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato de CYP2D6 en investigación, en un 885% y 874%, respectivamente, tras la administración concomitante con 45 mg de PF-00299804, en comparación con la administración de dextrometorfano solo.

Las concentraciones séricas mínimas ($C_{m\acute{i}n}$) medias el día 14 del ciclo 1 con dosis ≥ 2 mg estuvieron por encima de la Cef teórica preclínica (1,6 ng/ml) para una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) del 50% en el modelo celular A431 (hiperexpresión de EGFR), mientras que las obtenidas con 45 y 60 mg se aproximaron a la CI50 (100 ng/ml) en la línea celular NCI-H1975 resistente a Erlotinib con mutaciones L858R y T790M y estuvieron por encima de la Cef teórica (62 ng/ml) para una ICT del 100% en el modelo A431.

En el manual del investigador de PF-00299804 puede obtenerse información completa acerca de la farmacocinética y el metabolismo farmacológico preclínicos de PF-00299804.

4.4.4. Experiencia clínica con PF-00299804 en seres humanos

En los ensayos clínicos en fases 1, 2 y 3 en pacientes con CPNM avanzado que se enumeran más adelante, se están evaluando la seguridad y la eficacia de PF-00299804 en tres contextos de CPNM avanzado: tras el fracaso de quimioterapia previa y tratamiento dirigido contra el EGFR [casos resistentes al tratamiento], después de uno o dos tratamientos sistémicos previos [segundas o terceras líneas] y en algunos pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. La eficacia observada en estos estudios apoya la continuación del desarrollo de PF-00299804 en carcinoma de pulmón y también para testar la actividad del fármaco en otros tumores con amplificaciones y/o mutaciones del gen EGFR como por ejemplo el GBM.

Estudios en pacientes con resistencia al tratamiento habitual:

A7471001: Estudio en fase 1, abierto y de aumento escalonado de la de dosis, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia de dos pautas posológicas de PF-00299804 en pacientes con tumores sólidos malignos avanzados (con una cohorte de CPNM importante).

Dentro de los efectos adversos observados en más de un 10% de los pacientes estaban: diarrea, erupción cutánea y otras toxicidades cutáneas, estomatitis/inflamación de las mucosas, fatiga, paroniquia, disminución del apetito, náuseas y vómitos. No se ha notificado ningún caso de disfunción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo clínicamente significativa. No se han notificado reacciones de hipersensibilidad. En general los efectos adversos asociados al fármaco fueron manejables, generalmente reversibles y esperados para esta clase de fármacos.

A7471002: Estudio en fase 2, abierto y con dos grupos para evaluar la eficacia de PF-00299804 en pacientes con CPNM avanzado tras el fracaso de al menos una quimioterapia previa y erlotinib. Los datos de este estudio ya se han comunicado en diversos congresos, demostrándose una actividad significativa del fármaco en este contexto (SS Ramalingam et al ESMO 2010 365PD).

A7471003: Estudio en fase 1/2, abierto y con un solo grupo para determinar la dosis de PF-00299804 recomendada para la fase 2 y para evaluar su eficacia en pacientes de Corea con CPNM con el tipo de KRAS no mutado resistente a la quimioterapia, más erlotinib o gefitinib.

A7471005: Estudio clínico en fase 1 sobre la seguridad y la farmacocinética/farmacodinamia de PF00299804 en pacientes de Japón con tumores sólidos malignos avanzados.

BR.26: Ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de PF-00294804 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB/IV incurable tras el fracaso del tratamiento habitual para la enfermedad avanzada o metastásica.

Tratamiento de 2a/3a línea para el CPNM:

A7471028: Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a Erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa

Primera línea en determinados pacientes:

A7471017: Estudio en fase 2, abierto de PF-00299804 en determinados pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y no tratado.

Además, en la actualidad se lleva a cabo un estudio en fase 1 de PF-00299804 en combinación con tratamiento dirigido contra el IGF1-R (receptor del factor de crecimiento insulinoide 1) (A7471004), así como un estudio en fase 1 sobre la combinación de PF-00299804 con crizotinib (A8081006).

Los detalles de los estudios sobre el CPNM en otros contextos se recogen en el manual del investigador, apartado 6.

4.5 Justificación

Como se ha descrito en los apartados previos, EGFR es uno de los genes fundamentales en el desarrollo, crecimiento e invasión del glioblastoma. Además del aumento en su expresión, también existen mutaciones que condicionan una actividad continua de su actividad kinasa con activación de múltiples proteínas que facilitan la mitosis, la proliferación y la migración celular además de impedir la apoptosis.

En múltiples tumores humanos se han obtenido resultados terapéuticos importantes con diversas terapias anti-EGFR en pacientes con alteraciones moleculares concretas: Trastuzumab en carcinoma de mama HER-2 positivo¹⁷, erlotinib y gefitinib en carcinoma de pulmón con mutaciones en el gen EGFR^{18,19}, cetuximab en carcinoma colorrectal con KRAS nativo²⁰ y carcinomas de cabeza y cuello con sobre-expresión de EGFR²¹. En este sentido, es oportuno evaluar la actividad de PF-00299804, un potente inhibidor de la proteína kinasa asociada a EGFR tanto nativa como mutada, en glioblastomas que tienen amplificación de EGFR y/o la mutación activadora EGFRvIII y en los que ha fracasado el tratamiento estándar. Una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia global en esta población de pacientes supondría un gran avance en el tratamiento de esta patología al no existir alternativa eficaz en este contexto. El fármaco experimental presenta una toxicidad muy similar a otros inhibidores de tirosina-kinasa, que son predecibles y fácilmente manejables.

Se ha elegido este fármaco porque, a diferencia de otras moléculas, PF00299804, es un inhibidor irreversible del EGFR, atraviesa mejor la BHE que el resto de anti-EGFR, inhibe además los receptores HER 2 y HER 4 y es un inhibidor selectivo de EGFR mutación variante III que es característica de los gliomastomas. La dosis a administrar de PF-0029984 en este ensayo es de 45 mg al día al ser la dosis establecida como segura y eficaz en los diversos ensayos fase I y II ya publicados y ser esta la dosis que está siendo utilizada en ensayos clínicos fase III en pacientes con cáncer de pulmón.

Se detallan a continuación las citas bibliográficas de los estudios que justifican la dosis de 45mg:

Janne PA, Schellens JH, Engelman JA, et al. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstr 8027.
Schellens JH, Britten CD, Camidge DR, et al. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):abstr 3599.

El estudio se va a llevar a cabo en 12 centros del Grupo Español de Investigación en Neurooncología, GEINO, asociación científica sin ánimo de lucro que desarrolla su actividad desde el año 1998 y que a lo largo de estos años ha estado desarrollando numerosos estudios, ensayos y actividades en los

diferentes tipos y estadios de tumores neuroncológicos. Actualmente GEINO se encuentra desarrollando las guías tratamiento del glioblastoma, se prevé que en breve sean publicadas en su página web.

Dado que no existe un tratamiento de elección para la patología a estudio, tras la progresión a quimiorradioterapia (esquema de Stupp), se recomienda:

- La inclusión de los pacientes en ensayos clínicos,
- La administración de los tratamientos detallados a continuación en un marco de uso compasivo (dado que ninguno de estos fármacos tienen autorización de comercialización para el glioblastoma recurrente): la combinación bevacizumab + irinotecan, lomustina y temodal en dosis extendida.

4.6 Objetivos del Ensayo

4.6.1 Objetivo principal o primario

Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) a los seis meses (SLP6m) en pacientes en glioblastomas recurrentes con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII.

4.6.2 Objetivos Secundarios

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración oral de PF-00299804 en el GBM.
- Evaluar la respuesta antitumoral según criterios y RANO.
- Evaluar la supervivencia global (SG).
- Evaluar la duración de la respuesta en pacientes con una respuesta objetiva.
- Evaluar los cambios en el uso de glucocorticoides.
- Evaluar cambios en el estado neurológico.

5. DISEÑO Y TIPO DE ENSAYO CLÍNICO

5.1. Fase de desarrollo

Estudio piloto, fase II.

5.2. Tipo de control

En el presente ensayo no hay grupo control.

5.3. Enmascaramiento

Es un estudio abierto en el que la identidad del tratamiento es conocida por el investigador, paciente y promotor, en todo momento.

5.4. Diseño del estudio

Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo.

Previa a la inclusión se realizará una revisión patológica centralizada para la confirmación del diagnóstico de glioblastoma en un laboratorio central de neuropatología que además determinará si existe amplificación de EGFR o está presente la mutación EGFRvIII.

En el presente estudio habrá dos cohortes de pacientes, aquellos con amplificación de EGFR sin la mutación EGFRvIII (Cohorte A) y aquellos con mutación EGFRvIII presente (cohortes B). El cálculo del tamaño muestral y el análisis estadístico se realizará para cada una de las cohortes.

Como parte del screening, todos los pacientes deben tener al menos 15 cristales (laminillas sin tinción) o un bloque de tejido incluido en parafina disponibles a partir de una biopsia previa o cirugía (muestras de tumor archivadas previamente). Además, deben presentar amplificación del gen EGFR por hibridación in situ fluorescente (FISH) y/o mutación EGFRvIII por PCR en el material tumoral realizados por el laboratorio central.

Para este ensayo se han confeccionado dos consentimientos informados. En el primero se obtiene del paciente la autorización para el envío de la muestra de tumor y realizar la revisión histológica centralizada y el estudio molecular. El segundo corresponde a la parte clínica del ensayo. El

consentimiento informado para el envío de muestra puede ser firmado por el paciente una vez el investigador lo identifique como paciente potencial para el ensayo.

Ninguna muestra de tumor puede ser movilizada del hospital de origen hasta que el paciente no haya firmado el primer consentimiento informado. Para el envío de la muestra de tumor:

Datos del Laboratorio Central:

Dr. Aurelio Hernández Laín
Sección de Neuropatología.
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre

Madrid - España

En casos excepcionales, las muestras podrían ser enviadas para confirmación del diagnóstico molecular, siguiendo la práctica habitual del laboratorio de Neuropatología del Hospital 12 de Octubre, a:

Dra. Pilar Sánchez Gómez
Unidad de Neuro-Oncología del Instituto de Salud Carlos III

28022 - Madrid

Las muestras de tumor serán preparadas de acuerdo a las instrucciones detalladas por el promotor en la guía específica y serán codificadas para preservar la confidencialidad del paciente. El laboratorio central enviará un informe a cada uno de los investigadores principales para informarles sobre el resultado de la revisión histológica y el análisis molecular del gen EGFR. En caso de existir material sobrante una vez se han realizado las determinaciones, este será devuelto al hospital de origen al finalizar el ensayo.

Para el envío de la muestra, contactar con:

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12
Fax: 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

Ninguna inclusión será posible hasta tanto el centro no disponga del resultado de la revisión centralizada de la muestra de tumor (la revisión centralizada se realizará en aproximadamente 7 días).

Todos los pacientes deben mostrar en las cuatro semanas previas a la inclusión, enfermedad progresiva en una resonancia magnética (RM) del cerebro según la definición utilizada en los criterios RANO. Se debe utilizar la misma técnica de imagen para un mismo paciente durante las diferentes determinaciones del ensayo clínico.

Para confirmar la elegibilidad del paciente, se deberá realizar análisis sistemático de orina, bioquímica y hemograma (como máximo en los 14 días previos a la inclusión), determinar el estado funcional ECOG del paciente en los 14 días previos y la dosis de corticoides en los últimos 5 días previos a la inclusión (ver apartado 8 de este protocolo).

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibirán tratamiento con el fármaco experimental, PF299804, a dosis de 45 mg una vez al día sin interrupción (sin ciclos de tratamiento) hasta que presenten toxicidad inaceptable, progresión del tumor, retirada del consentimiento o muerte. Para la programación de las visitas y evaluaciones, se considerarán periodos de 28 días. (Ver apartado 7 de este protocolo).

El Promotor suministrará el tratamiento a estudio (PF299804). El producto en investigación será almacenado y transportado a 2-8°C (refrigerado). El servicio de farmacia deberá llevar un inventario de este fármaco detallado en el centro. Se proporcionará a los sujetos incluidos en el ensayo las instrucciones para la auto-administración y la cantidad suficiente de fármaco para su tratamiento hasta la próxima visita.

El cumplimiento con los regímenes de tratamiento del estudio por parte de los sujetos se documentará mediante el diario del paciente, el registro de dispensaciones y el registro de devoluciones del servicio de farmacia.

Cualquier tratamiento del estudio no utilizado por el paciente debe ser devuelto al servicio de farmacia para su inventario y posterior eliminación. El servicio de farmacia mantendrá el registro del producto en investigación actualizado.

Los sujetos serán monitorizados continuamente durante su participación en el ensayo para detectar la aparición de acontecimientos adversos, retrasos y modificaciones de dosis del medicamento para lo que se seguirán las directrices y criterios generales especificados en el apartado 8 de este protocolo:

- La evaluación de la causalidad debe ser llevada a cabo por los investigadores antes de la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento.
- Para AA no relacionados claramente con el tratamiento del estudio, la modificación de la dosis no es necesaria.
- Se permite hasta dos niveles de reducción de dosis. Los niveles de reducción de la dosis de PF299804 son los mismos que se utilizan en otros ensayos clínicos con este fármaco (ver apartado 7.4) (s 28:18 Clin Oncol, 2010 (supl, abstr LBA7523).
- Los pacientes con interrupciones de dosis, deben ser seguidos estrechamente hasta la mejora o la resolución de la toxicidad para reducir al mínimo el período de interrupción del tratamiento.
- Si el producto en investigación es interrumpido temporalmente, no se puede reiniciar el tratamiento del estudio hasta que la toxicidad disminuya a grado ≤ 1 o al valor basal (o mejor, plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos se debe recuperar a >100.000 y 1500 , respectivamente).
- Los pacientes que, a criterio del investigador, requieren más de dos reducciones de la dosis o son incapaces de tolerar la dosis más baja, deberán interrumpir definitivamente el tratamiento del estudio y entrar en el período post-tratamiento.
- A criterio del investigador es posible re-escalado a la dosis previa dos semanas después de la resolución del AA que determinó la reducción de la dosis. El re-escalado de dosis no está permitido para la reducción de dosis provocadas por neutropenia o trombocitopenia.

PF299804 ha sido bien tolerado en estudios anteriores, pero se espera adversos gastrointestinales y erupciones en la piel.

Se visitará a los pacientes cada 2 semanas hasta el fin de tratamiento, en las mismas se realizará consulta médica habitual (exploración física y constantes vitales), hemograma y bioquímica, dosis de corticoides, registro de toxicidades.

Cada 4 semanas se realizará además Test Minimental, Índice de Barthel, estado funcional ECOG y análisis sistemático de de orina.

A las 4 semanas del fin de tratamiento por cualquier causa se realizará la visita de seguridad, en la que tendrá lugar una consulta médica habitual (exploración física y constantes vitales), hemograma y bioquímica, análisis sistemático de orina, dosis de corticoides y registro de toxicidades. Los pacientes que finalicen el tratamiento sin progresión, deberán ser visitados cada 6 semanas hasta progresión.

Las pruebas de imagen (RMs) se realizarán cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad. Las respuestas al tratamiento (RP,RC) deben ser confirmadas a las 4 semanas utilizando el mismo método. Si el paciente abandona el tratamiento por cualquier causa antes de la progresión, se deberán seguir realizando las RMs cada 12 semanas como parte del seguimiento hasta progresión. Al finalizar el estudio se recogerán las RMN realizadas a los pacientes según el calendario de evaluación para una revisión centralizada que se llevará a cabo en el servicio de radiodiagnóstico del H. 12 de Octubre por la Dra. Ana Ramos.

Una vez el paciente progresa, el seguimiento para supervivencia global se hará hasta muerte, cada 4 semanas. Puede ser tanto visitas en el servicio de oncología como llamadas telefónicas. Se determinará el estado actual del paciente y el registro de nuevos tratamientos para el cáncer.

6. SELECCIÓN DE PACIENTES

6.1 Criterios de inclusión

1. Capacidad para entender y firmar el documento de consentimiento informado aprobado por el CEIC.
2. Varones o mujeres con edad ≥ 18 años.

3. Pacientes con glioma maligno grado IV según clasificación WHO (glioblastoma) en primera recaída con diagnóstico confirmado histológicamente por el laboratorio central. Los pacientes con glioma de bajo grado o glioma anaplásico (astrocitoma anaplásico o oligodendroglioma anaplásico) previo, no son elegibles, incluso si la evaluación histológica demuestra la transformación a GBM.
 4. Pacientes en primera recaída (o progresión) a quimio-radioterapia y quimioterapia basada en temozolomida (esquema de Stupp⁴).
 5. Todos los pacientes deben tener amplificación del gen EGFR por hibridación in situ fluorescente (FISH) y / o mutación EGFRvIII por PCR en el material tumoral realizados por el laboratorio central (Laboratorio de Neuropatología. Hospital Universitario 12 de Octubre).
 6. Para todas las cohortes del estudio, los pacientes deben tener al menos 15 cristales (laminillas sin tinción) o un bloque de tejido incluido en parafina disponible a partir de una biopsia previa o cirugía (muestras de tumor archivadas previamente).
 7. Todos los pacientes deben mostrar enfermedad progresiva en una resonancia magnética del cerebro según la definición establecida en los Criterios RANO.
 8. Intervalo de al menos una semana entre biopsia intracraneal previa, cicatrizada adecuadamente, y la inclusión.
 9. Intervalo de al menos de 12 semanas entre radioterapia previa y la inclusión, a menos que sea:
a) confirmación histopatológica de tumor recurrente, o b) recurrencia en la RM fuera del campo de radioterapia.
 10. Los pacientes deben haberse recuperado de terapias previas: 28 días desde la finalización de cualquier compuesto en investigación y/o desde la finalización de cualquier tratamiento citotóxico.
 11. Estado funcional ECOG ≤ 2 .
 12. Dosis estable o decreciente de corticoides durante los cinco días previos a la inclusión en el estudio.
 13. Adecuada reserva medular: hematocrito $\geq 29\%$, leucocitos $> 3000 / \text{mcl}$, RAN ≥ 1.500 células / ul, plaquetas ≥ 100.000 células / ul.
 14. Adecuada función hepática: bilirrubina $\leq 1,5$ veces el LSN, AST (SGOT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.
 15. Creatinina dentro del LSN del centro o aclaramiento de creatinina $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ para los sujetos con niveles de creatinina por encima del LSN del centro.
 16. Los pacientes en los que se haya realizado una resección del tumor en la primera recurrencia son elegibles en los siguientes casos:
 1. Existe una adecuada recuperación de la cirugía.
 2. Debe existir enfermedad medible o evaluable tras la cirugía. Para una adecuada evaluación radiológica de la enfermedad residual, la RM debe haberse realizado en las 72 horas posteriores a la cirugía o 4 semanas después del acto quirúrgico.
 17. Los efectos del PF-00299804 en el desarrollo del feto humano son desconocidos. Por esta razón, las mujeres en edad fértil y los hombres deben estar de acuerdo en utilizar un método anticonceptivo efectivo (método de control hormonal, de barrera, abstinencia o esterilización quirúrgica) antes de su inclusión al estudio, durante la participación en el estudio y por lo menos 3 meses después haber finalizado el tratamiento del ensayo. La definición de un método anticonceptivo eficaz se basa en el criterio del investigador principal o su designado. En caso de que una mujer quede embarazada o exista sospecha de que está embarazada durante su participación en este estudio, debe informar al médico del ensayo de inmediato. Todas las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativo (suero / orina) en las 2 semanas previas del inicio del tratamiento.
- NOTA: Pacientes que hayan recibido un tratamiento basado en el esquema de Stupp (Quimiorradioterapia con temozolomida seguido de temozolomida secuencial) son elegibles en el ensayo, incluso si han recibido otros fármacos añadidos a dicho esquema. Se excluyen de este razonamiento los casos que hayan recibido tratamientos con inhibidores de EGFR por razones obvias. Sin embargo, aquellos pacientes que hayan recibido el esquema de Stupp + otro fármaco como bevacizumab o cilengitide continuarán siendo elegibles.

6.2 Criterios de exclusión

1. Presencia de enfermedad metastásica extra-craneal.

2. Tratamiento concomitante con otros agentes de investigación.
3. Tratamiento previo con un agente de investigación que se sabe o que se suponga ser activo por la acción de cualquiera de los componentes de la tirosina quinasa EGFR.
4. Cirugía de cualquier tipo (no incluye los procedimientos de diagnóstico de menor importancia tales como biopsia de ganglios linfáticos) en las 2 semanas previas a las evaluaciones basales de la enfermedad, o presencia de efectos secundarios de procedimientos previos.
5. Presencia de cualquier anomalía gastrointestinal clínicamente significativa, que pueda afectar la toma, el tránsito o la absorción del fármaco en estudio, tales como la incapacidad de tomar medicación en comprimidos por vía oral.
6. Presencia de cualquier trastorno psiquiátrico o cognitivo que limite la comprensión o la firma del consentimiento informado y/o poner en peligro el cumplimiento de los requisitos de este protocolo.
7. Enfermedad cardiovascular significativa o no controlada, incluyendo:
 - Infarto de miocardio en los 12 meses previos
 - Angina no controlada en los 6 meses previos
 - Insuficiencia cardíaca congestiva en los 6 meses previos
 - Sospecha o diagnóstico de síndrome de QT largo congénito
 - Historial de arritmias ventriculares de cualquier tipo clínicamente significativas (como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o torsades de pointes)
 - Prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma previo a la entrada (> 470 mseg)
 - Historial de bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (estos pacientes pueden ser elegibles si actualmente llevan marcapasos)
 - Frecuencia cardíaca <50/minuto en el electrocardiograma de baseline
 - Hipertensión no controlada.
8. Cualquier paciente con antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa, aunque actualmente esté controlada, o que presente signos o síntomas que sugieran una alteración de la función ventricular izquierda a criterio del investigador, deben tener una evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por ECO o MUGA. Si la FEVI realizada en estas circunstancias estuviera por debajo del límite inferior de lo normal del centro o inferior al 50%, el paciente no sería elegible
9. Antecedentes de cualquier cáncer a excepción de las siguientes circunstancias:
 - Los pacientes con antecedentes de otras neoplasias son elegibles si han estado libre de enfermedad durante al menos los últimos 3 años y a criterio del investigador existe bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad.
 - Las personas con los siguientes cánceres son elegibles aunque se hayan diagnosticado y tratado en los últimos 3 años: carcinoma de cérvix in situ, y de células basales o carcinoma cutáneo basocelular.

Los pacientes no serán elegibles si existe evidencia de otra enfermedad neoplásica que haya requerido terapia diferente a cirugía en los últimos 3 años.

10. Radioterapia estereotáxica previa o braquiterapia.
11. Tratamiento con BCNU intratumoral en la cirugía de la recidiva tumoral (segunda cirugía). NOTA: Los pacientes tratados con BCNU intratumoral (o lo que es lo mismo carmustina intratumoral o Gliadel®), en la primera intervención pueden participar en el estudio.
12. Presencia de diseminación leptomeníngea.
13. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Las mujeres embarazadas están excluidas de este estudio porque el potencial de efectos teratogénicos o abortivos de PF-00299804 es desconocido. Debido a que existe un riesgo desconocido, del potencial de efectos adversos en los lactantes, secundarios al tratamiento de la madre con el PF-00299804, la lactancia debe suspenderse si la madre recibe tratamiento con PF-00299804.
14. Pacientes HIV positivo en tratamiento antirretroviral combinado. No son elegibles estos pacientes debido al potencial de interacciones farmacocinéticas con PF-00299804. Además, estas personas tienen un mayor riesgo de infecciones letales cuando son tratados con la terapias supresoras de la médula. Los pacientes HIV positivo que no estén en tratamiento con antiretrovirales combinados, son elegibles si la enfermedad está controlada a criterio del investigador.

15. Historial de reacciones alérgicas atribuidas a los compuestos de similar composición química o biológicos a PF-00299804.
16. Otra condición médica grave aguda o crónica, enfermedad intercurrente no controlada o anomalía de laboratorio que puedan aumentar el riesgo asociado con la participación en el ensayo o la administración del producto en investigación o puedan interferir con la interpretación de los resultados del ensayo y que, a criterio del investigador, haga que el paciente sea inadecuado para la entrada en este ensayo. Enfermedad intercurrente no controlada incluye, pero no está limitado a, infección en curso o activa o enfermedad psiquiátrica/situaciones sociales que limiten el cumplimiento de los requisitos del estudio.

6.3 Procedimiento para la inclusión de pacientes

Se deberá contactar con MFAR, S.L. - Secretaría GEINO para la inclusión de los pacientes. Se enviará por fax la hoja del CRD con los criterios de inclusión y exclusión correctamente completada y desde MFAR, S.L. - Secretaría GEINO se devolverá al Centro un fax confirmando la inclusión y asignando el número de inclusión para el paciente.

Datos de Contacto:

MFAR, S.L. - Secretaria Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12
Fax: 93 253 11 68
e-mail : investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

6.4 Criterios de retirada

6.4.1. Interrupción permanente del Producto en investigación

Los pacientes recibirán el producto en investigación hasta que se presente alguna de las siguientes situaciones:

- Progresión según criterios RANO.
- Toxicidad inaceptable o acontecimientos adversos que pudieran hacer que, a criterio del investigador, la administración del tratamiento sea un riesgo inaceptable.
- No cumplimiento por parte del paciente, a criterio del investigador o del Promotor, de los requerimientos del protocolo.
- Retraso en la administración del tratamiento de más de 2 semanas.
- Finalización prematura del ensayo
- Decisión del Investigador
- Que el paciente retire su consentimiento a participar en el ensayo.

La causa por la cual el producto en investigación se ha interrumpido debe estar claramente registrada en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

Nota: La interrupción temporal de la medicación a estudio debido a un acontecimiento adverso no se considerará como interrupción permanente del producto en investigación.

6.4.2. Criterios Previstos para la Retirada del Estudio.

Se alentará a los pacientes a completar el ensayo, sin embargo, los pacientes pueden abandonar voluntariamente el ensayo en cualquier momento. El investigador podrá también, a su criterio, retirar pacientes de este ensayo, o el Promotor podría discontinuar el ensayo.

Las causas del abandono prematuro del ensayo se deberá documentar en el cuaderno de recogida de datos (CRD) como:

- Ensayo cerrado/terminado
- Pérdida de seguimiento del paciente
- Decisión del Investigador

- Retirada del consentimiento por parte del paciente
- Violación mayor de protocolo
- Muerte

Tanto la fecha de la retirada del estudio como la causa de la retirada, serán registradas en el CRD. Se determinará el tratamiento posterior y seguimiento hasta exitus, garantizándose al paciente la asistencia médica de acuerdo a la práctica clínica habitual. En caso de muerte, se deberá en lo posible, obtener el certificado de la autopsia con la causa de muerte documentada.

Nota: Los pacientes que abandonen el ensayo por cualquier causa, no podrán volver a ser incluidos.

6.4.3. Fallos de Screening (Período de selección)

Un paciente será considerado como fallo de screening cuando firme el consentimiento informado pero abandone el ensayo por cualquier causa antes de la inclusión. Todos los pacientes que sean fallos de screening serán registrados en el listado de pacientes en screening pero no serán incluidos en la base de datos del estudio. Las causas de exclusión de estos pacientes que no entran en el ensayo deberán ser registradas en los formularios antes mencionados.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibirán tratamiento con el fármaco experimental, PF299804, a dosis de 45 mg una vez al día de forma continua, sin ciclos de tratamiento. Para la programación de las visitas y evaluaciones, se considerarán periodos de 28 días.

7.1 Preparación y dispensación

Se dispensarán comprimidos de PF-00299804 para periodos de tratamiento de 28 días. La temperatura de almacenamiento del fármaco PF299804 es: 2-8°C (refrigerado)

7.2 Administración

Los pacientes tomarán PF-00299804 por vía oral, una vez al día, sin interrupción hasta que presenten toxicidad inaceptable, progresión del tumor o muerte. Se indicará a los pacientes que tomen la medicación aproximadamente a la misma hora todos los días; se permite un retraso de seis horas como máximo, por ejemplo, el día de las visitas del estudio. Los comprimidos deben tomarse con al menos 180 ml de agua y con el estómago vacío (es decir, menos de 500 calorías en las 2 horas anteriores o posteriores a la toma de la medicación del estudio).

La primera dosis se tomará el día 1 y se indicará a los pacientes que no tomen la medicación el día de las visitas clínicas hasta que se hayan sometido a las evaluaciones programadas y hayan sido evaluados por el investigador en relación con la continuación del tratamiento.

Se indicará a los pacientes que, si se saltan la dosis de un día, no deberán compensar las dosis omitidas el día siguiente, sino sencillamente reanudar el calendario de administración. Asimismo, se les advertirá que, en caso de producirse vómitos posteriores a la toma de una dosis, esta dosis no deberá ser "compensada" con una dosis extra el mismo día, sino continuar con la dosis del día siguiente según se les recetó. Toda dosis omitida o perdida por vómitos deberá indicarse en el diario del paciente, en la historia clínica del paciente y el CRD, del mismo modo que todas las dosis administradas.

7.3 Cumplimiento terapéutico

Los pacientes llevarán diarios en los que se anotarán las dosis administradas, omitidas o modificadas, así como los retrasos significativos de la administración (es decir, > 6 horas de la hora de administración prevista). No hay criterios de cumplimiento terapéutico predeterminados que vayan a incluirse en los análisis de valoración del estudio. Los pacientes llevarán la medicación del estudio sin usar y los envases vacíos a todas las visitas del estudio. Se evaluará el cumplimiento del tratamiento contando el número de comprimidos y reflejando en la historia clínica las posibles discrepancias entre el número teórico de comprimidos que quedasen y el real. El personal del centro del estudio hará un seguimiento de las posibles razones del no cumplimiento del tratamiento (p. ej., acontecimiento adverso, pérdida de la medicación), y se aplicarán las medidas que ayuden a mejorarlo.

7.4 Modificación de la dosis

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis que se aplicarán a los pacientes para tratar la toxicidad relacionada con el tratamiento que no se controla con una asistencia de apoyo óptima, o que no se tolera debido a los síntomas o la interferencia en las actividades cotidianas normales, con independencia de su intensidad.

Tabla 1. Niveles de Dosis

NIVEL DE DOSIS	DOSIS DE PF299804
Inicial (nivel 0)	45
-1	30
-2	15

Se podrá reducir un nivel de dosis cada vez que se observe toxicidad durante el ensayo. Si posteriormente un paciente tolera bien el tratamiento, a criterio del investigador es posible el re-escalado a la dosis previa a las dos semanas posteriores de la resolución del AA que determinó la reducción de la dosis. El re-escalado de dosis no está permitido para la reducción de dosis provocadas por neutropenia o trombocitopenia.

En caso de toxicidad de grado 2 intolerable, de grado 3 o de grado 4, se interrumpirá temporalmente el tratamiento. Cuando se produzca la recuperación a un grado 1 o la situación basal y basándose en el criterio clínico del investigador y previo acuerdo del paciente, se reanudará el tratamiento.

- Si la interrupción se debe a toxicidad de grado 3 o de grado 2 intolerable, el tratamiento se podrá reanudar en la misma dosis o en otra menor;
- En caso de episodios de toxicidad de grado 4, es obligatorio reducir la dosis al nivel inmediatamente inferior.

Si el paciente no logra recuperarse en las dos semanas siguientes a la interrupción, se suspenderá definitivamente el tratamiento, salvo que se expongan las circunstancias clínicas al promotor y se acuerde que el paciente podrá reanudar el tratamiento tras un intervalo de más de dos semanas. Si un paciente no tolera el tratamiento después de dos reducciones de dosis sucesivas, se suspenderá definitivamente el tratamiento, se someterá al paciente a las evaluaciones de final del tratamiento según se indica en la sección 8.1.3, se hará un seguimiento para comprobar la recuperación entre 28 y 35 días después, según se indica en la sección 8.1.3 y se vigilará la progresión y supervivencia según se indica en la sección 8.1.4.

7.5 Gestión de acontecimientos adversos

En el ANEXO VIII, se recogen directrices específicas que se han desarrollado para el tratamiento de los efectos tóxicos frecuentes de los TKI del EGFR en diversos grados. En general (y sin sustituir a las directrices más específicas que se recogen en el mencionado apéndice):

En caso de diarrea, los pacientes deben iniciar tratamiento con loperamida ante el primer indicio de aumento de la frecuencia de las deposiciones; se ajustará la dosis o se prescribirá otra medicación en caso necesario. También se evaluará la posible necesidad de hidratación oral (incluidos líquidos con electrolitos).

Para la prevención de la sequedad de piel, los pacientes deben comenzar una pauta de hidratantes antes (preferiblemente) o al comienzo del tratamiento, y utilizar medidas adecuadas para evitar una exposición solar excesiva.

El tratamiento del exantema acneiforme consiste en esteroides tópicos, antibióticos tópicos y antibióticos orales.

La mucositis puede tratarse con un colutorio sin antibiótico; debe evitarse la clorhexidina.

Se podrán utilizar otras medidas a criterio del investigador o adoptar medidas en función de los datos que vayan apareciendo.

En el caso de un episodio nuevo de disnea, tos persistente u otros síntomas pulmonares durante el tratamiento en cualquiera de los grupos, se interrumpirá el tratamiento con el fármaco hasta que el paciente pueda ser evaluado de manera oportuna para confirmar el posible desarrollo de una neumopatía intersticial relacionada con el fármaco; en esta situación no es adecuada la modificación de la dosis. Se aconsejará a los pacientes durante el tratamiento que alerten al investigador o al miembro del equipo designado de inmediato en caso de manifestar síntomas respiratorios nuevos o que hayan empeorado. Si tras una investigación exhaustiva el promotor y el investigador llegan a la conclusión de

que no se ha producido toxicidad pulmonar inducida por el tratamiento, se podrá reanudar el tratamiento.

7.6 Conservación y contabilidad de la medicación

El fármaco será suministrado para el estudio por el laboratorio Pfizer y será distribuido a los centros a través de EGARA (compañía de almacén y distribución de medicamentos autorizada por la AEMPS). EL material para el ensayo clínico será enviado a los centros del estudio con un formulario de confirmación de la recepción del fármaco investigacional. El fármaco deberá ser almacenado a una temperatura de 2-8°C, evitando la exposición a la luz. El paciente deberá devolver todos los frascos o envases blíster tanto usados como sobrantes al investigador. Al final del ensayo el promotor informará sobre el procedimiento a seguir para la devolución a destrucción del fármaco no usado. El fármaco dispensado a los pacientes podrá ser destruido en cada uno de los centros al finalizar el estudio.

El investigador, o un representante autorizado (p. ej., farmacéutico), se asegurarán de que toda la medicación del estudio se almacene en un área segura, en las condiciones de conservación recomendadas que se facilitan en el manual del estudio y conforme a los requisitos normativos aplicables. En ningún caso, el investigador ni ningún otro personal del centro suministrarán medicación del estudio a otros investigadores, pacientes o clínicas, ni permitirán que los suministros se utilicen de una manera diferente a la indicada por este estudio sin la autorización previa del promotor. Se llevarán registros pertinentes en los que se documente la recepción, el uso, la devolución, la pérdida u otras circunstancias de los comprimidos. GEINO podrá facilitar los impresos de contabilidad de la medicación del estudio que deban utilizarse o bien aprobar el uso de los impresos normalizados del centro. Los impresos deben identificar el producto en investigación, incluidos los números de lote, y justificar su distribución por paciente, con las fechas y las cantidades específicas. Los impresos deberán ir firmados por la persona que dispense el fármaco; se enviarán copias a GEINO.

Los comprimidos deben utilizarse siguiendo las instrucciones del estudio (que sustituyen a las instrucciones del manual del investigador para PF-00299804). El motivo de las dosis omitidas se anotará en el cuaderno de recogida de datos y, para garantizar el mantenimiento de registros adecuados, se contabilizará toda la medicación del estudio en el cuaderno de recogida de datos y en formularios de inventario de contabilidad de la medicación de acuerdo con las instrucciones de GEINO.

7.7 Terapias, medicamentos y/o alimentos permitidos y prohibidos:

Por favor, seguir las recomendaciones en cuanto a las contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos, especificadas en las fichas técnicas de los productos a utilizar en este ensayo.

Están prohibidos los medicamentos y/o alimentos que afecten a la absorción oral o la metabolización (principalmente mediada por la CYP2D6) de PF-00299804. Ver listado de medicamentos prohibidos por ser sustratos del CYP2D6 en el anexo VII.

En todos los centros se consultará el Manual del Investigador de PF00299804 para comprobar si hay alguna restricción con respecto a los medicamentos concomitantes.

- Moduladores de CYP3A4

No hay limitaciones.

- Sustratos de CYP2D6

Los fármacos cuyo metabolismo sea muy dependiente de la CYP2D6 están prohibidos o restringidos, según se describe en los criterios de exclusión, apartado 6.1, y se enumeran en el apéndice VII.

- Anticoagulación

Los pacientes que precisen anticoagulantes orales (warfarina) deberán ser vigilados de manera periódica para detectar variaciones del tiempo de protrombina (TP) o el índice internacional normalizado (INR).

8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

8.1. Desarrollo del ensayo

8.1.1. Procedimientos previos al tratamiento.

Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento específico del estudio, deberá obtenerse el consentimiento informado aprobado por el CEIC fechado y firmado. Todas las pruebas de orina, hematológicas y bioquímicas, pruebas de embarazo se analizarán en un laboratorio local. Los procedimientos que forman parte del tratamiento habitual no se consideran procedimientos específicos del estudio. Los procedimientos que formen parte de la asistencia habitual pueden utilizarse como procedimientos de selección para determinar la elegibilidad. Antes de iniciar el tratamiento en estudio, se evaluará la elegibilidad de todos los sujetos. El proceso de selección comienza el día en que el sujeto firma el consentimiento informado aprobado por el CEIC y continúa hasta la inclusión del paciente en el ensayo y posterior inicio del tratamiento en estudio. En este estudio, sólo los sujetos elegibles recibirán el tratamiento en estudio.

Todos los sujetos deben haber finalizado los siguientes procedimientos en ≤ 14 días (a no ser que se especifique lo contrario) antes del inicio del tratamiento en estudio:

- Revisión de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Antecedentes clínicos y de medicación
- El bloque tumoral incluido en parafina debe identificarse, prepararse y enviarse al laboratorio central (Hospital 12 de Octubre) y haber recibido la confirmación de diagnóstico y el análisis molecular. Puede enviarse la muestra en cualquier momento previo a la inclusión, incluso aunque esté aún recibiendo el paciente el tratamiento de primera línea, siempre que firme el consentimiento informado específico para envío de muestra.
- Exploración física, mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, peso y altura.
- Estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (≤ 14 días antes de la inclusión al estudio).
- Pruebas analíticas (≤ 14 días antes de la inclusión al estudio):
 - Recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas.
 - Bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT.
 - Los estudios de coagulación incluirán el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial TTP y fibrinógeno
- Análisis sistemático de orina
- Prueba de embarazo en suero u orina para las mujeres en edad fértil (≤ 72 horas antes del inicio del tratamiento en estudio).
- ECG (el investigador evaluará clínicamente todos los informes)
- RM craneal que se tomará como exploración base en cuanto a evaluación de respuesta (se admite su realización en un periodo ≤ 28 días) La respuesta deberá valorarse siempre con el mismo equipo de la exploración inicial. En el caso de que la dosis de corticoides aumente tras la RM craneal y el inicio del tratamiento, deberá realizarse una nueva RM basal. Es decir, que en el momento de iniciar el tratamiento, la dosis de corticoides deberá ser igual o menor a la dosis que tomaba el paciente en el momento de realización de la RM utilizada como basal.
- Dosis de corticoides en los 5 días previos a la inclusión

El tratamiento debe empezar lo antes posible y como máximo a las 4 semanas tras la exploración radiológica base.

8.1.2. Pruebas durante el tratamiento

Se visitará a los pacientes cada 2 semanas hasta el fin de tratamiento, en las mismas se realizará:

- Exploración física, mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, peso y altura.
- Pruebas analíticas:
 - Recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas.
 - Bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT.
- Cumplimiento terapéutico
- Dosis de corticoides
- Registro de toxicidades

Si el paciente precisa aumentar las dosis de dexametasona o empeora neurológicamente es recomendable repetir la radiología inicial para descartar progresión.

La evaluación de respuesta seguirá los criterios de RANO sobre las lesiones cerebrales visualizadas en RM.

Cada 4 semanas se dispensará al paciente la medicación del ensayo, además, se realizará análisis sistemático de orina, Test Minimental, Índice de Barthel, Estado funcional ECOG.

Las pruebas de imagen RMs se realizarán cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, las respuestas al tratamiento (RP,RC) deben ser confirmadas a las 4 semanas utilizando el mismo método, si el paciente abandona el tratamiento por cualquier causa antes de la progresión, se deberá seguir realizando las RMs cada 12 semanas como parte del seguimiento hasta progresión.

8.1.3. Visita de Seguridad

A las 4 semanas del fin de tratamiento por cualquier causa, se realizará la visita de seguridad, en la misma se realizará:

- Exploración física, y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, peso y altura).
- Estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Índice de Barthel
- Minimental Test
- Pruebas analíticas:
 - Recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas.
 - Bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT.
- Análisis sistemático de orina
- Registro de toxicidades

Las pruebas de imagen RMs se realizarán cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, las respuestas al tratamiento (RP,RC) deben ser confirmadas a las 4 semanas utilizando el mismo método, si el paciente abandona el tratamiento por cualquier causa antes de la progresión, se deberá seguir realizando las RMs cada 12 semanas como parte del seguimiento hasta progresión.

8.1.4 Visitas de seguimiento desde fin de tratamiento sin progresión hasta progresión de la enfermedad.

Una vez finalizado el tratamiento por cualquier causa diferente a progresión de enfermedad, se realizarán los procedimientos siguientes cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad:

- Exploración física, y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura).
- Estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Índice de Barthel
- Minimental Test
- Pruebas analíticas:
 - Recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas.
 - Bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT
- Análisis sistemático de orina
- Imágenes radiológicas en localización de la enfermedad mediante RM. RM craneal que se tomará como exploración base en cuanto a exploración de respuesta. La respuesta deberá valorarse siempre con el mismo equipo de la RM basal.

8.1.5. Seguimiento posterior a la progresión.

Una vez el paciente progresa, seguimiento para supervivencia global hasta muerte cada 4 semanas, puede ser tanto visitas en el servicio de oncología como llamadas telefónicas. Se determinará, estado actual del paciente y registro de nuevos tratamientos para el cáncer.

Se constatará la fecha de exitus para determinar supervivencia.

8.1.6. Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta se realizará en cada centro mediante los resultados radiológicos, la clínica del paciente y las dosis de dexametasona que precisa. Se basará en los criterios de respuesta recientemente modificados por RANO. Se seguirán los criterios RANO para la valoración global de respuesta. En la progresión por deterioro neurológico brusco es recomendable realizar una exploración radiológica. En caso de no poderse realizar la exploración radiológica, se considerará progresión de enfermedad cerebral.

Las respuestas objetivas (respuesta parcial y completa) se confirmarán mediante la misma exploración radiológica a las 4 semanas.

8.1.7. Evaluación de la toxicidad.

Se evaluará en cada visita, según los Criterios Comunes de Toxicidad (NCI-CTC V 4.0).

8.1.8 Calendario de exploraciones

Todas las pruebas a realizar así como las visitas de seguimiento se especifican en la tabla siguiente:

TABLA DETERMINACIONES DEL ENSAYO

Determinación	Screening en 14 días previos a la inclusión	Día 1	Cada 2 semanas hasta progresión o fin de tratamiento	Cada 4 semanas hasta progresión o fin de tratamiento	Cada 12 semanas hasta progresión	Visita de seguridad	Seguimiento desde fin de tratamiento sin progresión hasta progresión (cada 6 semanas)	Seguimiento hasta éxitus
Consentimiento informado ¹	X							
Revisión criterios inclusión exclusión	X							
Envío muestra tumor ²	X							
Anamnesis y tratamientos previos ³	X							
Exploración Física ⁴	X		X			X	X	
Constantes vitales ⁴	X		X			X	X	
ECOG ⁵	X			X		X	X	
Índice de Barthel ⁶		X		X		X	X	
Minimental Test ⁶		X		X		X	X	
Hemograma y Bioquímica ⁷	X	X	X			X	X	
Pruebas de coagulación ⁸	X							
Análisis sistemático de orina ⁹	X	X		X		X	X	
Imágenes radiológicas (RM) ¹⁰	X				X	X	X	
ECG ¹¹	X							
FEVI (si procede) ¹²	X							
Prueba de embarazo ¹³	X							
Cumplimiento terapéutico ¹⁴			X					
Dispensación de medicación ¹⁵				X				
Dosis de corticoides ¹⁶	X	X	X					
Registro de toxicidades ¹⁷			X			X		
Registro de medicación concomitante ¹⁸			X					
Supervivencia del paciente ¹⁹								X
Comienzo de nuevo tratamiento para el cáncer ¹⁹								X

1. Consentimiento Informado: Para este ensayo se han confeccionado dos consentimientos informados, uno para el envío de la muestra de tumor para la revisión centralizada, realizar la confirmación del diagnóstico y llevar a cabo el análisis molecular (este documento puede ser firmado por el paciente una vez el investigador lo

- identifique como potencial candidato para el ensayo) y otro consentimiento informado para la parte clínica del ensayo. Ninguna muestra puede ser movilizada del hospital de origen hasta tanto el paciente no haya firmado el consentimiento informado de la muestra de tumor.
2. Análisis del tumor: Tras obtener el consentimiento informado de la muestra de tumor, se enviará el tejido tumoral procedente de la biopsia diagnóstica original o de una biopsia obtenida recientemente al laboratorio de Neuropatología del Hospital 12 de Octubre, para realizar la confirmación del diagnóstico y amplificación del gen EGFR por hibridación in situ fluorescente (FISH) y mutación EGFRvIII por PCR. En general, para el análisis molecular se prefiere disponer de bloques en parafina, pero también se aceptan 15 laminillas sin tinción. En la guía de gestión de muestras del estudio se ofrecerán detalles sobre el material adecuado para el análisis molecular y las instrucciones de envío. Estas determinaciones se realizarán en aproximadamente 7 días.
 3. Anamnesis: se realizará en el período basal, en las 2 semanas previas a la inclusión, anamnesis general con detalles de las enfermedades coexistentes, antecedentes oncológicos (incluido el hábito tabáquico y antecedentes de pérdida de peso en los últimos 6 meses), tratamientos sistémicos previos (en las 4 semanas previas), fechas de administración, así como motivo de interrupción.
 4. Exploración física y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura).
 5. El estado funcional se valorará mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), anexo 1 de este protocolo
 6. El deterioro neurológico y funcional se valorará mediante el Test Minimental, y el Índice de Barthel, anexos II y III de este protocolo.
 7. Recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas. Bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT. Los estudios analíticos podrán realizarse hasta 72 horas antes de las visitas programadas con el fin de disponer de los resultados en el momento del encuentro con el paciente.
 8. Los estudios de coagulación incluirán el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial TTP y fibrinógeno
 9. Análisis sistemático de orina: práctica habitual del centro en la patología en estudio, parámetros químicos y microscópicos con detección de proteínas, glucosa y sangre.
 10. Imágenes radiológicas: RM (resonancia magnética) craneal, debe realizarse en el período basal en los 28 días previos al inicio del tratamiento, cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, las respuestas al tratamiento (RP,RC) deben ser confirmadas a las 4 semanas utilizando el mismo método, si el paciente abandona el tratamiento por cualquier causa antes de la progresión, se deberá seguir realizando las RMs cada 12 semanas como parte del seguimiento hasta progresión o hasta inicio de un tratamiento oncológico nuevo posterior. La respuesta deberá valorarse siempre con el mismo equipo de la RM basal. En el caso de que en el paciente aumente la dosis de corticoides después de la RM basal, deberá realizarse una nueva RM craneal que será la utilizada como estudio basal para la evaluación de la respuesta.
 11. ECG: práctica clínica habitual del centro en la patología en estudio.
 12. En caso de ser necesario (ver criterio de exclusión 9), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se medirá por ecocardiografía o por ventriculografía isotópica (MUGA).
 13. Prueba de embarazo en suero u orina para las mujeres en edad fértil (≤ 72 horas antes del inicio del tratamiento en estudio).
 14. Cumplimiento terapéutico: Toda dosis omitida o perdida por vómitos deberá indicarse en el diario del paciente, en la historia clínica del paciente y los CRD, del mismo modo que todas las dosis administradas.
 15. Dispensación de medicación: Se dispensarán comprimidos de PF-00299804 para periodos de tratamiento de 28 días.
 16. Dosis de corticoides: Registrar en la historia clínica del paciente y en el CRD las dosis de corticoides de los 5 días previos a la inclusión, en cada visita se deberá registrar en la historia clínica y en el CRD la dosis de corticoide recibido por el paciente.
 17. Registro de toxicidades: Las evaluaciones de seguridad y acontecimientos adversos comprenden signos y síntomas relacionados con el tumor, relacionados con el tratamiento y sin relación. Los acontecimientos adversos se documentarán y registrarán en el CRD tras la notificación por los pacientes. Se formularán preguntas concretas sobre acontecimientos adversos, prestando especial atención a los síntomas respiratorios, los acontecimientos dermatológicos, la mucositis o la diarrea. El período de notificación de AA no graves concluye 28 días después de la última dosis de tratamiento del estudio o al iniciarse un tratamiento antineoplásico posterior, lo que suceda antes; el período de notificación de AA graves concluye 28 días después de la última dosis de tratamiento del estudio con independencia del inicio de cualquier tratamiento antineoplásico posterior. Se hará un seguimiento de los acontecimientos adversos en la visita de seguimiento después del tratamiento al menos 28 (y no más de 35) días después del final del tratamiento o bien hasta que todos los efectos tóxicos relacionados con el fármaco se hayan resuelto o se consideren irreversibles, lo que suceda más tarde. La clasificación de la toxicidad se hará con arreglo a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0 (CTCAE del NCI v4,0).
 18. Medicación concomitante: Todos los fármacos tomados en las 4 últimas semanas previas a la inclusión y en forma concomitante durante el estudio se registrarán en la historia clínica y en el cuaderno de recogida de datos con la indicación, la información sobre la dosis y las fechas de administración.
 19. Todos los pacientes serán objeto de seguimiento para determinar los tratamientos antineoplásicos posteriores y la supervivencia, con independencia de los motivos de la retirada del tratamiento del estudio. Se recomienda mantener contactos por teléfono o por otro medio cada 4 semanas a fin de realizar el seguimiento periódico oportuno. La información relativa a los tratamientos posteriores debe incluir la lista de tratamientos posteriores al estudio, los fármacos administrados y la fecha de inicio y suspensión de la administración de cada fármaco; todo ello se anotará en la historia clínica y en el CRD.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La comunicación y el análisis de manera oportuna, exacta y completa de la información de seguridad de los estudios clínicos son cruciales para la protección de los pacientes, los investigadores y el promotor, y constituyen un requisito obligado por las agencias reguladoras de todo el mundo. El promotor ha establecido unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) en conformidad con las disposiciones reglamentarias internacionales para asegurar la comunicación adecuada de la información de seguridad; todos los estudios clínicos realizados por el promotor o sus afiliadas se llevarán a cabo de acuerdo con estos procedimientos. La toxicidad se registrará según los criterios del NCIC versión 4.0 (Anexo VI). Los efectos adversos serán meticulosamente registrados y reportados según las leyes europeas y españolas.

9.1 Definiciones

Acontecimiento adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción adversa (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- produzca la muerte (sea mortal),
- amenace la vida del paciente,
- haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta,
- produzca discapacidad o incapacidad persistente o importante,
- sea una anomalía congénita o un defecto nacimiento

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Acontecimiento amenazante para la vida

Cualquier acontecimiento en el que el paciente se encuentre en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severo.

Hospitalización / prolongación de la hospitalización

Todo acontecimiento que requiera hospitalización (o prolongación de la hospitalización) y que se presente o empeore durante la participación de un paciente en un estudio clínico deberá comunicarse como un AAG. Se define como prolongación de la hospitalización toda ampliación de la hospitalización de un paciente más allá de la estancia prevista/requerida en el ingreso inicial, a juicio del investigador o el médico responsable del paciente.

Los siguientes casos de hospitalización no cumplen los criterios de comunicación de los AAG:

a) Razones descritas en el protocolo (por ejemplo, administración del fármaco, pruebas complementarias requeridas por el protocolo). Las hospitalizaciones o prolongaciones de la hospitalización por una complicación de la administración del tratamiento o los procedimientos sí se comunicarán como AAG.

b) Las hospitalizaciones o prolongaciones de la hospitalización por razones técnicas, prácticas o sociales, en ausencia de un AA.

c) Las hospitalizaciones programadas previamente (es decir, programadas antes de la entrada en el estudio). Toda intervención quirúrgica o procedimiento programado antes de la entrada en el estudio deberá documentarse en el CRD.

Reacción Adversa Inesperada (RAI)

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

Los documentos de referencia para establecer la esperabilidad serán:

- PF299804: Última versión actualizada del Manual del Investigador.

Asociado al uso del fármaco

Un AA se considera asociado al uso del medicamento en investigación si la evaluación de la causalidad se relaciona con alguno de los medicamentos en investigación o se desconoce de acuerdo con las definiciones que figuran más adelante.

Evaluación de la causalidad

El investigador deberá aportar una evaluación de la causalidad de cada medicamento en investigación (incluidos los productos de combinación y los comparadores) de acuerdo con los siguientes criterios:

- Y Existe una posibilidad razonable que el/los medicamentos del estudio ocasionara/n el acontecimiento adverso grave.
- N No existe una posibilidad razonable que el/los medicamentos del estudio ocasionara/n el acontecimiento adverso grave y otras causas son más probables.
- UK Se desconoce. Sólo deberá ser utilizada en situaciones especiales donde el investigador tiene información insuficiente (por ej. El paciente no ha sido atendido en su centro), y si ninguna de las opciones anteriores puede ser utilizada.

Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)

Es una reacción adversa grave cuya naturaleza y gravedad no es consistente con la información sobre el producto farmacéutico en cuestión, que aparece en el resumen de las características del producto (o en el manual del investigador).

El documento de referencia para determinar la esperabilidad de las reacciones adversas relacionadas con el producto en investigación, es la última versión del Manual del Investigador del PF00299804.

9.2 Notificación y Documentación de los Acontecimientos Adversos

El promotor recogerá los AA desde la firma del consentimiento informado del paciente hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento del estudio.

Deberá registrarse todos los AA como por ej: acontecimientos adversos relacionados al fármaco a estudio, enfermedades que comiencen durante el estudio o exacerbaciones de enfermedades preexistentes.

Además, también deberán registrarse como AA las alteraciones clínicamente importantes halladas en la exploración física y los hallazgos anormales de pruebas objetivas (por ejemplo, radiografías o ECG). Los criterios para determinar si un hallazgo anormal de una prueba objetiva debe comunicarse como un AA son los siguientes:

- el resultado de la prueba se asocia a síntomas clínicamente importantes, y/o

- el resultado de la prueba lleva a un cambio en el tratamiento del estudio o a la retirada del paciente del estudio, a un tratamiento farmacológico o de otro tipo concomitante adicional importante, y/o
- el resultado de la prueba lleva a uno de los desenlaces que se señalan en la definición de AAG, y/o
- el investigador considera que el resultado de la prueba es un AA.

Todos los AA deberán registrarse en el documento fuente y en el CRD utilizando terminología médica. Los investigadores deberán valorar la severidad (grado) del acontecimiento conforme a los NCI-CTC V 4.0, asignar una relación con cada uno de los fármacos del ensayo y buscar y obtener información adecuada para determinar el desenlace y para evaluar si cumple los criterios para su clasificación como AAG que requiera comunicación inmediata. El investigador deberá aportar cualquier información que le solicite el promotor, además de la recogida en el CRD.

Todos los AA que se sospeche que se relacionan con el tratamiento del estudio deberán seguirse después del momento de la suspensión del tratamiento hasta que el acontecimiento o sus secuelas se hayan resuelto o estabilizado en un nivel aceptable para el investigador y el promotor.

9.3 Notificación y Documentación de los AAG

El promotor recogerá los AAG desde la firma del documento de consentimiento informado. Si el paciente es incluido definitivamente en el estudio, esta información también se registrará en el CRD.

Todos los AAG (tal como se han definido antes) que sucedan durante el ensayo clínico o dentro de los 30 días posteriores de la última dosis de la medicación a estudio, independientemente del grupo de tratamiento o de la relación sospechada con el tratamiento del estudio, deberá ser reportada por el investigador. Además, cualquier AAG que se produzca como resultado de procedimientos de diagnósticos o intervenciones específicos de este protocolo, también deben ser reportados. Más allá de este período de tiempo, sólo los AAG sospechosos de estar relacionados con el fármaco en estudio deberán ser informados.

El promotor evaluará toda la información de seguridad comunicada espontáneamente por el investigador transcurrido el plazo de tiempo especificado en el protocolo.

Todos los AAG que se sospeche que se relacionan con el tratamiento del estudio deberán seguirse después de la retirada hasta que el acontecimiento o sus secuelas se hayan resuelto o estabilizado en un nivel aceptable para el investigador y el monitor clínico o su representante designado.

El personal de la investigación deberá comunicar al promotor los embarazos ocurridos durante los estudios clínicos en el plazo de un día laborable desde que lleguen a su conocimiento. También deberá comunicarse el desenlace del embarazo.

La causa de la muerte de un paciente fallecido en un estudio clínico, independientemente de que se trate de un acontecimiento esperado o asociado al agente en investigación, se considera un AAG y, en consecuencia, deberá comunicarse utilizando el Documento de AAG. Si se dispone del informe de la autopsia, deberá enviarse al promotor anonimizado e identificado exclusivamente con el número de inclusión del paciente.

Todos los Acontecimientos adversos graves deben ser reportados por el Investigador en las 24h. posteriores de haber sido detectados a MFAR, S.L, al FAX: + 34 93 253 11 68 ó por e-mail a: investigacion@mfar.net

El informe de AAG debe contener un resumen completo por escrito que detalle los aspectos importantes de los acontecimientos adversos correspondientes. Cuando proceda, debe incluirse la información acerca de historias clínicas e informes de autopsia relevantes. La información del seguimiento debe enviarse a MFAR, S.L. en las 24 horas siguientes.

Todos los AAG que se sospeche que se relacionan con el tratamiento del estudio deberán seguirse después de la retirada hasta que el acontecimiento o sus secuelas se hayan resuelto o estabilizado en un nivel aceptable para el investigador y el monitor clínico o su representante designado.

Notificación de AAG del Promotor al Laboratorio Productor de la Molécula

El Promotor deberá notificar en menos de 24 horas (o inmediatamente en caso de muerte o amenaza para la vida), por fax, a Pfizer España, cualquier acontecimiento adverso grave (AAG) del que tenga

conocimiento, que ocurra en un paciente asignado para recibir el medicamento Pfizer durante el periodo de notificación establecido.

9.3.1 Notificación expeditiva de RAGI por el Promotor a (AEMPS, CEICS y CCAA)

El promotor asumirá la responsabilidad de la comunicación adecuada de los RAGI a las autoridades reguladoras (AEMPS, CEICS y CCAA). Se seguirá el procedimiento indicado en la versión más actualizada del documento "Aclaraciones sobre la normativa vigente de ensayos clínicos" disponible en el portal web de la AEMPS.

Todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) se notificarán de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en España, a la AEMPS a los CEIC, a las autoridades sanitarias de las CCAA y a los investigadores, en los plazos y forma establecidos a menos que los CEIC requieran y documenten otras medidas.

Plazos de notificaciones expeditivas de RAGI a la AEMPS, CEICS y CCAA

El promotor notificará cualquier caso individual de sospecha de RAGI en el plazo máximo de 15 días naturales a partir de haber tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del sujeto o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en un plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en el que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Esta información deberá incluir una evaluación de la importancia e implicación de los hallazgos, incluyendo experiencia previa relevante con el mismo medicamento o similares.

9.3.2 Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante a la AEMPS, CEICS y CCAA

El promotor deberá notificar de manera expeditiva (tan pronto como sea posible y no más tarde de 15 días) **a la AEMPS, CEICS, CCAA, Laboratorio productor de la molécula e investigadores**, toda aquella información que pudiera modificar la relación riesgo/beneficio del medicamento en investigación, o determinar cambios en su pauta de administración o en la realización del ensayo, por ejemplo:

- Un cambio cualitativo o un aumento en el porcentaje de aparición de las RAG esperadas, que se considere clínicamente importante.
- Las RAGI que ocurran después de la finalización de un ensayo clínico y que sean notificadas por el investigador al promotor.
- Nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos, como:
 - Acontecimientos adversos graves que pueden estar asociados con los procedimientos del ensayo y puedan modificar la realización de éste.
 - Un riesgo significativo para los sujetos como la falta de eficacia de un medicamento en investigación usado para el tratamiento de una enfermedad que amenace la vida.
 - Nuevos hallazgos importantes de seguridad procedentes de nuevos estudios animales (como carcinogenicidad).
 - Cualquier finalización prematura o parada temporal de un ensayo clínico con el mismo medicamento en investigación por razones de seguridad, realizado en otro país y por el mismo promotor.
 - Las RAG relacionadas únicamente con un medicamento no en investigación que se consideren relevantes ya que no están sometidas a las reglas generales de notificación expeditiva de casos individuales de RAGI.

Además, si se obtuviera información adicional que sea relevante se notificará a la mayor brevedad posible.

9.3.3 Notificación a los Investigadores

El Promotor comunicará a los investigadores cualquier información que pueda afectar la seguridad de los sujetos del ensayo, tan pronto como sea posible.

Además, el promotor informará a los investigadores de los aspectos de seguridad que impacten en la realización del ensayo clínico o en el desarrollo del producto, incluyendo la interrupción del programa del desarrollo o las modificaciones al protocolo relacionadas con la seguridad.

10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

10.1 Variables de estudio

10.1.1. Variable principal

Supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Porcentaje de pacientes que han progresado/ no progresado tras 6 meses de tratamiento en cada una de las dos cohortes (con amplificación EGFR sin mutación EGFR y con presencia de la mutación EGFRvIII)

Se define la progresión de enfermedad como:

1. empeoramiento radiológico (aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas), es decir, criterio RANO de progresión.
2. empeoramiento significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
3. deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico.
4. aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico.

10.1.2. Variables Secundarias

Se determinará:

- Toxicidad del tratamiento a estudio: tipo, incidencia, severidad, frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento de los acontecimientos adversos reportados, exámenes físicos y pruebas de laboratorio. La toxicidad será clasificada y tabulada mediante el NCI-CTCAE v 4.0.
- Respuesta antitumoral según los criterios RANO (basada en clínica neurológica, dosis de dexametasona y respuesta radiológica) valorada por el IP de cada centro. También se realizará una revisión retrospectiva centralizada de la respuesta. Se analizará con estadísticos descriptivos y se comparará con métodos paramétricos.
- La **supervivencia** de los pacientes se evaluarán mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El Log-rank test se utilizará para la comparación de los resultados. La Supervivencia Global (SG) se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La SG de los pacientes vivos en el momento del análisis se censurará en la última fecha de seguimiento.
- Duración de la respuesta en Duración de la respuesta (DR): calculada solo para los sujetos que tengan una respuesta objetiva, tiempo desde la primera respuesta objetiva hasta la progresión de la enfermedad según RANO. Para los sujetos que presenten respuesta y no hayan tenido progresión, se censurará la duración de la respuesta en la última fecha de valoración de la enfermedad evaluable.
- Porcentaje de pacientes que disminuyen las dosis de corticoides durante el tratamiento.
- Mediante el test minimalista se determinará los cambios en el estado neurológico de los pacientes.

10.2. Evaluación de la eficacia

Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en el análisis principal de respuesta, Supervivencia Libre de Progresión a 6 meses según los criterios RANO. Se define la supervivencia libre de progresión a 6 meses como el porcentaje de pacientes que presentan / no presentan progresión de enfermedad a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento del estudio en cada una de las cohortes.

Para estimación de la Supervivencia Global (y de la supervivencia libre de progresión) se utilizará el método no paramétrico de Kaplan y Meyer. Para la comparación univariada de las curvas de supervivencia según las diferentes variables de potencial efecto pronóstico se usará la prueba de Mantel-Cox (log rank test). Finalmente para realizar un análisis de supervivencia multivariado y tener estimadores del riesgo relativo ajustados a variables potenciales de confusión se utilizarán los modelos de regresión de Cox.

10.3 . Evaluación de la seguridad

Cualquier paciente incluido en el ensayo y que haya recibido al menos una sola dosis de la medicación a estudio, será evaluable para el análisis de toxicidad.

La seguridad y tolerabilidad de la medicación a estudio se determinará evaluando el tipo, incidencia, severidad, frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento de los acontecimientos adversos reportados, exámenes físicos y pruebas de laboratorio. La toxicidad será clasificada y tabulada mediante el NCI-CTCAE v 4.0.

Deberán registrarse como acontecimiento adverso cualquier signo y/o síntoma relacionado con el tumor existente en la visita basal que empeore (en severidad o en frecuencia) durante el ensayo.

En cada visita de este estudio, todos los acontecimientos adversos deberán ser registrados según el NCI-CTCAE versión 4.0.

10.4. Tamaño muestral y análisis estadístico

Población de análisis

Definición de las poblaciones:

- Población de seguridad: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.
- Población por intención de tratar: Grupo de sujetos constituido por todos los sujetos que han sido registrados (incluidos) en el ensayo.
- Población por protocolo: Se incluirán todos los pacientes que hayan recibido 1 dosis de tratamiento a estudio, cumplan los criterios de inclusión/exclusión y no hayan incurrido en violaciones importantes del protocolo durante el estudio.

Determinación del tamaño muestral

Dentro de la población de pacientes con glioblastoma multiforme, una tasa del 25% o más de la SLP a 6 meses en cada cohorte justificaría mayor investigación en pacientes con GBM refractario.

La hipótesis nula del ensayo es de la SLP a 6 meses del 15%. El grupo de control histórico utilizado en el diseño de este estudio fase II ha sido la publicación de una serie de pacientes de alto grado recurrente tratados con temozolomida a dosis extendida descrito por Berrocal et al. (22). El artículo reporta una supervivencia libre de progresión (PFS) a 6 meses del 15%, que es consistente con otros autores con otros estudios que utilizan distintos fármacos en este contexto, Wong et al. (23), Van den Bent (24), Raymond E (25), Lamborn KR, et al, (26), Fine (27). Tomando como base los resultados publicados por estos autores, el Promotor ha estimado que una mejora en el 20% en la SLP a 6 meses, justificaría seguir estudiando la molécula en la patología en estudio, por tanto, la SLP a 6 meses que el promotor considera adecuada/aceptable es del 35% con un error (a,b) de (0,1 y 0,1 respectivamente).

De acuerdo con el modelo de dos etapas de Simon et al., el objetivo principal no se considera alcanzado en cada cohorte (cohorte A y cohorte B), si dos o menos pacientes están libre de progresión a 6 meses entre los primeros 17 pacientes de cada cohorte o si es menor de 8 pacientes libres de progresión a los 6 meses en 32 pacientes de cada cohorte en la segunda etapa. El tamaño de la muestra de cada cohorte se ha calculado de acuerdo con el método de Simon de 2 etapas para diseños de fase II (P_0 = tasa de supervivencia libre de progresión de 15%, P_1 = tasa de supervivencia libre de progresión de 35%). Para lograr un error (a, b) de (0,1, 0,1), se requiere un total de 32 pacientes en cada cohorte.

En el presente estudio habrá dos cohortes de pacientes, aquellos con amplificación de EGRF sin la mutación EGFRvIII (Cohorte A) y aquellos con mutación EGFRvIII presente (cohorte B). Las cohortes son limitadas pues cada una de las cohortes tienen un número fijo de pacientes y además el análisis estadístico es independiente para cada uno de las cohortes (se realizará también un estudio común de la suma de las cohortes).

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

11.1. Comité Ético

El estudio se realizará en conformidad con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18th Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Helsinki, Finlandia.

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki Adoptada por la 18^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de

Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 (Anexo XII) y con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990) (CPMP/ICH/135/95).

De acuerdo a las directivas 95/46 del Parlamento Europeo y 2001/20/EC por el cual se establecen los requerimientos para el desarrollo de ensayos clínicos, la información obtenida en el transcurso del ensayo clínico sólo podrá ser utilizada por el Promotor del ensayo clínico para evaluar los resultados en conformidad a la directiva mencionada.

1. El Convenio de Oviedo, del 4 de abril de 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE en Octubre de 1999.
2. En las normas para la adecuada protección de los datos personales, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal.
3. Los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, según lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.
4. La Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.
5. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

11.2. Autoridades

El protocolo del estudio y/o documentos inherentes al mismo, les serán remitidos antes de iniciar el ensayo, según establecen las autoridades nacionales.

11.3 Consentimiento informado

Para este ensayo se han confeccionado dos consentimientos informados. El primero para obtener el consentimiento del paciente para el envío de la muestra de tumor al laboratorio central y realizar la revisión histológica centralizada y el análisis molecular. Este documento puede ser firmado por el paciente una vez el investigador lo identifique como paciente potencial para el ensayo aunque aún no cumpla criterios de inclusión. El segundo documento de consentimiento informado será para la parte clínica del ensayo.

Ninguna muestra de tumor puede ser movilizada del hospital de origen hasta tanto el paciente no haya firmado el consentimiento informado de la muestra de tumor.

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el ensayo clínico. El médico habrá de explicar la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico, de una manera comprensible para el paciente. La información proporcionada por el médico deberá ser también registrada.

El sujeto del estudio otorgará su consentimiento, firmando el modelo correspondiente. Para este fin cada modelo debe llevar la firma del investigador y del paciente.

11.4. Confidencialidad

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del ensayo según lo dispuesto en la Directiva del Parlamento Europeo 2001/20/EC, sólo tendrán acceso a los mismos el Promotor del ensayo o personal designado por él, para labores de monitorización/auditoría, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica del correspondiente centro o el que tutela el ensayo y las autoridades sanitarias pertinentes.

En España, este ensayo también se llevará a cabo según lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal

En el caso mencionado anteriormente de Monitorizaciones/Auditorías, el investigador deberá facilitar el acceso directo a los documentos fuente y a los datos.

El contenido de los cuadernos de recogida de datos (CRD) así como los documentos generados durante el estudio serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto a los especificados en el apartado anterior.

11.5. Seguro

En España, todos los pacientes de este estudio clínico serán asegurados a través de la Compañía de Seguros HDI Hannover Internacional (España) Seguros y Reaseguros, S.A. con una póliza que cumplirá las condiciones estipuladas por el R.D. 223/2004.

11.6. Finalización del ensayo

El ensayo se considerará cerrado desde el punto de vista normativo en las condiciones que marca el RD 223/2004, después de que los datos sobre las variables primarias y secundarias estén lo suficientemente preparados como para su publicación inicial.

11.7. Finalización prematura del ensayo

Este estudio puede ser interrumpido prematuramente si en opinión del promotor existe una causa razonable suficiente. El investigador recibirá una notificación por escrito en que la parte cesante documenta el motivo de la suspensión del estudio. Las circunstancias que justifican la suspensión del estudio incluyen, pero no se limitan a:

- Determinación de riesgos imprevistos, considerables o inaceptables para los pacientes
- Imposibilidad de incluir un número aceptable de pacientes
- Insuficiente cumplimiento de los requisitos del protocolo
- Planes de modificación, suspensión o discontinuidad del desarrollo del fármaco del estudio.
- En caso de finalización prematura del estudio, todo el material (CRD total o parcialmente cumplimentados y en blanco, fármaco del estudio, etc.) deberá ser devueltos a GEINO.

12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

12.1. Criterios diagnósticos para la Patología en Estudio

Edad, sexo, dosis de dexametasona al inicio de tratamiento, Barthel, MMS basal, déficit neurológico y pruebas de imágenes.

12.2. Responsabilidades del Investigador según Buenas Prácticas Clínicas

Las responsabilidades de investigador principal en cada Centro participante será:

1. Firmar el proyecto del ensayo.
2. Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.
3. Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
4. Asegurar que los pacientes recibirán atención médica adecuada en caso de acontecimientos adversos, incluyendo valores de laboratorios significativos, relacionados con el ensayo.
5. Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
6. Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
7. Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
8. Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
9. Responsabilizarse de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.
10. Dirigir el ensayo de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

12.3. Instrucciones para completar el CRD electrónico

Los datos se registrarán de conformidad con la BPC a través del sistema de documentación electrónica en el centro.

La aplicación está diseñada para funcionar en su totalidad a través de Internet. Todas las etapas del procesamiento, a excepción de la propia introducción y visualización de los datos, se realizan de forma centralizada en un servidor web/de base de datos. En particular, el almacenamiento de datos se realizará únicamente de forma centralizada.

El servidor se encuentra en las instalaciones del Centro de Proceso de Datos de InterHost en Madrid, calle Albasanz, 71.

Para la introducción de los datos e impresión de resultados, el sistema se basa absolutamente en la denominada «interfaz de red», es decir, los formularios de introducción de datos y los informes se visualizan en el ordenador cliente como páginas en HTML (Hyper Text Markup Language, el lenguaje estándar de descripción de páginas en Internet) a través de un explorador web. No es necesario instalar ningún software específico para el usuario para poder utilizar el sistema desde el ordenador del investigador. Existe la posibilidad de acceder directamente a los datos sin procesar mediante una base de datos en ODBC para proceder a un procesamiento adicional de los datos.

El sistema comprueba la corrección de los datos por rangos y realiza comprobaciones de validez y coherencia. Los datos inverosímiles u omitidos pueden corregirse o completarse tras comentarlo con el investigador. Los documentos de corrección quedan almacenados (registro para auditorías).

El sistema dispone de un sistema de claves y contraseñas que restringe el acceso a diferentes áreas de la aplicación dependiendo del rol asignado por el Promotor. Aparte del investigador, sólo podrán completar los CRD-e las personas expresamente autorizadas que hayan recibido formación específica para el estudio.

Todos los datos recogidos en los CRD-e deben poder documentarse en registros de medición o mediante anotaciones en la historia clínica de las pacientes.

12.4. Suministro de la medicación a estudio

PF29804 será suministrado por el Promotor por medio del laboratorio Pfizer.

12.5. Acondicionamiento y Etiquetado

La temperatura de almacenamiento del fármaco PF299804 es: 2-8°C (refrigerado). Las etiquetas del fármaco del estudio contendrán información que cumpla las disposiciones reglamentarias aplicables.

12.6. Informe final y publicaciones

Tal y como se indica en el artículo 38 del RD 223/2004 de ensayos clínicos, el promotor está obligado a publicar los resultados tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

Figurarán como autores los Investigadores Responsables del estudio y los investigadores que aporten al menos un 3% de los pacientes.

El orden de autores irá estrictamente en función del número de pacientes incluidos por los distintos investigadores.

La publicación clínica la llevarán a cabo los responsables del estudio clínico y los investigadores clínicos.

Será responsabilidad del primer autor, de los Investigadores Responsables del estudio y del diseñador del estudio el escribir las publicaciones definitivas.

Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos fuente de las muestras del estudio. Los resultados o conclusiones del estudio se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgado al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada.

Los investigadores participantes no deben publicar ningún dato, sobre los pacientes, que esté directamente relacionado con los objetivos del estudio, hasta que se publique el informe del ensayo.

El ensayo será registrado en la base de datos de acceso público, www.clinicaltrials.gov.

12.7. Monitorización

El estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas telefónicas e inspección periódica de los CRD con la frecuencia suficiente para comprobar lo siguiente:

- Medicación de Estudio: condiciones de almacenamiento, que los suministros son los adecuados a lo largo del ensayo clínico, que los Investigadores Principales solo administran la medicación del ensayo solo a pacientes incluidos en el ensayo clínico, que la recepción, uso y devolución de la medicación del ensayo es controlada y documentada adecuadamente y que la disposición de la medicación no utilizada cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables.
- Tasa de reclutamiento de pacientes
- Que se ha obtenido el consentimiento informado escrito previamente a la inclusión al ensayo
- Cumplimiento del protocolo aprobado y enmiendas, si procede
- Que el investigador dispone de la última versión del manual del Investigador o el resumen de las características del producto, de todos los suministros necesarios para el correcto desarrollo del ensayo para cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables
- Que el Investigador y su equipo están adecuadamente informados sobre el ensayo
- Integridad y corrección de los datos ingresados en el CRD y aparición de acontecimientos adversos.
- Comunicar desviaciones del protocolo, procedimientos estándares de trabajo, buenas prácticas clínicas y requerimientos regulatorios aplicables al investigador y tomando acciones necesarias para prevenir la recurrencia de las desviaciones detectadas.

Las visitas de monitorización serán realizadas por los monitores del estudio. Se entiende que estos monitores podrán acceder a las historias clínicas de los pacientes después de solicitarlo el investigador. El investigador dedicará el tiempo suficiente a estas visitas y facilitará el acceso a toda la documentación a las personas autorizadas.

El estudio podrá ser auditado por un organismo independiente. De igual manera, miembros del CEIC del Hospital donde se está desarrollando el ensayo podrán realizar “visitas de seguimiento” al mismo.

12.8. Enmiendas al Protocolo

Los suplementos o cambios del protocolo pueden ser realizados exclusivamente por el Promotor, que debe remitirlos al Comité de ética y a las Autoridades Regulatorias (en España AEMPS) como enmiendas al protocolo.

12.9. Tratamiento de los datos

Este estudio también será llevado a cabo conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, los pacientes podrán ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del ensayo clínico.

El contenido de los CRD así como los documentos generados durante el estudio serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceras partes.

12.10. Documentación

El investigador/institución deberá mantener los documentos del ensayo de acuerdo con ICH Topic E6 Sección 8, y de conformidad con los requisitos reglamentarios pertinentes.

Los documentos esenciales deben ser archivados de acuerdo con las directrices del BPC o por un período de tiempo mayor, si es requerido por las regulaciones pertinentes.

Los datos originales de las pacientes del estudio (historia clínica) deben almacenarse según el período de archivo aplicable en los centros del estudio, pero no durante un período inferior a 15 años.

12.11. Finanzas

GEINO-11 es un ensayo cuyo promotor es el Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO), Asociación científica sin ánimo de lucro. El promotor afrontará los gastos del ensayo (seguro, puesta en marcha, y monitorización del ensayo).

El fármaco experimental será suministrado por el Promotor por medio del laboratorio Pfizer.

12.12. Evaluación Radiológica Centralizada

Se realizará una revisión centralizada doble de la respuesta radiológica (RMN basal, RMN cada 12 semanas y RMN a la progresión de enfermedad) una vez finalizado el estudio.

La revisión externa se realizará por:

Dra. Ana Ramos

Hospital 12 de Octubre.

Servicio de Radiodiagnóstico

Las RMN se enviarán al revisor externo en formato electrónico (CD), convenientemente anonimizadas; indicando del número de inclusión asignado al paciente. Se facilitarán los CD, las etiquetas identificativas y en documento anexo de Recogida de RMN.

La Secretaria Técnica GEINO- MFAR S.L. contactará con los radiólogos de los centros participantes para su recogida (telf: 93.434.44.12 o mail: secretaria@geino.es) y envío al H. 12 de Octubre.

13. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Davis FG, McCarthy BJ MS. Centralized databases available for describing primary brain tumor incidence, survival, and treatment: Central Brain Tumor Registry of the United States;; Surveillance Epidemiology, and End Results and National Cancer Data Base. *Neuro-Oncology*. 1999;1:205.
- 2.- Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wielmels JL. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2007;25:867.
- 3.- CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005 www.cbtrus.org.
- 4.- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 987-996.
- 5.- Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981 Feb 15;47(4):649-52.
- 6.- Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43.
- 7.-Sheline GE. Radiation therapy of primary tumours of the brain. *Sem Oncol* 1975;2:29-42.
- 8.- Hochberg FH, Pruitt AA. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-911.
- 9.- Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011.
- 10.- Nicholas MK, Lukas RV, Jafri NF, Faoro L, Salgia R. Epi- dermal growth factor receptor - mediated signal trans- duction in the development and therapy of gliomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7261-70.
- 11.- Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, et al: Amplification and over- expression of the EGF receptor gene in primary human glioblastomas. *J Cell Sci* 3:161-172, 1985 (suppl).
- 12.- Lal A, Glazer CA, Martinson HM, et al: Mutant epidermal growth factor receptor up-regulates molecular effectors of tumor invasion. *Cancer Res* 62:3335-3339, 2002.
- 13.- Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:133-142.
14. Lassman AB, Rossi MR, Razier JR, et al. Molecular study of malignant gliomas treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: tissue analysis from North American brain tumor consortium trials 01-03 and 00-01. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7841-7850.
15. Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S, et al. Gefitinib in patients with pro- gressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer*. 2007;96:1047 - 1051.
- 16.- Hasselbach B, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neurooncology* 2010; 12(5):508-516.
- 17.- Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(16):1659-72.
- 18.- Shepherd FA, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353(2): 123-131.
- 19.- Lynch TJ, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine* 2004; 350;21: 2129.

- 20.- Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:337.
- 21.-Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine* 2006 Feb 9;354(6):567-78.
- 22.- *J Neurooncol.* 2010 Feb;96 (3) :417-22. Epub 2009 Aug 8. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. Berrocal A, Perez Segura P, Gil M, Balaña C, Garcia Lopez J, Yaya R, Rodríguez J, Reynes G, Gallego O, Iglesias L; GENOM Cooperative Group.
- 23.- Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2572-8.
- 24.- Van Den Bent MJ, et al. ASCO 2007. Abstract 2005.
- 25.- Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. Raymond E, Brandes AA, Ditttrich C. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4659-65.
- 26.- Lamborn KR, et al. *Neuro Oncol.* 2008;10:162-170. 4.
- 27.- Fine HA, et al. ASCO 2008. Abstract 2005.

ANEXO I - Estado Funcional ECOG

Grado	Estado
0	Capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación
1	Limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo. Ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia
3	Capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales. Totalmente encamado o confinado a una silla

ANEXO II - INDICE DE BARTHEL

Item	Situación del paciente	Puntos
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	1
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0
Total:		

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado y grado de dependencia	
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
>= 60	Leve
100	Independiente

ANEXO IV - CRITERIOS DE RESPUESTA RANO

	RC	RP	EE	PROGRESIÓN
T1-GD	0	≥50% ↓	>50% ↓ <25 %↑	≥ 25 % ↑*
T2/FLAIR	=, ↓	=, ↓	=, ↓	=, ↑*
NUEVAS LESIONES	0	0	0	0. +*
CORTICOESTERIOIDES	0	=, ↓	=, ↓	=, ↑*
CLÍNICA	=, ↑	=, ↑	=, ↑	=, ↓*
	todas	todas	todas	Cualquiera *

RESPUESTA COMPLETA:

1. Desaparición de la señal en RMN T1Gd
2. Estabilidad o reducción en las imágenes Flair/T2
3. Sin lesiones nuevas radiológicas
4. Estabilidad o mejoría clínica
5. Ausencia de corticoides o dosis mínima estable

RESPUESTA PARCIAL:

1. Reducción de la imagen en RMN en un 50% en T1Gd
2. Estabilidad o reducción en las imágenes Flair/T2
3. Sin lesiones nuevas radiológicas
4. Estabilidad o mejoría clínica
5. Con esteroides reducidos o estables

PROGRESIÓN: Cualquiera de las siguientes

1. Crecimiento en un 25% del tumor en T1Gd RMN
2. Aumento significativo de las imágenes Flair/T2*
3. Aparición de nuevas lesiones
4. Empeoramiento neurológico clínico irreversible, incluso en ausencia de empeoro radiológico.
5. Necesidad de aumentar la dexametasona (>2 semanas) para prevenir un deterioro neurológico progresivo.

NOTA: Sólo los criterios de progresión 1,2 Y 3 son aplicables a efectos de inclusión del paciente en el ensayo clínico.

ENFERMEDAD ESTABLE:

1. Imagen en T1Gd de aumento inferior al 25% o disminución inferior al 50%
2. Estabilidad en la imagen Flair/T2
3. Sin lesiones nuevas radiológicas
4. Estable clínicamente
5. Dosis de cortisona estables (que no han de aumentarse para mantener el deterioro neurológico)

* no atribuible a radioterapia, desmielinización, isquemia, infección, convulsiones, cambios postoperatorios u otros efectos del tratamiento

ANEXO V - PROTOCOLO DEL ESTUDIO MOLECULAR: Identificación de EGFR amplificado y de la mutación EGFRvIII en muestras de glioblastoma incluidas en parafina

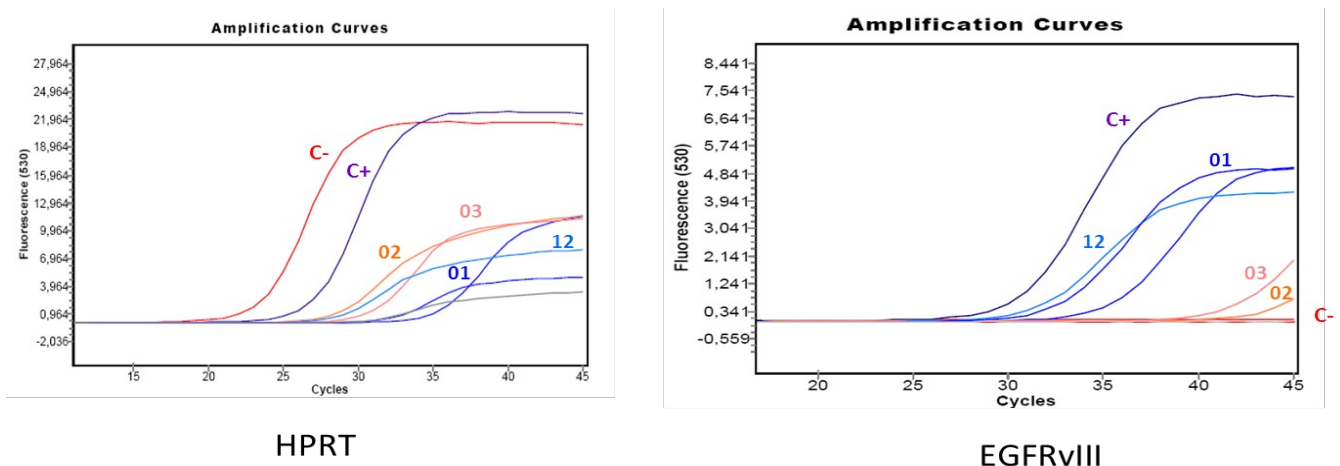
1.- Identificación de EGFR amplificado mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH)

La determinación por FISH del número de copias del gen EGFR se realizará utilizando sondas comerciales EGFR / CEP 7 FISH Probe Kit (Vysis, Abbott Laboratories). Se utilizará fluorescencia naranja para marcar el gen EGFR y el espectro verde para marcar el centrómero del cromosoma 7. La preparación de las muestras y el procedimiento se realizarán según las recomendaciones del fabricante. Las muestras embebidas en parafina se cortarán en secciones de 3-4 μm que, una vez desparafinadas, serán pretratadas por calentamiento en autoclave. A continuación se procederá a una digestión con proteinasa K en tampón a 37°C durante 15 minutos seguido de dos lavados con solución tamponada a temperatura ambiente. Posteriormente, las secciones serán deshidratadas en soluciones secuenciales de etanol al 70%, 85% y 100% sucesivamente. El siguiente paso será la aplicación de 10 μl de las sondas en el tejido diana seguida de la desnaturalización de las secciones mediante calentamiento a 75°C durante 5 minutos. La hibridación se realizará a 37°C durante 14-18 horas en cámara húmeda. Finalmente se realizará un lavado suave con solución de posthibridación. La tinción fluorescente de los núcleos se realizará con DAPI y las preparaciones se estudiarán mediante un microscopio de fluorescencia disponible en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre (Carl Zeiss, Goettingen, Alemania).

Para la evaluación del resultado se estudiará toda la sección y, tras seleccionar las áreas más representativas de la misma, se contabilizarán las señales correspondientes a ambas sondas en, al menos, 100 núcleos individuales de células tumorales. El cálculo de la relación entre ambas sondas (centromérica y del gen EGFR) se realizará siguiendo las indicaciones del sistema PathVysion, calculando el cociente entre el sumatorio de señales locus específicas y el sumatorio de señales centroméricas. Se considerará que las muestras con una relación EGFR/centrómero igual o superior a 2 presentan una amplificación génica.

2.-Identificación de la forma mutada de EGFR (EGFRvIII).

Para extraer los ARNs mensajeros del tumor se parte de 5 secciones de 7micras de las muestras incluidas en parafina. La extracción se realiza siguiendo el protocolo de la casa comercial "Nuclei Acid Isolation Kit: AM1975" (Ambion). En resumen consiste en una extracción con xileno y etanol seguida de una digestión con proteasa para finalmente purificar el ARN en filtros de celulosa. Los ARNs mensajeros extraídos de la parafina se retro-transcriben a ADN (ADN complementario, ADNc) mediante el kit de Roche: ("cDNA synthesis kit": 04804896866001). Con el fin de cuantificar la cantidad de ADNc de las muestras se realiza una primera PCR cuantitativa (FastStar SYBRGreen: 03515885001, Roche) en un equipo "LightCycler1.5" (Roche) con oligos específicos para el gen HPRT (Tm: 60°C, 45 ciclos). Después se realiza una PCR específica con oligos que amplifican un fragmento específico en aquellas muestras las que se ha producido la delección EGFRvIII (Tm: 60°C, 45 ciclos) (usados en el artículo de Yoshimoto y cols., Clin.Can. Research 2008). Como se puede ver en la figura inferior, en la PCR correspondiente al gen control (HPRT) la eficacia de la PCR en ADNc extraído de parafina (muestras 01,02,03 y 12) es mucho menor que en un ADNc extraído de muestra no fijada (C- y C+). A pesar de ello la gráfica correspondiente a EGFRvIII refleja claramente la sensibilidad en la detección de la forma mutada en las dos muestras positivas (01 y 12) frente a las muestras negativas (02 y 03).



ANEXO VI - CRITERIOS DE TERMINOLOGÍA COMÚN DEL NCI (V.4.0) PARA ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Ver documento adjunto

ANEXO VII - Listado de Medicamentos prohibidos

Se prohíbe el uso de los medicamentos siguientes porque su metabolismo es muy dependiente de la CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, codeína, desipramina, flecainida, haloperidol, imipramina, mexiletina, paroxetina, propafenona, risperidona, S-metaprolol, tamoxifeno, tioridazina, timolol y venlafaxina.

ANEXO VIII - Directrices para el tratamiento de los AA

En todos los casos, cuando aparece un efecto adverso, se recomienda indicar a los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento farmacológico que llamen al investigador o al centro si no se observan mejoría de los síntomas 24 horas después de empezar a tomar el tratamiento farmacológico óptimo o recomendado.

Abreviaturas:

SC: Superficie corporal

AC: Actividades cotidianas

Las AC instrumentales son preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

Las AC de cuidado personal son bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, ir al baño, tomar medicamentos y no estar postrado en cama. (definiciones de la versión 4 de los CTCAE)

GABA: ácido gamma aminobutírico.

DIARREA

Se animará a los pacientes a beber de 8 a 10 vasos grandes de líquido al día durante el estudio para mantener una hidratación adecuada. Las medidas dietéticas generales para reducir los efectos de la diarrea pueden ser:

- Suspender todos los productos que contengan lactosa en los pacientes con signos de intolerancia a la lactosa;
- Hacer comidas pequeñas y frecuentes si se observa un aumento de la frecuencia de las deposiciones;
- Plantearse la introducción de una dieta con pocas grasas, enriquecida con plátanos, arroz, compota de manzana y pan tostado.

Directrices para el tratamiento de la diarrea	
Grado del acontecimiento	Tratamiento / Siguiete dosis
Grado 1: aumento de <4 deposiciones al día con respecto al período basal;	<p>4 mg de loperamida ante el primer signo de diarrea y a continuación 2 mg cada dos horas, hasta que desaparezca la diarrea durante al menos 12 horas. (Por la noche el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas).</p> <p>Debe mantenerse un aporte de líquidos de al menos 2 litros (l) para evitar la deshidratación: los pacientes deberán beber 8-10 vasos grandes de líquidos. Para mantener el equilibrio electrolítico hay que incluir bebidas con electrolitos, como caldos y zumos sin pulpa.</p> <p>Tratamiento del estudio: debe continuarse con la misma dosis.</p>
Grado 2: aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto al periodo basal;	<p>Loperamida como se indicó anteriormente o considerar el uso de la fórmula de clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina (como Lomotil®, Diarced®, Co-Phenotroope®) en las dosis habituales</p> <p>Debe mantenerse un aporte de líquidos de al menos 2 l para evitar la deshidratación:</p> <p>Mantenga al paciente estrechamente vigilado y plantéese la hidratación intravenosa.</p> <p>Tratamiento del estudio: Si no mejora a grado <1 en 24 horas a pesar del uso de loperamida,</p>

	<p>posponga el tratamiento hasta lograr una mejoría a grado 1. Si el paciente vuelve a presentar diarrea de grado >1 después de una mejoría inicial, plantéese reducir la dosis en 1 nivel.</p>
<p>Grado 3: aumento de 7 deposiciones al día respecto al momento basal; o incontinencia; o limitación de las AC de cuidados personales; o necesidad de hospitalización.</p>	<p>Tratamiento oral con una fórmula con clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina, o tintura de opio.</p> <p>Debe mantenerse un aporte de líquidos de al menos 2 l, por vía intravenosa si fuera necesario.</p> <p>Considere el uso de octreotida (Sandostatin®) 100-150 microgramos (µg) por vía subcutánea dos veces al día, con aumento a 500 g tres veces al día.</p> <p>Considere la hospitalización en caso de que no haya mejora a grado 2 en un plazo de 24 horas o en presencia de fiebre, dolor abdominal, etc.</p> <p>Tratamiento del estudio: Posponga el tratamiento. Tras la resolución a grado 1, reanude el tratamiento planteándose la posibilidad de reducir la dosis en un nivel.</p>
<p>Grado 4: life-threatening</p>	<p>Máximo aporte de líquido y nutrición en el hospital, antibióticos según lo indicado a juicio del investigador en caso de fiebre, leucocitosis, deshidratación intensa, etc.</p> <p>Tratamiento del estudio: posponer hasta que el episodio mejore a grado 1. Es obligatorio reducir la dosis en un nivel</p>

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

Exantema acneiforme/papulopustuloso:

Directrices para el tratamiento del exantema acneiforme/papulopustuloso	
<p>Grado 1: Pápulas o pústulas en <10% de la superficie y corporal (SC) (con o sin síntomas de prurito o hiperalgesia)</p>	<p>Esteroides tópicos*</p> <p>y</p> <p>Antibióticos tópicos 2 v/d (clindamicina al 1%-2%, eritromicina al 1%-2%, metronidazol al 1%)</p>
<p>Grado 2: Pápulas o pústulas en el 10% al 30% de la SC (con o sin síntomas de prurito o hiperalgesia), o afectación psicosocial, o limitación de las AC instrumentales</p>	<p>Antibiótico oral durante 4 semanas como mínimo (doxiciclina 100 mg 2 v/d, minociclina 100 mg 2 v/d u oxitetraciclina 500 mg 2 v/d);</p> <p>Suspender el antibiótico tópico (en su caso)</p> <p>y</p> <p>Esteroides tópicos*</p>
<p>Grado 3: Pápulas o pústulas en >30% de la SC (con o sin síntomas de prurito o hiperalgesia);</p> <ul style="list-style-type: none"> • limitación de las AC de cuidado personal o bien • sobreinfección local con indicación de antibióticos orales 	<p>Antibiótico oral durante 4 semanas (doxiciclina 100 mg 2 v/d, minociclina 100 mg 2 v/d u oxitetraciclina 500 mg 2 v/d);</p> <p>Si se sospecha infección (costras amarillas, secreción purulenta, dolor en la piel o en las narinas):</p> <p>sustitución del antibiótico oral por otro de amplio espectro/para gramnegativos durante al menos 10 días; considere la posibilidad de tomar una muestra de piel para cultivo bacteriano,</p> <p>y</p> <p>Esteroides tópicos (continuos)*</p> <p>Considerar una interconsulta dermatológica</p>
<p>* Esteroides de potencia moderada/baja:</p>	<p>Acetonido de triamcinolona 0,025%</p> <p>Desonida 0,05%</p> <p>Aclometasona 0,05% en crema</p> <p>Propionato de fluticasona 0,05%</p> <p>En los pacientes intolerantes o alérgicos a las tetraciclinas, utilice un antibiótico con actividad contra los estafilococos (por ejemplo, cefalexina, sulfametoxazol/trimetoprima)</p>

Sequedad de piel/xerosis:

- La profilaxis contra la sequedad de piel incluirá:

- Se empezará a aplicar una crema o pomada hidratante cuando se confirme la elegibilidad (es decir, antes de la primera dosis). (Se evitarán las lociones cutáneas, ya que pueden contener alcohol);
- Se evitará la exposición excesiva al agua caliente en la ducha o el baño;
- Se evitarán las tareas domésticas que requieran inmersión en agua caliente/detergente/disolventes;
- Se evitarán la exposición solar excesiva y el bronceado. Se utilizarán filtros solares que contengan óxido de cinc o dióxido de titanio con un FP 30 como mínimo: se aplicará cada dos horas durante la exposición al sol.

Directrices para el tratamiento de la sequedad de piel/xerosis	
Grado 1: <10% de la SC, sin eritema ni prurito asociados	Crema o pomada hidratante de venta sin receta para la cara, 2 v/d Y Crema de lactato de amonio al 12% (o equivalente) para el cuerpo, 2 v/d
Grado 2: 10 al 30% de la SC y eritema o prurito asociados; o limitación de las AC instrumentales	Crema o pomada hidratante de venta sin receta para la cara, 2 v/d; Y Crema de lactato de amonio al 12% O crema de ácido salicílico al 6% para el cuerpo, 2 v/d
Grado 3: >30% de la SC y prurito asociado; o limitación de las AC de cuidados personales	Crema o pomada hidratante de venta sin receta para la cara, 2 v/d; Y Crema de lactato de amonio al 12% O crema de ácido salicílico al 6% para el cuerpo, 2 v/d Y Esteroides tópicos* en las zonas ecematosas 2 v/d
* Esteroides de potencia moderada/baja:	Acetonido de triamcinolona 0,025% (Aristocort A crema) Desonida 0,05% (DesOwen crema y loción) Crema de aclometasona 0,05% (Allocare crema) Propionato de fluticasona 0,05%

Paroniquia:

Directrices para el tratamiento de la paroniquia	
Grado 1: Edema o eritema del pliegue ungueal; o alteración cuticular	Antibióticos tópicos y baños de vinagre*
Grado 2: Indicación de intervención localizada; o indicación de intervención bucal (p. ej., antibióticos, antifúngicos, antivirales); o edema o eritema del pliegue ungueal con dolor; o asociado a secreción o a separación de las láminas ungueales; o limitación de las AC instrumentales	Antibióticos tópicos y baños de vinagre* Aplicar nitrato de plata semanalmente
Grado 3: Intervención quirúrgica, o indicación de antibióticos IV; o limitación de las AC de cuidados personales	Antibióticos tópicos y baños de vinagre* Aplicar nitrato de plata semanalmente Consulta quirúrgica según sea necesario
* Antibióticos tópicos y baños de vinagre	Antibióticos tópicos: Clindamicina 1%, eritromicina 1% Los baños de vinagre consisten en sumergir los dedos de las manos o de los pies en una solución 1:1 de vinagre blanco y agua durante 15 minutos todos los días

Directrices para el tratamiento del prurito/picor:

La profilaxis contra la sequedad de piel incluirá:

- Inicio de un tratamiento hidratante de la piel antes de la primera dosis. Debe utilizarse una crema cutánea emoliente no perfumada;
- Se evitará la exposición excesiva al agua caliente en la ducha o el baño;
- Se evitarán las tareas domésticas que requieran inmersión en agua caliente/detergente/disolventes;
- Se evitarán la exposición solar excesiva y el bronceado. Se utilizarán filtros solares que contengan óxido de cinc o dióxido de titanio con un FP 30 como mínimo: aplicar cada dos horas cuando se prevea la exposición solar.

Directrices para el tratamiento del prurito	
<p>Grado 1: Leve o localizado; o indicación de intervención tópica</p>	<p>Esteroides tópicos de potencia moderada/baja (los enumerados para el exantema acneiforme)</p> <p>o bien</p> <p>Antipruriginosos tópicos (pramoxina 1%, crema de doxepina 5%) aplicados dos veces al día</p>
<p>Grado 2: Intenso o disseminado, intermitente; alteraciones cutáneas por el rascado (por ejemplo, edema, pápulas, excoriaciones, liquenificación, supuración/costras); indicación de intervención bucal; o limitación de las AC instrumentales</p>	<p>Esteroides tópicos de potencia moderada</p> <p>o bien</p> <p>Antipruriginosos tópicos (pramoxina 1%, crema de doxepina 5%) aplicados dos veces al día</p> <p>Y</p> <p>Antihistamínicos orales</p>
<p>Grado 3: Intenso o disseminado, constante; o limitación de las AC de cuidado personal o del sueño; o indicación de tratamiento con corticosteroides orales o inmunodepresores</p>	<p>Antihistamínicos orales</p> <p>Y</p> <p>Agonistas del GABA (gabapentina o pregabalina) o Doxepina</p> <p>Antihistamínicos: difenhidramina 25-50 mg 3 v/d; hidroxizina 25 mg 3 v/d; fexofenadina 60 mg 3 v/d</p> <p>Agonistas del GABA (ajustar en caso de insuficiencia renal): gabapentina 300 mg cada 8 horas o pregabalina 50-75 mg cada 8 horas</p> <p>Tricíclicos: doxepina 25-50 mg cada 8 horas</p>

MUCOSITIS

Se aconsejará a los pacientes que no se hayan hecho una revisión dental en los 6 meses previos al inicio del tratamiento que se hagan una, especialmente para identificar cualquier problema persistente relacionado con la quimioterapia reciente. Una vez en tratamiento, los pacientes deberán consultar con el equipo de profesionales sanitarios del centro antes de someterse a cualquier procedimiento quirúrgico dental o bucal para determinar si es apropiado llevarlo a cabo, dependiendo de la presencia de inflamación/estomatitis mucosa activa.

Entre las visitas programadas, se aconseja a los pacientes que informen de cualquier molestia en la mucosa bucal o de cualquier cambio visible del aspecto de la misma. Se hará una revisión periódica de la cavidad bucal en las visitas programadas y cuando esté indicado por los informes de los pacientes entre las visitas.

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucal, para lo cual deberán usar un cepillo blando que cambiarán a menudo y colutorios o hidratantes suaves.

En caso de estomatitis, se recomienda enjuagarse con regularidad con agua templada con sal y sin medicamentos. Puede ser útil beber sorbos de agua frecuentes durante las comidas para facilitar la deglución y mantener así la ingesta de calorías y la hidratación en los pacientes que presentan dolor bucal. Debe evitarse el uso de clorhexidina.

Podrán utilizarse anestésicos tópicos o analgésicos sistémicos si así lo decide el investigador, de conformidad con las prácticas clínicas locales. Se ha informado de que los colutorios con esteroides tópicos son útiles en casos graves (p. ej., enjuague con dexametasona 0,5 mg/5 ml, escupiendo después, cuatro veces al día). Se considerará la posibilidad de consultar a un nutricionista si la toxicidad puede comprometer el mantenimiento de una ingesta calórica adecuada.

Queratoconjuntivitis

Directrices para el tratamiento de la queratoconjuntivitis	
Grado 1: Asintomática o con síntomas leves; no está indicada la intervención	Ninguna intervención o modificación de la dosis.
Grado 2: Sintomática; indicación de tratamiento tópico; o limitación de las AC instrumentales	Lágrimas artificiales sin conservantes, pomadas u otros tratamientos según las indicaciones, con una exploración de seguimiento al cabo de dos semanas que incluirá un examen con lámpara de hendidura y una exploración del fondo de ojo según el criterio del investigador. Tratamiento del estudio: Si el síntoma dura 2 semanas, aplazamiento del tratamiento hasta que se produzca la recuperación a un grado 1 y, al reanudarlo, reducción de un nivel de dosis.
Grado 3: Limitación de las AC de cuidado personal	Lágrimas artificiales sin conservantes, pomadas u otros tratamientos según las indicaciones, con una exploración de seguimiento al cabo de dos semanas que incluirá un examen con lámpara de hendidura y una exploración del fondo de ojo según el criterio del investigador. Tratamiento del estudio: Aplazamiento del tratamiento hasta que se produzca la recuperación a un grado 1 y reducción de un nivel de dosis.

ANEXO IX - DECLARACION DE HELSINKI

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000
Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002
Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en ultimo término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.
22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.
24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.
25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud

de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
33. El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
34. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
35. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.
36. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

22.10.2008