

Promotor: Spanish Oncology Genito-Urinary Group

ENSAYO CLÍNICO N.º SOGUG2011/02

Promotor:
Spanish Oncology Genito-Urinary Group

Conde Aranda, 20
28001 Madrid

Producto en investigación: vinflunina

Protocolo de ensayo clínico

Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan beneficio clínico de la primera línea con la combinación cisplatino más gemcitabina

Código del estudio: SOGUG2011/02

Número EudraCT: 2011-001271-39

Investigadores coordinadores:

- **Coordinador #1: Jesús García-Donas**
- **Coordinador #2: Albert Font**
- **Coordinador #3: Joaquim Bellmunt**

Versión número 2

Fecha de la versión: 17/06/2011

Histórico de versiones:

- × Versión final Fecha: 15/04/2001

La información contenida en este documento es confidencial y pertenece al promotor. Se proporciona esta información para los propósitos del ensayo y no debe desvelarse sin el previo consentimiento escrito del promotor. Las personas a las que se proporcione esta información para los propósitos del ensayo deberán estar informadas de que se trata de información confidencial y que no se puede divulgar.

SINOPSIS DEL ESTUDIO

| | | |
|--|--|---|
| NOMBRE DEL PROMOTOR: | Spanish Oncology Genito-Urinary Group (SOGUG) | |
| NOMBRE DEL PRODUCTO ACABADO: | JAVLOR® | |
| NOMBRE DEL/DE LOS PRINCIPIO/S ACTIVO/S (DCI): | Ditartrato de vinflunina | |
| <u>Título del estudio</u> | <p>Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan beneficio clínico de la primera línea con la combinación cisplatino más gemcitabina</p> <p>Título abreviado: Estudio MAJA (MAntenimiento con JAvlor)</p> <p>Código del estudio: SOGUG2011/02 Eudra-CT: 2011-001271-39</p> | |
| <u>Investigadores coordinadores</u> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr. Jesús García-Donas 2. Dr. Albert Font 3. Dr. Joaquim Bellmunt | |
| <u>Investigadores (centros del estudio)</u> | Se abrirán 20 centros en España | |
| <u>Periodo del estudio</u> | Fecha de inicio: 1 de septiembre 2011 Fecha de finalización reclutamiento: 1 de septiembre 2012 | <u>Fase clínica:</u> Fase II aleatorizado |
| <u>Justificación</u> | <p>El cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio (CCTU) es actualmente una enfermedad incurable. A pesar de representar un importante problema de salud, con una incidencia de 71000 casos /año (todos los estadios) en Estados Unidos, los progresos en su tratamiento durante los últimos años han sido muy escasos. Así, desde que en el año 2000 se adoptara como estándar de tratamiento la combinación de cisplatino con gemcitabina, tras demostrar una eficacia similar al esquema MVAC (metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino) pero con menor toxicidad (von der Maase 2000), no ha habido avances relevantes en el tratamiento de primera línea.</p> <p>Dos son las estrategias que se han seguido para intentar mejorar los resultados en esta patología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Por un lado se ha propuesto rebajar la toxicidad del esquema reemplazando el cisplatino por un análogo mejor tolerado, el carboplatino, o por un agente no platino, paclitaxel. Sin embargo en ambos casos la sustitución parece implicar un menor porcentaje de respuestas objetivas (Dogliotti 2007 y Calabro Cancer 2009) por lo que solo se emplean en situaciones de comorbilidad o contraindicación para recibir cisplatino. - Por otro lado se ha intentado mejorar la eficacia del doblete cisplatino-gemcitabina añadiendo una tercera droga, generalmente paclitaxel. Paclitaxel es un agente antimicrotúbulo que ha demostrado ser activo en monoterapia tanto en primera (Roth JCO 1994) como en segunda línea frente al cáncer de células de transición del urotelio (Vaughn et al JCO 2002). Sin embargo, y aunque la combinación de los tres fármacos parece mejorar el porcentaje de respuestas, la toxicidad es superior sin impactar en la supervivencia global, por lo que sigue sin considerarse | |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>estándar.</p> <p>Es necesario por tanto desarrollar nuevas estrategias que permitan avanzar en el tratamiento de primera línea de este tumor. Una opción sería la incorporación precoz de agentes antimicrotúbulo en esquemas de baja toxicidad, dada su contrastada eficacia en el CCTU. Así, el desarrollo de terapias de mantenimiento con fármacos sin toxicidad acumulativa podría prolongar el tiempo libre de progresión, mejorando la calidad de vida, el control de la enfermedad y, secundariamente, la supervivencia global.</p> <p>Vinflunina es un fármaco con actividad antimicrotúbulo aprobado recientemente por la EMA para el tratamiento del CCTU avanzado o metastático tras fallo a platino. En el ensayo fase III de registro demostró mejorar los resultados en cuanto a supervivencia comparado con tratamiento de soporte. Además el perfil de toxicidad fue favorable, en especial por no inducir la aparición de neuropatía ni otros efectos tóxicos acumulativos.</p> <p>Se propone por tanto testar la viabilidad, en términos de tolerabilidad y eficacia, del tratamiento en monoterapia con vinflunina en pacientes que, tras concluir la primera línea de tratamiento basada en cisplatino para CCTU, hayan alcanzado una estabilización o respuesta objetiva. Con el fin de disponer de un adecuado grupo control el diseño propuesto consistirá en un estudio fase II randomizado en el que uno de los grupos recibirá el manejo estándar (seguimiento hasta progresión de la enfermedad).</p> <p>Los resultados obtenidos en el presente estudio constituirán el fundamento de un posible ensayo fase III en el mismo contexto.</p> |
| <p><u>Objetivos</u></p> | <p>Objetivo principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) con vinflunina en monoterapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado de células transicionales del urotelio que hayan alcanzado una estabilización o respuesta objetiva tras completar 6 ciclos de la combinación cisplatino y gemcitabina en primera línea. <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar el índice de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad (definido por los criterios de evaluación RECIST, versión 1.1), las medianas de la duración de la respuesta, de la duración del control de la enfermedad, del tiempo hasta la respuesta y de la supervivencia global en pacientes tratados con vinflunina más el mejor tratamiento de soporte. • Comparar la supervivencia global en los pacientes aleatorizados para recibir la Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a la Rama B. • Comparar la supervivencia libre de progresión en los pacientes aleatorizados para recibir la Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a la Rama B. • Comparar la tasa de respuestas objetivas de las dos ramas de tratamiento. • Comparar la duración de la respuesta y del control de la enfermedad de las dos ramas de tratamiento. • Comparar el tiempo hasta la respuesta de las dos ramas de tratamiento. |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Valorar la seguridad, toxicidad y tolerabilidad del tratamiento de mantenimiento con vinflunina. • Comparar la seguridad, toxicidad y tolerabilidad de las dos ramas de tratamiento. • Realizar un análisis farmacogenómico. |
| <p><u>Diseño del estudio</u></p> | <p>Estudio en fase II aleatorizado, abierto, con dos ramas</p> <p>El tratamiento en primera línea con gemcitabina más cisplatino no forma parte del ensayo clínico. La aleatorización e inclusión del paciente en el ensayo solo tendrá lugar tras completar 6 ciclos de tratamiento con gemcitabina más cisplatino y objetivar estabilización de la enfermedad o respuesta tras esta primera línea de tratamiento.</p> <p>La aleatorización se estratificará por (procedimiento de minimización):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inicial prevista de vinflunina (320 frente a 280 mg/m²) - Metástasis hepáticas (sí frente a no). <p>Al inicio del estudio se recogerán los antecedentes completos de la enfermedad cancerosa y no cancerosa además de una exploración física completa con constantes vitales, peso, presión arterial, superficie corporal y estado funcional. Las evaluaciones de la bioquímica en suero en el periodo basal y un hemograma completo (HC) se realizarán antes de la aleatorización y antes de cada una de las administraciones del citotóxico.</p> <p>Los pacientes que interrumpan la quimioterapia sin demostración de progresión de la enfermedad (PE) se continuarán controlando hasta progresión. Todos los pacientes recibirán un seguimiento periódico hasta la muerte o la finalización del estudio.</p> |
| <p><u>Número de pacientes</u></p> | <p>39 pacientes evaluables en cada rama con un total de 78 pacientes: se calcula una inclusión de 86 pacientes (incluyendo un 10% de pacientes no evaluables).</p> |
| <p><u>Criterios de selección</u></p> | <p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hombres y mujeres ≥ 18 años y < 80 años. 2) Consentimiento informado escrito firmado antes de completar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. 3) Diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer de células de transición del urotelio (CCTU) [vejiga, riñón, pelvis renal o uréter] localmente avanzado no subsidiario de resección quirúrgica o |

| | |
|--|---|
| | <p>metastásico .</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) Presencia de al menos una lesión diana medible en el estudio basal previo al inicio de tratamiento con cisplatino y gemcitabina (criterios RECIST, versión 1.1) 5) Estado funcional ECOG de 0 o 1. 6) Esperanza de vida estimada de, al menos, 12 semanas. 7) Paciente que, tras completar tratamiento de primera línea con 6 ciclos de una combinación de cisplatino y gemcitabina según esquema habitual del centro, haya alcanzado una estabilización o respuesta objetiva documentada de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1. 8) Última administración de cisplatino y gemcitabina (último día de administración de ambos fármacos) \leq 6 semanas antes del registro. 9) Recuperación de cualquier toxicidad derivada del tratamiento previo hasta grado I o menor según el NCI CTC versión 4.0 [Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute]. 10) Funciones de médula ósea, riñón e hígado adecuadas confirmadas por: <ul style="list-style-type: none"> - Recuento absoluto de neutrófilos \geq 1.500/mm³ (\geq 1,5 x 10⁹/l) - Hemoglobina \geq 10 g/dl - Cifra de plaquetas \geq 100.000/mm³ - Bilirrubina en suero \leq 1,5x del límite superior de normalidad (LSN*) - AST y ALT \leq 2,5x LSN [\leq 5 veces el LSN solo en el caso de metástasis hepática] - Fosfatasa alcalina \leq 5x LSN - Cálculo de aclaramiento de creatinina \geq 40 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault) 11) Ausencia de cualquier enfermedad psicológica, familiar, sociológica o geográfica que pueda interferir con el cumplimiento del protocolo del estudio y calendario de seguimiento; esos trastornos se evaluarán con el paciente antes del registro en el estudio. 12) Las mujeres en edad fértil sexualmente activas deben utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptado (entre los que se incluye la abstinencia sexual) para evitar el embarazo durante los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, durante el periodo de estudio y hasta 3 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio para minimizar el riesgo de embarazo; las mujeres en edad fértil deben tener una prueba del embarazo en suero u orina negativa en las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento. 13) Los hombres en edad fértil sexualmente activos deben usar un método anticonceptivo efectivo (entre los que se incluye la abstinencia sexual) durante el estudio y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio si sus compañeras son mujeres en edad fértil. |
| <p><u>Criterios de selección (continuación)</u></p> | <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estado funcional ECOG \geq 2. 2) Pacientes de edad \geq 80 años. 3) Pacientes con histología de carcinoma microcitico, linfomas o sarcomas de vejiga. 4) Que hayan recibido 7 o más ciclos de una combinación de cisplatino y gemcitabina en primera línea de la enfermedad metastásica. 5) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o con un resultado |

* LSN = límite superior de normalidad

| | |
|--|--|
| | <p>positivo en la prueba del embarazo en la admisión; mujeres en edad fértil sexualmente activas que no utilizaron o no desean o son incapaces de usar un método aceptado para evitar el embarazo durante los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento en estudio, durante el periodo del estudio y hasta 3 meses después de la última dosis del tratamiento en estudio;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) Hombres sexualmente activos que no desean utilizar un método anticonceptivo durante el estudio y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio si sus compañeras son mujeres en edad fértil. 7) Metástasis cerebral conocida o afectación meníngea. No son necesarias tomografías computerizadas (TAC) para descartar esto a menos que exista sospecha clínica de enfermedad del sistema nervioso central (SNC). 8) Neuropatía periférica de grado ≥ 2 según el NCI CTC versión 4.0 [Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute]. 9) Radioterapia previa en $\geq 30\%$ de la médula ósea o finalizada hace < 30 días o sin recuperación total de las toxicidades. 10) Otras enfermedades graves o procesos médicos como: <ul style="list-style-type: none"> - Infección que precisa un tratamiento antiinfeccioso sistémico sistémico (grados 3 o 4 de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI, versión 4.03), - Cualquier proceso médico que no puede ser controlado, por ejemplo, pacientes con angina inestable o infarto de miocardio en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio o diabetes no controlada. 11) Progresión a la enfermedad durante el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada o metastásico con quimioterapia sistémica con cisplatino y gemcitabina. 12) Pacientes que hayan recibido más de una línea de tratamiento para enfermedad metastásica. 13) Pacientes que hayan recibido cisplatino en monoterapia o en combinación como tratamiento bien neoadyuvante, bien adyuvante tras cirugía inicial de cáncer urotelial. 14) Paciente tratado con otro fármaco en investigación o tratamiento antineoplásico distinto de cisplatino o gemcitabina en los 30 días antes a la aleatorización. 15) Otros cánceres excepto el cáncer basal de piel tratado de forma adecuada, cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> o cualquier otro tumor con un intervalo sin enfermedad ≥ 5 años. 16) Función renal inadecuada definida por un aclaramiento calculado de creatinina en suero < 40 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault). 17) Hipersensibilidad conocida al fármaco del estudio o a fármacos de estructura química similar. 18) Pacientes que requieren tratamiento con ketoconazol, itraconazol, ritonavir, amprenavir, indinavir, rifampicina o fenitoína (cualquier inhibidor o inductor potente de CYP3A4) . 19) Cualquier inmunoterapia crónica concurrente o aloinjerto orgánico previo. |
| <p><u>Producto en investigación, dosis y modo de administración</u></p> | <p>La dosis de tratamiento en estudio así como los criterios para ajuste de dosis se corresponden con la ficha técnica autorizada para Javlor[®]</p> <p>Un ciclo se define como un periodo de 3 semanas de tratamiento.</p> <p><u>Rama de tratamiento (brazo A):</u> vinflunina se administrará el día 1, cada 21 días en infusión i.v. de 20 minutos con dos opciones de dosis</p> |

basadas en el estado funcional, antecedente de radioterapia, edad o presencia de insuficiencia renal:

- **Pacientes con PS 0, ausencia de radioterapia pélvica previa, edad < 75 años y aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min: 320 mg/m^2** , tratamiento continuado con esta dosis si no aparece una toxicidad importante*.

En caso de toxicidad hematológica o no hematológica importante*, se reducirá la dosis a 280 mg/m^2 en el primer episodio y a 250 mg/m^2 si existe un segundo.

- **Pacientes con un PS 1, radioterapia pélvica previa, edad ≥ 75 años y <80 años o insuficiencia renal moderada ($40 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min}$): 280 mg/m^2** , tratamiento continuado con esta dosis si no aparece una toxicidad importante (en caso de toxicidad hematológica o no hematológica importante, la dosis se reducirá a 250 mg/m^2).

Rama de observación (brazo B): seguirá revisiones periódicas, según protocolo habitual del centro, con evaluaciones cada 9 semanas (criterios RECIST, versión 1.1). En el momento de la progresión el paciente saldrá del estudio pero se realizará seguimiento periódico para establecer la supervivencia global.

Reducciones de la dosis y retrasos en la administración:

- No está permitido el aumento de la dosis después de una reducción de la misma.

- Están previstos dos escalones de reducción de dosis (280 mg/m^2 y 250 mg/m^2) para aquellos pacientes que comiencen con dosis de 320 mg/m^2 y un único escalón para aquellos que lo hagan a dosis de 280 mg/m^2 .

- En el caso de que un paciente en tratamiento con dosis de 250 mg/m^2 requiera una nueva reducción de dosis, se interrumpirá el tratamiento y saldrá del estudio.

- En el periodo basal no debe administrarse el tratamiento si $\text{RAN} < 1.500/\text{mm}^3$ o la cifra de plaquetas es $< 100.000/\text{mm}^3$. Cuando se ha iniciado el tratamiento, para los ciclos posteriores no debe administrarse el fármaco en el D1 si $\text{RAN} < 1.500/\text{mm}^3$ o la cifra de plaquetas es $< 75.000/\text{mm}^3$ y se retrasará hasta la recuperación; en el caso de una toxicidad orgánica, distinta de astenia, de grado ≥ 2 debe retrasarse el tratamiento hasta recuperar un grado ≤ 1 o el estado inicial. Si no se ha producido recuperación antes de 2 semanas, debe suspenderse el tratamiento.

Toxicidades hematológicas que requieren el uso de filgastrim como profilaxis secundaria:

- Neutropenia grado 4 > 7 días
- Neutropenia febril

***Toxicidades hematológicas importantes que requieren reducción de la dosis:**

- Neutropenia grado 4 > 7 días no subsidiaria de tto con filgastrim.
- Neutropenia febril no subsidiaria de tratamiento con filgastrim.
- Trombocitopenia de grado 3 (plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$ y $< 50 \times 10^9/l$) con hemorragias
- Trombocitopenia de grado 4 (plaquetas $< 25 \times 10^9/l$).

Toxicidades no hematológicas importantes que requieren reducción

| | |
|---|--|
| | <p>de la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mucositis o estreñimiento de grado 2 \geq 5 días o de grado \geq 3 de cualquier duración. - Cualquier otra toxicidad de grado \geq 3 relacionada con el fármaco del estudio, excepto vómitos, náuseas o astenia de grado 3 tratados inadecuadamente o sin medicación previa. <p>Los ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal se especifican en el apartado 5.5.3.3</p> |
| <p><u>Duración del tratamiento</u></p> | <p>Los pacientes incluidos en la rama A (tratamiento) recibirán al menos 1 ciclo y continuarán el tratamiento hasta progresión documentada de la enfermedad, toxicidad inaceptable, rechazo del paciente o decisión del investigador.</p> |
| <p><u>Tratamiento concomitante</u></p> | <p>Se recomienda añadir laxantes y adoptar medidas dietéticas al tratamiento del estudio, comenzando el día de inicio de la administración de vinflunina (día 1) hasta el día 5:</p> <p>A/ Laxantes*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Predominantemente emoliente fecal: lactulosa, polietilenglicol, docusato sódico, leche de magnesio o aceite mineral (parafina) ○ O Predominantemente estimulante: derivados del sen o bisacodilo. <p>* Las dosis de los laxantes quedan a criterio del investigador.</p> <p>B/ Medidas dietéticas, ingestión adecuada de líquido y fibra en la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidratación oral: al menos 1,5 litros de agua diarios, ○ Suplementos farmacéuticos de fibra. <p>Se recomienda la profilaxis antiemética estándar desde el primer ciclo antes de cada administración del tratamiento dando una dosis oral única de dexametasona 8 mg o dosis equivalente de metilprednisolona justo antes de la infusión. Las medidas profilácticas pueden adaptarse a las prácticas del centro.</p> <p>Factores de crecimiento hematopoyético: no está permitido el uso profiláctico primario concomitante de factores estimulantes de colonias, pero sí la profilaxis secundaria en los ciclos siguientes, para pacientes que experimentan neutropenia febril, neutropenia grado 4 asintomática que dura más de 7 días o infección neutropénica.</p> <p>En los casos en que el investigador sospeche riesgo de neutropenia significativa desde el primer ciclo, por ejemplo pacientes que precisaron soporte con G-CSF en el tratamiento previo al estudio con cisplatino y gemcitabina, se recomienda monitorizar el hemograma según práctica del centro y aplicar las recomendaciones sobre uso profiláctico de factores del presente protocolo. Se permite el uso de antibioterapia profiláctica según política asistencial del centro.</p> <p>No se permitirá durante todo el estudio ni otro fármaco en investigación, ni otro fármaco antineoplásico, ni cualquier medicación que pueda estar contraindicada o que deba ser evitada cuando se administra concomitantemente con el fármaco en estudio..</p> |

| | |
|--|---|
| <p><u>Criterios de evaluación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la eficacia - Evaluación de la seguridad - Evaluación farmacogenómica | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Variables de la eficacia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Se determinarán mediante los criterios RECIST (versión 1.1) del modo siguiente: evaluación de las lesiones (medibles y no medibles) en el periodo basal y cada 9 semanas. - Los investigadores evaluarán la progresión y la respuesta tumoral en todos los pacientes aleatorizados. - Se evaluará la duración de la respuesta y la duración del control de la enfermedad y la respuesta en todos los pacientes que responden y con control de la enfermedad, respectivamente. - Se evaluará la supervivencia libre de progresión con evaluaciones cada 9 semanas y, posteriormente, la supervivencia global con evaluaciones cada 3 meses. • <u>Variables de seguridad:</u> exploración física y constantes vitales, estado funcional, hemograma, bioquímica sérica, seguridad clínica, acontecimientos adversos usando los Criterios Comunes de Toxicidad NCI (versión 4.0). • <u>Estudio farmacogenómico:</u> Se realizarán 2 extracciones de sangre a cada paciente (en ambos brazos de tratamiento), una en la fecha de aleatorización y la otra en el momento de la progresión tumoral. Asimismo siempre que sea posible se recogerán muestras de tejido tumoral parafinadas obtenidas en la resección transuretral, en la pieza de cistectomía o mediante biopsia de lesión metastásica. Se realizarán determinaciones genéticas de marcadores relacionados con las vías de reparación del ADN y con la actividad de agentes antimicrotúbulo. Los marcadores que se analizarán serán expresión de BRCA1, RAP80 y AEG-1 (astrocyte elevated gene-1) así como la metilación de DAB2IP (DOC-2/DAB2 interactive protein). |
| <p><u>Métodos estadísticos</u></p> | <p>El estudio está diseñado para evaluar la mediana de supervivencia libre de progresión.</p> <p>En el estudio en fase III de registro para vinflunina (Javlor®) se analizó el subgrupo que había presentado estabilización de la enfermedad o respuesta tras el tratamiento en primera línea con gemcitabina-cisplatino (n = 115). En base a este subgrupo, la SLP esperada para un tratamiento de mantenimiento es de 4,7 meses.</p> <p>El cálculo del tamaño de la muestra se basa en los siguientes supuestos clínicos: consideramos una mediana de SLP inaceptable para la rama experimental de 4 meses (p_0) y una bastante aceptable de 6,5(p_1). Con un tiempo de reclutamiento de 12 meses y un seguimiento mínimo de 12 meses, con un error tipo I de 0.05 (α, test de una cola), y con un error tipo II de 0.1 (β), encontramos que el tamaño de muestra es de 39 pacientes evaluables por rama.</p> <p>Esta cifra aumentará un 10% por las posibles pérdidas de pacientes evaluables. La cifra final es de 43 por rama. En total se necesita incluir 86 pacientes.</p> <p>Análisis estadístico del objetivo principal: para evaluar la eficacia del tratamiento experimental, tras un seguimiento mínimo de 12 meses después del final del reclutamiento, utilizaremos la prueba de hipótesis que considera estudio positivo si la mediana de SLP es mayor de 5,29 meses y negativo si pasa lo contrario.</p> <p>Para ser incluidos en la población evaluable para valorar la eficacia, los pacientes deben ser elegibles, evaluables y tratados en la rama a la que han sido asignados aleatoriamente. Todas las lesiones basales deben haberse evaluado al menos una vez después del tercer ciclo (9</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>semanas), con el mismo método de medición que en el periodo basal, de acuerdo con la práctica asistencial del centro. En los casos en que se sospeche progresión de la enfermedad o se considere clínicamente indicado, la evaluación de la enfermedad podrá realizarse antes de las 9 semanas establecidas, siguiendo la política asistencial del centro.</p> <p>Los pacientes incluidos en la rama de observación serán seguidos con exámenes radiológicos cada 9 semanas, siguiendo la práctica habitual asistencial.</p> <p>Las respuestas globales también se expresarán con sus intervalos de confianza.</p> <p>El análisis de la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta, la duración del control de la enfermedad, del tiempo hasta la respuesta y la supervivencia global se realizarán con el método de Kaplan-Meier.</p> <p>En todos los pacientes tratados se realizarán análisis de seguridad. Para clasificar las toxicidades se usará la versión 4.0 de NCI-CTC. Los análisis de grado máximo se realizarán por ciclo y por paciente.</p> <p>Análisis intermedio de seguridad: Se realizará un análisis intermedio de seguridad cuando los primeros 12 pacientes de la rama experimental hayan recibido un mínimo de dos ciclos de tratamiento, a menos que se documente progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente.</p> <p>El cálculo de tamaño muestral para este objetivo no está basado en ningún test estadístico debido a que es una valoración meramente descriptiva de seguridad que servirá para verificar que el tratamiento experimental es seguro para seguir tratando pacientes.</p> <p>El análisis de los datos se efectuará mediante tablas descriptivas por paciente y por ciclos separadas por rama de tratamiento. Para las comparaciones de estas variables cualitativas utilizaremos la prueba Chi-cuadrado o la prueba Exacta de Fisher, dependiendo el caso. Las comparaciones se realizarán mediante test a dos colas y con nivel de significación del 5%.</p> |
| <p><u>Seguimiento</u></p> | <p>El periodo de seguimiento es el tiempo transcurrido desde 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio en los casos incluidos en el brazo A hasta la muerte.</p> <p>En el brazo de B (observación) se considerará seguimiento el tiempo transcurrido desde la inclusión en el ensayo hasta la muerte.</p> <p>En ambos casos los datos sobre la supervivencia se recogerán aproximadamente cada 9 semanas hasta la progresión de la enfermedad y después cada 3 meses hasta la muerte o decisión de finalización del estudio.</p> |

Tabla 1: Esquema del estudio

| Evaluaciones requeridas | | Periodo de selección | Periodo de tratamiento | | Fin del estudio | Seguimiento | |
|---|-------------|----------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | Ciclo programado = 21 días | | | Cada 9 sem. ≤ PE | Cada 3 meses > PE |
| | | D-28 a D-1 | D1 de cada ciclo | Cada 9 semanas | D30 después de la última infusión | | |
| Programación | | | | | | | |
| Consentimiento informado firmado (antes de cualquier procedimiento específico del estudio) | | X | | | | | |
| Datos demográficos/Antecedentes | | X | | | | | |
| Antecedentes tumorales | | X | | | | | |
| Documentación de Dx histológico | | X | | | | | |
| Prueba del embarazo en suero u orina | | X ¹ | | | | | |
| Aclaramiento de la creatinina calculado | | X ^{2,5} | X ⁵ | | | | |
| Exploración física: peso/SC/PA Constantes vitales / Estado funcional ECOG | | X ² | X | | X | X | |
| Elegibilidad/Aleatorización | | X | | | | | |
| Tratamiento | | | | | | | |
| RAMA A | Vinflunina | | X | | | | |
| RAMA B | Observación | | | | | | |
| Seguridad | | | | | | | |
| ECG (si está indicado) | | X | | | | | |
| Hematología (hemograma completo) | | X ⁵ | X ⁵ | | X ⁷ | | |
| Perfil bioquímico con Cl _{Cr} calculado | | X ^{2,5} | X ⁵ | | X ⁷ | | |
| Medicaciones concomitantes | | X | X | | X ⁷ | X ⁶ | X ⁶ |
| Signos y síntomas /Acontecimientos adversos | | X | X | | X ⁷ | X ¹² | X ¹² |
| Eficacia⁸ | | | | | | | |
| TAC o RM (tórax, abdominal, pelvis, cerebro si está indicado) ⁹ | | X | | X | | X ¹¹ | |
| Evaluación clínica del tumor | | X | | X | X | X ¹¹ | |
| Gammagrafía ósea ^{9, 10} | | X | | X ¹⁰ | | X ¹⁰ | |
| Rx simple, TAC o RM de las localizaciones con hipercaptación gammagráfica cuyo origen maligno sea dudoso ^{9,4} | | X | | | | X ^{4,11} | |
| Datos sobre la supervivencia | | | | | | X ³ | X ³ |
| Otras técnicas por imagen ⁹ | | X | | X | X | X ^{4,11} | |
| Farmacogenómica | | | | | | | |
| Muestra de sangre periférica | | X ¹³ | | | | X ¹⁵ | |
| Muestra de tejido parafinado | | X ¹⁴ | | | | | |

¹ 72 horas antes del registro, si procede

² Máximo dentro de los 7 días previos a la primera administración del fármaco del estudio; la SC solo debe realizarse al iniciar el estudio y después solo si es necesario

³ Cada 9 semanas hasta progresión de la enfermedad (PE) y después cada 3 meses después de la progresión hasta la fuerte o finalización del estudio

⁴ Si es necesario, según práctica clínica habitual, se realizarán radiografías o TAC óseos (ventana ósea) o RM de los puntos de lesión ósea más importantes observados en la gammagrafía ósea y en los lugares sintomáticos

⁵ La recogida de muestras hematológicas deben realizarse en las 24 h previas a cada administración del fármaco del estudio y antes de 48 h como máximo para los análisis bioquímicos, excepto para la determinación basal de la bioquímica que puede realizarse antes de 7 días (el valor del aclaramiento de la creatinina deberá ser consignado en el formulario de aleatorización para determinar la dosis inicial)

⁶ Pautas principales de tratamiento, en su caso fármacos antineoplásicos.

⁷ En los 30 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio

⁸ La prueba más adecuada a realizar para el estudio y seguimiento de las localizaciones tumorales (TAC o RM) será decisión del investigador, siguiendo la práctica habitual del centro.

⁹ Durante todo el estudio deben utilizarse los mismos métodos de evaluación usados en la selección con el fin de garantizar la comparabilidad. Son aceptables las evaluaciones basales realizadas hasta máximo 28 días antes de la aleatorización.

¹⁰ Son necesarias gammagrafías óseas en el periodo basal solo de los pacientes con metástasis óseas conocidas o sospecha de las mismas. Repetir en los siguientes casos:

- En los pacientes con lesiones óseas al inicio del estudio: para documentar una respuesta completa global
- En todos los pacientes: en caso de sospecha de progresión de las lesiones óseas por episodios relacionados con los huesos como: aumento de la intensidad del dolor o consumo de analgésicos o concentraciones de fosfatasa alcalina o de calcio; o nuevos síntomas de dolor óseo patológico que precisan otro tratamiento paliativo, o compresión de la médula espinal o fractura ósea patológica

¹¹ Cada 9 semanas hasta progresión (PE)

¹² Solo si están relacionados con el tratamiento en estudio

¹³ En la fecha de aleatorización.

¹⁴ En caso de que se disponga.

¹⁵ En el momento en que se objetive progresión o fin del estudio.

Observaciones: El aclaramiento de la creatinina se calculará mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

**FORMULARIO DE APROBACIÓN
PROTOCOLO SOGUG2011/02
Protocolo versión final de fecha
17 de junio de 2011**

Representante(s) del promotor

- Dr. Daniel Castellano

Fecha:

Firma:

Investigadores coordinadores del estudio:

- Dr. Jesús García-Donas

Fecha:

Firma:

- Dr. Albert Font

Fecha:

Firma:

- Dr. Joaquim Bellmunt

Fecha:

Firma:

**FORMULARIO DE FIRMAS DEL
INVESTIGADOR
PROTOCOLO SOGUG2011/02
Protocolo versión final de fecha
17 de junio de 2011**

Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan beneficio clínico de la primera línea con la combinación cisplatino más gemcitabina

| | |
|-----------------|-------|
| HOSPITAL | _____ |
|-----------------|-------|

Al firmar el presente documento, yo, el Dr. _____ confirmo que acepto:

- llevar a cabo el ensayo descrito en el protocolo del estudio de código SOGUG2011/02, versión 2 de fecha 17 de junio de 2011 de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, la legislación vigente y el protocolo acordado por el promotor y que ha recibido la aprobación / opinión favorable del Comité Ético;
- documentar la delegación de obligaciones importantes relacionadas con el estudio y notificar al promotor los cambios del personal del centro involucrado en el estudio;
- cumplir los procedimientos para la recogida de datos y su notificación;
- permitir la monitorización y la realización de auditorías e inspecciones;
- conservar la documentación fundamental relativa al ensayo hasta que el promotor informe de que estos documentos no van a ser necesarios.

Además, mediante el presente documento confirmo que tendré y utilizaré los recursos, personal e instalaciones adecuados disponibles para la realización de este ensayo.

Fecha:

Firma:

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| SINOPSIS DEL ESTUDIO..... | 3 |
| LISTADO DE ABREVIATURAS..... | 20 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 21 |
| 1.1. ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTOS DISPONIBLES... | 21 |
| 1.2. ANTECEDENTES DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO..... | 23 |
| 1.2.1. Vinflunina..... | 23 |
| 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO..... | 30 |
| 3. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 30 |
| 4. POBLACIÓN EN ESTUDIO..... | 32 |
| 4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 33 |
| 4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 34 |
| 4.3. NÚMERO DE PACIENTES..... | 36 |
| 5. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO..... | 36 |
| 5.1. PLAN DEL TRATAMIENTO Y DOSIS..... | 36 |
| 5.1.1. Grupo A: vinflunina..... | 36 |
| 5.1.2. Grupo B: Tratamiento de soporte..... | 37 |
| 5.2. ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO EN EL GRUPO A..... | 37 |
| 5.2.1. Profilaxis antiemética y con laxantes..... | 37 |
| 5.2.2. Administración de vinflunina..... | 38 |
| 5.3. ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO..... | 39 |
| 5.4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO..... | 39 |
| 5.5. CRITERIOS PARA MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO..... | 40 |
| 5.5.1. Consideraciones generales..... | 40 |
| 5.5.2. Retrasos en las dosis y condiciones de administración..... | 41 |
| 5.5.3. Modificaciones en el tratamiento, Grupo A: vinflunina..... | 42 |
| 5.5.3.1. Retrasos y ajustes de dosis dentro de un ciclo en el Grupo A (vinflunina)..... | 42 |
| 5.5.3.2. Reducciones de dosis en los ciclos subsiguientes, Grupo A (vinflunina)..... | 43 |
| 5.5.3.3. Caso especial de nefrotoxicidad..... | 43 |
| 6. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES..... | 44 |
| 6.1. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES PROHIBIDOS Y NO RECOMENDADOS..... | 44 |
| 6.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO AUTORIZADO..... | 44 |
| 6.3. TRATAMIENTO RECOMENDADO EN CASO DE EXTRAVASACIÓN..... | 45 |
| 6.4. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES RECOMENDADOS..... | 45 |
| 6.5. PERIODO DE EXCLUSIÓN DESPUÉS DEL ESTUDIO..... | 45 |
| 7. PLAN DEL ESTUDIO..... | 46 |
| 7.1. PERIODO DE SELECCIÓN..... | 46 |
| 7.2. ASIGNACIÓN DE CÓDIGO DE PACIENTE E INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO..... | 47 |
| 7.3. EVALUACIÓN DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO..... | 47 |
| 7.4. EVALUACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO..... | 48 |
| 7.5. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO..... | 48 |
| 7.6. VALORACIÓN DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO..... | 50 |
| 7.7. PERIODO DEL ESTUDIO..... | 50 |
| 7.8. FIN DEL ESTUDIO..... | 50 |
| 8. DETERMINACIONES Y EVALUACIONES..... | 50 |
| 8.1. VALORACIÓN DE LA EFICACIA..... | 50 |
| 8.1.1. Supervivencia libre de progresión..... | 50 |
| 8.1.2. Evaluación de la respuesta tumoral..... | 50 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 8.1.2.1. | Criterios de evaluación..... | 52 |
| 8.1.3. | Evaluación farmacogenómica..... | 54 |
| 8.1.4. | Envío de muestras para el análisis traslacional farmacogenómico..... | 56 |
| 8.2. | CUMPLIMIENTO..... | 57 |
| 9. | ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES | 57 |
| 9.1. | ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA)..... | 57 |
| 9.1.1. | Definición..... | 57 |
| 9.1.2. | Graduación de los acontecimientos adversos..... | 58 |
| 9.1.3. | Notificación de acontecimientos adversos..... | 58 |
| 9.2. | REACCIÓN ADVERSA (RA)..... | 58 |
| 9.2.1. | Definición..... | 58 |
| 9.3. | ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG) Y REACCIÓN ADVERSA GRAVE (RAG)..... | 59 |
| 9.3.1. | Definición de AAG Y RAG..... | 59 |
| 9.3.2. | Notificación de AAG..... | 60 |
| 9.3.3. | Seguimiento de los AAG..... | 60 |
| 9.3.4. | AAG posteriores al estudio..... | 61 |
| 9.3.5. | Responsabilidades del promotor a efectos de informes de seguridad..... | 61 |
| 9.4. | NOTIFICACIÓN DE SOBREDOSIS AL PROMOTOR..... | 61 |
| 9.5. | NOTIFICACIÓN DE EMBARAZO AL PROMOTOR..... | 61 |
| 10. | FARMACIA CLÍNICA | 62 |
| 10.1. | INFORMACIÓN FARMACÉUTICA..... | 62 |
| 10.1.1. | Información farmacéutica de vinflunina..... | 62 |
| | Suministro de fármacos..... | 62 |
| 10.1.2. | Conservación..... | 63 |
| 10.1.3. | Utilización de los envases..... | 63 |
| 10.1.4. | Etiquetado del fármaco en estudio..... | 63 |
| 10.2. | CONTABILIDAD Y DISPENSACIÓN DEL FÁRMACO EN EL CENTRO..... | 63 |
| 10.3. | RETIRADA DE LOS FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN..... | 64 |
| 10.4. | FÁRMACO NO UTILIZADO Y DESTRUCCIÓN..... | 64 |
| 11. | ANÁLISIS DE DATOS | 64 |
| 11.1. | TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 64 |
| 11.2. | VIOLACIONES DEL PROTOCOLO..... | 65 |
| 11.3. | POBLACIÓN ANALIZADA..... | 65 |
| 11.3.1. | Población por intención de tratar (ITT)..... | 65 |
| 11.3.2. | Población elegible..... | 65 |
| 11.3.3. | Población evaluable con respecto a la respuesta..... | 65 |
| 11.3.4. | Población evaluable con respecto a la seguridad..... | 65 |
| 11.4. | DEFINICIONES..... | 66 |
| 11.5. | MÉTODOS ESTADÍSTICOS CLÍNICOS..... | 68 |
| 11.5.1. | Análisis de la eficacia..... | 68 |
| 11.5.2. | Análisis de la seguridad..... | 68 |
| 11.5.3. | Análisis de variables secundarias:..... | 68 |
| 12. | MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS | 69 |
| 12.1. | RECOGIDA DE DATOS..... | 69 |
| 12.1.1. | CRD..... | 69 |
| 12.1.2. | Documentos fuente..... | 70 |
| 12.2. | MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO..... | 70 |
| 13. | GESTIÓN DE DATOS | 71 |
| 13.1. | INTRODUCCIÓN DE DATOS..... | 71 |

| | |
|---|-----------|
| 13.2. REVISIÓN DE DATOS..... | 72 |
| 13.3. BLOQUEO DE DATOS..... | 72 |
| 14. CONSIDERACIONES ÉTICAS GENERALES..... | 72 |
| 14.1. CONDICIONES ÉTICAS..... | 72 |
| 14.2. COMITÉ ÉTICO Y DISPOSICIONES LEGALES..... | 72 |
| 14.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE, FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO..... | 72 |
| 14.3.1. Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento..... | 72 |
| 14.4. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES..... | 73 |
| 14.5. PÓLIZA DE SEGURO..... | 74 |
| 15. PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS..... | 74 |
| 15.1. ENMIENDA AL PROTOCOLO..... | 74 |
| 15.2. DOCUMENTOS FUENTE, ALMACENAMIENTO DE LOS ARCHIVOS DEL INVESTIGADOR..... | 74 |
| 15.3. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO..... | 75 |
| 15.3.1. Finalización del estudio..... | 75 |
| 15.3.2. Finalización anticipada del estudio..... | 75 |
| 15.3.2.1. Finalización anticipada del estudio decidida por el promotor..... | 75 |
| 15.3.2.2. Finalización anticipada del estudio decidida por las Autoridades Competentes | 75 |
| 15.4. AUDITORÍA..... | 75 |
| 15.5. INSPECCIÓN..... | 76 |
| 15.6. CONFIDENCIALIDAD..... | 76 |
| 15.7. INFORME DEL ENSAYO CLÍNICO..... | 76 |
| 15.8. COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO..... | 76 |
| 15.9. PUBLICACIÓN..... | 76 |
| 16. FINANCIACIÓN DEL PROYECTO..... | 78 |
| 16.1. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN..... | 78 |
| 16.2. FINANCIACIÓN GENERAL DEL PROYECTO..... | 78 |
| 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 79 |

APÉNDICES

Apéndice 1: Declaración de Helsinki de la World Medical Association.

Apéndice 2: Escala del estado funcional.

Apéndice 3: Sistema de estadificación.

Apéndice 4: Etiquetado de los fármacos.

Apéndice 5: Inductores o inhibidores de CYP3A4.

LISTADO DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------------|---|
| AA | Acontecimiento adverso |
| AAG | Acontecimiento adverso grave |
| AIC | Asistente de investigación clínica |
| ALT (SGPT) | Alanina aminotransferasa |
| AST (SGOT) | Aspartato aminotransferasa |
| BPC | Buena práctica clínica |
| CCTU | Cáncer de células de transición del urotelio |
| CEIC | Comité ético de investigación clínica |
| Cl _{Cr} | Aclaramiento de la creatinina |
| CRD | Cuaderno de recogida de datos |
| DVFL | 4-O-desacetilvinflunina |
| ECG | Electrocardiograma |
| EE | Enfermedad estable |
| IC | Intervalo de confianza |
| ICH | Conferencia Internacional sobre Armonización |
| i.v. | Intravenoso/a |
| ITT | Intención de tratar |
| LSN | Límite superior de normalidad |
| MedDRA | Diccionario Médico Terminológico para Actividades Regulatoras |
| N | Número |
| NCI - CTC Instituto | <i>National Cancer Institute's Common toxicity criteria</i> (Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional contra el Cáncer) |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PE | Progresión de la enfermedad |
| PS | Estado funcional |
| RA | Reacción adversa |
| RAG | Reacción adversa grave |
| RAGI | Reacción adversa grave e inesperada |
| RAN | Recuento absoluto de neutrófilos |
| RC | Respuesta completa |
| RG | Respuesta global |
| RECIST | Criterios de Evaluación de la Remisión en Tumores Sólidos |
| RM | Imagen por resonancia magnética |
| RP | Respuesta parcial |
| SC | Superficie corporal |
| SLP | Supervivencia libre de progresión |
| TAC | Tomografía axial computerizada |
| VFL | Vinflunina |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTOS DISPONIBLES

El cáncer de células de transición del urotelio (CCTU) es el tipo histológico de cáncer más frecuente que se desarrolla en los órganos urinarios. La vejiga es la principal localización de este cáncer, representando aproximadamente el 90% de todos los CCTU. Otras localizaciones son la pelvis renal, el uréter y la uretra. A nivel mundial, el cáncer vesical es la 9ª forma más frecuente de cáncer, suponiendo el 3,2% de todos los tumores. En 2002 se estimó un número de 356.600 nuevos casos al año con 145.000 muertes anuales.^{1, 2}

La cistectomía radical es el tratamiento recomendado en la mayoría de los casos de cáncer de vejiga no metastásico infiltrante. En algunos centros se prefiere la radiación externa, reservando la cistectomía para la recurrencia local o persistencia de la enfermedad. A pesar del tratamiento de referencia, hasta el 30%-40% de los pacientes desarrollarán metástasis a distancia. Por otro lado aproximadamente en el 15% de los pacientes se detectarán metástasis regionales o a distancia al diagnóstico. El CCTU metastásico representa una enfermedad mortal con una mediana de supervivencia que rara vez excede de los 3-6 meses si no se trata. Aunque el cáncer de células de transición del urotelio se considera un tumor quimiosensible, los tratamientos citotóxicos solo mejoran modestamente la supervivencia, y la enfermedad metastásica permanece esencialmente incurable, siendo muy pocos pacientes los que logran un control de la enfermedad a largo plazo. Tanto el estado funcional (PS) como la implicación visceral son factores pronósticos de la supervivencia global después del tratamiento de primera línea de pacientes con CCTU metastásico.

En el CCTU avanzado o metastásico, el tratamiento de referencia es una pauta de quimioterapia con cisplatino como primera línea, tanto M-VAC (HD M-VAC) como gemcitabina-cisplatino³. La respuesta con estas pautas alcanzan el 46%-49% (pacientes evaluables), el control de la enfermedad puede sobrepasar el 70% y el tratamiento proporciona una mediana de supervivencia de 13 a 15 meses⁴.

Con intención de mejorar estos pobres resultados se han seguido dos vías principales en primera línea:

1-Incorporar nuevas drogas a las combinaciones estándar.

2-Reemplazar el cisplatino por fármacos menos tóxicos que faciliten la adhesión al tratamiento,.

En el primer caso algunos estudios han demostrado mejoras en el porcentaje de respuesta y, en ocasiones, incluso de la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia global. Además, como era esperable, estos esquemas fueron más tóxicos.⁵ Un buen ejemplo lo constituye el triplete con paclitaxel, el fármaco mejor estudiado en este contexto. En un reciente ensayo clínico randomizado fase III, la combinación cisplatino-gemcitabina-paclitaxel obtuvo un porcentaje de respuestas objetivas del 57%, significativamente superior al 46% del doblete cisplatino-gemcitabina

($p=0.02$). Sin embargo no se demostraron diferencias ni en la supervivencia libre de progresión (8 meses), ni en la supervivencia global (15 meses).⁶

En cuanto a la sustitución del cisplatino, los resultados son consistentemente inferiores a la combinación estándar, por lo que solo se plantea en casos de insuficiencia renal importante, comorbilidad severa u otra contraindicación para el cisplatino.^{7,8}

En segunda línea se han empleado diversos fármacos sin resistencia cruzada, en un intento por controlar la enfermedad en progresión. Así, se han ensayado múltiples tratamientos (paclitaxel⁹, ifosfamida¹⁰, pemetrexed¹¹, oxaliplatino¹², adriamicina pegilada¹³, trastuzumab¹⁴) que han obtenido resultados dispares procedentes de pequeños ensayos fase II, por lo que no podemos extraer conclusiones sobre su impacto en la supervivencia global.

No ha sido hasta fechas recientes cuando un nuevo agente microtúbulo, la vinflunina, ha conseguido demostrar un beneficio en términos de supervivencia tras fallo a una primera línea con cisplatino. Descrito con detalle en el siguiente apartado, en este caso los datos sí proceden de un estudio fase III randomizado, habiendo dado lugar a su aprobación por la agencia europea del medicamento (EMA) para esta indicación.

Una de las principales características del fármaco, aparte de su eficacia, es la ausencia de toxicidades acumulativas en especial neurotoxicidad, lo que le diferencia de otras alternativas empleadas clásicamente en cáncer de vejiga, fundamentalmente los taxanos.

Estas cualidades convierten a la vinflunina en una candidata ideal para ser utilizada como terapia de mantenimiento en aquellos pacientes que obtienen beneficio del tratamiento de primera línea estándar con cisplatino y gemcitabina. Así podrían plantearse terapias prolongadas que retrasasen la progresión de la enfermedad, mejorando de forma secundaria los resultados en supervivencia global.

Este enfoque, tratamiento precoz de mantenimiento de respuesta, está siendo objeto de intenso estudio en otras patologías como el cáncer no microcítico de pulmón, habiéndose comunicado resultados prometedores.^{15,16} Las ventajas teóricas son evidentes, dado que permite que un número mayor de pacientes reciban todos los fármacos que han demostrado actividad en el cáncer del tracto urinario antes de que este desarrolle mecanismos de resistencia.

Además, al no esperar a la progresión sintomática o radiológica, el enfermo mantendría mejores condiciones físicas disminuyendo los efectos adversos y pudiendo alcanzar dosis óptimas del fármaco.

Proponemos por tanto realizar un ensayo clínico prospectivo randomizado fase II, que comparará el tratamiento de mantenimiento de respuesta/enfermedad estable alcanzado con la combinación estándar en primera línea en el CCTU avanzado, cisplatino y gemcitabina.

El esquema a estudiar consiste en vinflunina en monoterapia administrada a las dosis recomendadas en ficha técnica. El diseño permitirá evaluar la eficacia y seguridad de dicha aproximación, habiéndose previsto un brazo control de vigilancia hasta la progresión, tal y como se hace de forma rutinaria en la práctica clínica. Aunque el tamaño muestral no permite comparaciones directas entre ambos brazos con suficiente potencia estadística, disponer de una rama de referencia se considera la mejor manera de obtener suficiente información para diseñar en el futuro un segundo estudio, esta vez de fase III, que confirme los resultados obtenidos, y permita su incorporación a la práctica clínica.

1.2. ANTECEDENTES DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO

1.2.1. Vinflunina

En este apartado se presenta solo la información importante para el diseño de este protocolo. La información completa figura con mayor detalle en el manual del investigador¹⁷.

Química, farmacología y datos preclínicos

La vinflunina (VFL) es un nuevo inhibidor bifluorado de los microtúbulos obtenido semisintéticamente con un enfoque químico original, el medio superácido. Los microtúbulos son una importante diana quimioterapéutica, debido al papel crucial que desempeñan durante la mitosis, particularmente de las células cancerosas en división rápida. Los inhibidores de los microtúbulos (MTI), como los alcaloides de la vinca, los taxanos y las epotilonas, han sido evaluados frente a muchos tipos de tumores en el ámbito clínico^{19,20}. Los microtúbulos están implicados en el mantenimiento de la forma celular, movilidad, adhesión e integridad intracelular, además de intervenir en la formación del huso mitótico durante la proliferación. La vinflunina se une a la tubulina en o cerca de los puntos de unión de la vinca inhibiendo su polimerización en los microtúbulos, lo que causa la supresión del recambio rotatorio ("treadmilling"), la rotura de la dinámica de los microtúbulos, detención de la mitosis y apoptosis. La vinflunina inhibe el ensamblaje de la tubulina alterando la dinámica de los microtúbulos y los husos mitóticos sin afectar a los microtúbulos ensamblados. La vinflunina muestra una afinidad global más débil por la tubulina y una interacción fácilmente reversible con la tubulina^{21,22}. Esta característica no se consideró perjudicial para el fármaco, puesto que había demostrado que la fortaleza de la unión de los alcaloides de la vinca no guardaba relación necesariamente con la eficacia antitumoral²³. Estos datos concordaban con la hipótesis de que era posible que la vinflunina ocasionara una reducción de la neurotoxicidad relacionada con vincristina, vinblastina y vinorelbina²⁴ y los datos farmacológicos sobre seguridad *in vitro* confirmaron esta hipótesis. Este potencial menos neurotóxico representa otra importante diferencia en comparación con los alcaloides de la vinca

clásicos o con otros inhibidores de microtúbulos, como los taxanos, o nuevas epotilonas, como ixabepilona.

En estudios preclínicos, la vinflunina se identificó por una marcada actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo* en un amplio grupo de modelos tumorales experimentales (murinos y xenoinjertos de tumores humanos) en cuanto a la prolongación de la supervivencia y la inhibición del crecimiento tumoral, incluida una reducción dependiente de la dosis de la incidencia tumoral y un importante incremento de la supervivencia en un modelo ortotópico de cáncer vesical murino y algunos modelos refractarios al fármaco como el modelo de melanoma B16 murino y xenoinjertos tumorales JLN3/VelcadeR (mieloma múltiple resistente). Comparados con diversos alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), la vinflunina mostró el nivel más alto de actividad.

Además, aunque la resistencia al fármaco mediada por Pgp es un modo de resistencia común de los MTI, la resistencia a la vinflunina requiere un mayor número de pasajes a células leucémicas P388 murinas que la vinorelbina. La vinflunina es un sustrato de Pgp, sin embargo no es un inductor potente de la resistencia al fármaco mediada por Pgp comparada con la de otros alcaloides de la vinca y la sobreexpresión de MDR1 parece estar mínimamente implicada en la resistencia a la vinflunina, comparada con la vinorelbina o la vincristina en diversas células tumorales MDR humanas¹⁷.

Combinaciones *in vitro*: combinación con cisplatino, mitomicina C, doxorubicina o 5-fluorouracilo mostraron una citotoxicidad sinérgica tanto en líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico humano A549 como en células leucémicas CCRF-CEM. En las mismas líneas celulares la asociación con la camptotecina presenta una modesta citotoxicidad sinérgica, mientras que con etopósido, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina solo se observaron efectos aditivos.

Combinaciones *in vivo*: en el modelo de leucemia P388 injertada i.v. se observó una actividad notablemente más elevada que con los fármacos en monoterapia, con mitomicina C (intervalo de vida aumentado en 2,1 veces) y cisplatino (intervalo de vida aumentado en 3,4 veces); en el tumor de colon MAC29, la combinación con cisplatino fue estadísticamente superior ($p < 0,01$) comparado con cualquier otros fármaco en monoterapia.

Farmacocinética (metabolismo, eliminación, interacciones entre medicamentos)

Después de su administración i.v. a pacientes, la vinflunina se elimina según una eliminación multiexponencial con una disminución rápida de las concentraciones sanguíneas durante la primera hora. La semivida terminal es de aproximadamente 40 horas. El volumen de distribución es amplio, de 1.100 a 4.400 litros (aproximadamente de 19 a 59 l/kg), lo que indica una importante distribución y absorción en los tejidos. La unión de la vinflunina a los glóbulos sanguíneos es moderada y a las plaquetas es insignificante. La unión de VFL a las proteínas del suero humanas es moderada y no

hubo unión a la α_1 -glucoproteína. Todos los metabolitos identificados son formados por la isoenzima del citocromo CYP3A4, excepto en el caso de la 4-O-desacetilvinflunina (DVFL), el principal y único metabolito activo en sangre, que es formado por múltiples esterasas. No se observaron ni glucuroconjugados ni sulfuroconjugados.

Los principales parámetros farmacocinéticos son:

- Aclaramiento total: 40 l/h (aproximadamente 0 l/h/kg)
- $T_{1/2z}$ de la vinflunina: 40 h
- $T_{1/2z}$ de DVFL: 120 h (5 días).

Tras la administración de vinflunina radiomarcada en pacientes, el 75% de la radioactividad se recupera en dos semanas, dos tercios en las heces y un tercio en la orina. La farmacocinética de la vinflunina no resulta afectada por la insuficiencia hepática.

La eliminación renal es aproximadamente el 18 % de la eliminación total, que puede reducirse por la insuficiencia renal. Está en marcha un estudio de fase I farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal. Un análisis intermedio de 13 pacientes con insuficiencia moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 60 \text{ ml/min}$) y 9 pacientes con insuficiencia grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{Cr}} < 40 \text{ ml/min}$) indicó una menor eliminación tanto de vinflunina como de DVFL al reducirse el aclaramiento de la creatinina. Esto se confirmó posteriormente en el análisis farmacocinético de la población (56 pacientes con Cl_{Cr} entre 20 ml/min y 60 ml/min). Como fármaco en monoterapia se recomiendan ajustes de las dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave²⁶.

No se observaron interacciones con la administración a pacientes en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina, doxorubicina o gemcitabina aunque se observó una interacción farmacocinética entre la vinflunina y la doxorubicina pegilada/liposómica y se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel (sustratos CYP3A4) en un estudio *in vitro* (leve inhibición del metabolismo de la vinflunina). La vinflunina no debe usarse concomitantemente con potentes inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, itraconazol o zumo de pomelo) o potentes inductores de CYP3A4 (rifampicina), ya que estas combinaciones pueden cambiar la concentración de vinflunina y DVFL en sangre¹⁷.

Dosis y resultados clínicos como fármaco en monoterapia

La vinflunina, en monoterapia, ofrece ventajas de supervivencia respecto al mejor tratamiento de apoyo y beneficios clínicos en pacientes con CCTU avanzado o metastático después del fracaso terapéutico previo de una pauta a base de platino. Es el único fármaco autorizado en Europa (septiembre de 2009) en este entorno en donde no existe un tratamiento de referencia previo establecido; no se han estudiado la eficacia y la seguridad en pacientes con Estado funcional ≥ 2 ⁽¹⁷⁾.

Según el esquema posológico recomendado de una infusión intravenosa cada 3 semanas a razón de 320 mg/m^2 y 280 mg/m^2 en pacientes con PS 1 o con PS0 más radiación pélvica anterior (esta

dosis más baja se implementó en los dos últimos estudios, un estudio de fase II y uno fundamental de fase III), más de 450 pacientes fueron tratados con vinflunina en monoterapia en dos estudios de fase II y en un gran estudio de fase III aleatorizado en el CCTU en segunda línea. En los estudios realizados sobre CCTU no se permitieron reducciones de dosis por debajo de 250 mg/m². La vinflunina en monoterapia presentó resultados coherentes en los estudios de fase II-III aleatorizados con un control de la enfermedad del 41% y una mediana de supervivencia de 6,9 meses en el estudio de fase III (+2,6 meses en la población elegible comparada con el grupo que recibió el mejor tratamiento de apoyo, HR IC_{95%}: 0,78 [0,61-0,99]).

La vinflunina no fue ni nefrotóxica ni aumentó la insuficiencia renal ya existente. Los pacientes con un aclaramiento de la creatinina que no llegó a los 40 ml/min pudieron recibir el fármaco en estudios clínicos anteriores y el fármaco se evaluó en pocos pacientes con un valor incluso menor (20-40 ml/min).

La Tabla 2 resume las características de los pacientes admitidos en los estudios de fase II y III en CCTU avanzado o metastásico tras un fracaso terapéutico con una pauta anterior con platino.

La Tabla 3 resume la actividad de la vinflunina en monoterapia en los estudios de fase II y III en CCTU avanzado o metastásico tras un fracaso terapéutico con una pauta anterior con platino.

Tabla 2: Características basales de los pacientes en estudios realizados con vinflunina i.v. como fármaco único en CCTU avanzado o metastásico ^{27,28,29}

| Parámetros/Estudios | <i>Culine et al.</i> | <i>Vaughn et al.</i> | <i>Bellmunt et al.</i> |
|---|----------------------|----------------------|------------------------|
| Número de pacientes | N=51 | N=151 | N=253 |
| Mediana de edad (años [límites]) | 63 [42-81] | 66 [31-83] | 64 [37-86] |
| PS ECOG OMS [n, (%)] 0 / 1 | 28(55) / 23 (45) | 103 (68) / 48 (32) | 72 (28,5) / 181 (71,5) |
| Quimioterapia anterior [n, (%)] CT prequirúrgico/ninguno | 17 (33) / 34 (67) | 54 (36) / 97 (64) | 3 (1) / 250 (99) |
| Aclaramiento de creatinina en la aleatorización (ml/min); [n, (%)]* 60] | | | |
| < 40 | 1 (2,0) | 14 (9,3) | 10 (4,0) |
| [40- | 10 (19,6) | 47 (31,1) | 104 (41,9) |
| ≥ 60 | 40 (78,4) | 89 (58,9) | 134 (54,0) |

* Pacientes no disponibles: 3 (2,6%)

Tabla 3: Actividad de la vinflunina i.v. en monoterapia en el CCTU avanzado o metastásico tras el fracaso terapéutico de una pauta anterior con platino en estudios en fase II y III ^{27,28,29}

| Parámetros/Estudios | <i>Culine et al.</i> Fase II | <i>Vaughn et al.</i> Fase II | <i>Bellmunt et al.</i> Fase III VFL + BSC |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Índice de respuesta completa (IRC) [n (%)] | 9 (18) | 22 (15) | 16 (9) |
| Índice de control de la enfermedad [n (%)] | 34 (67) | 86 (57) | 104 |
| Mediana de SLP [meses] | 3,0 | 2,8 | 3,0 |
| Mediana de supervivencia global [meses] | 6,6 * | 8,2 * | 6,9 * |

* Pacientes evaluables: N = 48, N = 135, N = 185, respectivamente

BSC = Mejor tratamiento de apoyo

Seguridad y tolerabilidad de la vinflunina en monoterapia

El perfil de seguridad en la población total de 450 pacientes tratados con vinflunina en los estudios de CCTU permitió confirmar que se había observado neutropenia de grado 3-4 en el 54,6% de los pacientes pero que también fue reversible y no acumulativa. La anemia grave y la trombocitopenia (grados 3 o 4) fueron menos frecuentes (respectivamente 17,3% y 4,9%). La neutropenia febril definida como RAN < 1.000/mm³ y fiebre ≥ 38,5°C de origen desconocido sin infección microbiológica clínicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) se observó en el 6,7% de los pacientes (todos los grados). La infección con neutropenia de grado 3/4 se observó en el 3,8% de los pacientes ^{17,30}.

El 15,8% de los pacientes experimentó cansancio grave (grados 3-4). El estreñimiento se notificó con frecuencia (54,9% de los pacientes durante el tratamiento) con el 15,3% de grado 3-4. Sin embargo, este acontecimiento adverso remitió con un tratamiento laxante profiláctico. El número de afectados de estreñimiento de grado 3/4 por ciclo disminuyó del 10% en el ciclo 1 al 2% en el ciclo 3 (mediana de tratamiento) en el estudio de fase III realizado en el CCTU; el estreñimiento duró menos de 8 días en el 80% de los pacientes y remitió en todos los casos con laxantes o enema. En este estudio de fase III también se notificó estreñimiento (no relacionado con el fármaco) en el 25% de los pacientes en el grupo de control BSC. De modo similar, la incidencia de todos los grados de dolor abdominal fue del 21,6% en el estudio de fase III (4,7% de grado 3-4) pero fue del 17,9% con BSC (6% de grado 3-4). En consecuencia, el estreñimiento relacionado con la vinflunina no parece causar un aumento del dolor abdominal en el CCTU. Se observaron otros síntomas con el uso de vinflunina: mialgia de grado 3-4 (3,1% de los pacientes), reacciones en el lugar de la inyección en el 27,6% de los pacientes (grado 3-4 en el 0,4%) y neuropatía sensitiva periférica (todos los grados: 9,8 %, grado 3: 0,9 %) en pacientes expuestos anteriormente a derivados del platino.

En general se observaron 6 muertes relacionadas con el tratamiento durante los estudios realizados sobre el CCTU: en el estudio de fase II europeo, 2 pacientes murieron después de una septicemia; en el estudio de fase II realizado en los EE.UU., se notificaron 3 episodios que desembocaron en muerte relacionados con el fármaco (una infección con neutropenia, un infarto de miocardio y una parada cardiopulmonar); en el estudio de fase III internacional, solo la muerte de un paciente por pancitopenia en 30 días tuvo relación con el fármaco.

En la tabla siguiente se presenta un resumen del perfil de seguridad de la vinflunina (dosis reunidas de 320 mg/m² y 280 mg/m² administradas en monoterapia) en estudios CCTU ³⁰.

Tabla 4: Resumen del perfil de seguridad de la vinflunina en monoterapia en estudios de CCTU (450 pacientes); acontecimientos adversos (AA) de grado 3/4 más importantes

| AA relacionados de grado 3/4 (% de pac.) | CCTU | AA relacionados de grado 3/4 (% de pac.) | CCTU |
|---|-----------------|---|-----------------|
| Episodios hematológ. | 445 pac. | Episodios no hematológicos | 450 pac. |
| Neutropenia | 54 | Astenia / fatiga | 15,8 |
| Leucopenia | 45 | Estreñimiento | 15,3 |
| Anemia | 17 | Dolor abdominal | 4,7 |
| Trombocitopenia | 4,9 | Infección neutropénica | 3,8 |
| Neutropenia febril | 6,7 | Infección | 2,7 |
| | | Mialgia | 3,1 |
| | | Vómitos | 2,9 |
| | | Náuseas | 2,9 |
| | | Estomatitis | 2,7 |
| | | Anorexia | 2,7 |
| | | Neuropatía sensitiva periférica | 0,9 |
| | | Reacc. en punto de inyección | 0,4 |
| | | Insuficiencia renal | 0,2 |

Entre enero de 1999 y diciembre de 2008 se trató a 1.284 pacientes con vinflunina en monoterapia en estudios de fase II y III, tanto en el CCTU como en indicaciones no de CCTU, a una dosis inicial de 320 mg/m² o 280 mg/m². Entre ellos se registraron 1.418 AAG relacionados con el fármaco en la base de datos de Farmacovigilancia PFM. Todos los AAG relacionados con el fármaco se describen detalladamente en el Manual del investigador, que resumen el término preferente de MedDRA para todos los acontecimientos adversos graves escritos en cada formulario AAG en la base de datos de Farmacovigilancia PFM. Estreñimiento (9,3%) y neutropenia (7,2%) fueron los AAG relacionados con el fármaco más frecuentemente notificados, seguido de dolor abdominal (6,5%), vómitos (4,8%), anemia (4,0%), neutropenia febril (3,7%) y fiebre (3,3%). También se notificó íleo y obstrucción intestinal en <1% de los pacientes. Otros AAG relacionados con el fármaco y notificados con menos frecuencia: 8 pacientes experimentaron infarto de miocardio, pero no se notificó ninguna neuropatía periférica grave.

Vinflunina en pacientes con insuficiencia renal

Dado que aproximadamente 1/3 de vinflunina y su metabolito se eliminan por vía renal, se diseñó un estudio de fase I farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal para investigar la farmacocinética de la vinflunina i.v. en esos pacientes con el fin de proponer normas para el ajuste de dosis. Un análisis intermedio con 13 pacientes con insuficiencia moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 60 \text{ ml/min}$) y 9 pacientes con insuficiencia grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{Cr}} < 40 \text{ ml/min}$) indicó una eliminación disminuida tanto de vinflunina como de DVFL con la reducción del aclaramiento de la creatinina. Esto se confirmó posteriormente en el análisis farmacocinético de la población global (56 pacientes con Cl_{Cr} entre 20 ml/min y 60 ml/min) e indujo a recomendar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave: 280 mg/m² es la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{aclaramiento de la creatinina} \leq 60 \text{ ml/min}$). En pacientes con insuficiencia renal grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{aclaramiento de creatinina} < 40 \text{ ml/min}$), la dosis recomendada es de 250 mg/m² administrados cada 3 semanas.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal

- Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) con vinflunina en monoterapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado de células transicionales del urotelio que hayan alcanzado una estabilización o respuesta objetiva tras completar 6 ciclos de la combinación cisplatino y gemcitabina en primera línea. Definimos la SLP como el tiempo entre el inicio del tratamiento hasta el momento de la progresión o éxitus por cualquier causa sin haberse producido la progresión de la enfermedad estudiada. Es decir, los pacientes que fallezcan sin evidencia de progresión serán considerados eventos en la fecha de éxitus y aquellos que tampoco hayan progresado en el momento del análisis serán censurados con fecha del último control.

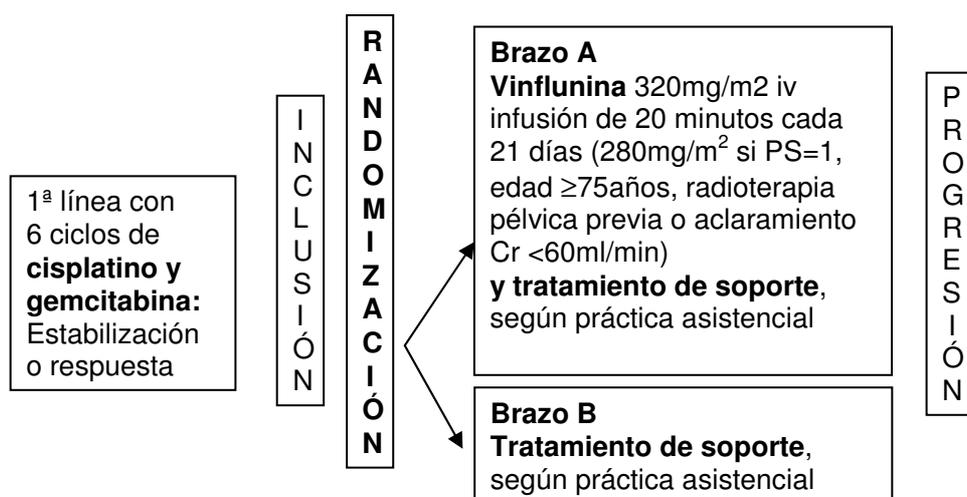
Objetivos secundarios

- Valorar el índice de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad (definido por los criterios de evaluación RECIST, versión 1.1), las medianas de la duración de la respuesta, de la duración del control de la enfermedad, del tiempo hasta la respuesta y de la supervivencia global en pacientes tratados con vinflunina más el mejor tratamiento de soporte.
- Comparar la supervivencia global en los pacientes aleatorizados para recibir la Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a la Rama B.
- Comparar la supervivencia libre de progresión en los pacientes aleatorizados para recibir la Rama A con la observada en los pacientes aleatorizados a la Rama B.
- Comparar la tasa de respuestas objetivas de las dos ramas de tratamiento.
- Comparar la duración de la respuesta y del control de la enfermedad de las dos ramas de tratamiento.
- Comparar el tiempo hasta la respuesta de las dos ramas de tratamiento.
- Valorar la seguridad, toxicidad y tolerabilidad del tratamiento de mantenimiento con vinflunina.
- Comparar la seguridad, toxicidad y tolerabilidad de las dos ramas de tratamiento.
- Realizar un análisis traslacional farmacogenómico.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio de fase II abierto y aleatorizado, prospectivo, con 2 ramas y multicéntrico.

- El tratamiento de primera línea con gemcitabina más cisplatino no forma parte del ensayo clínico.
- Los pacientes se asignarán aleatoriamente (relación 1:1) al grupo de tratamiento A (vinflunina monoterapia y tratamiento de soporte) o grupo B (tratamiento de soporte), lo cual solo tendrá lugar tras completar 6 ciclos de tratamiento con gemcitabina más cisplatino y objetivar la estabilización de la enfermedad o respuesta tras esta primera línea de tratamiento.
- Aleatorización (1:1) conforme a un procedimiento de minimización ³¹, estratificada por:
 - o Dosis inicial prevista de vinflunina (320 frente a 280 mg/m²)
 - o Metástasis hepáticas (sí frente a no)
- Se abrirán 20 centros en España, pertenecientes al grupo SOGUG. Se prevé que en cada centro de estudio activo se incluyan 5 pacientes (mínimo 4) para este estudio (duración de la inclusión: 12 meses desde la apertura del último centro).
- Se incluirán en total 86 pacientes evaluables (apartado de justificación del tamaño de la muestra: apartado 11.1.).



Al inicio del estudio se recogerán los antecedentes completos de la enfermedad cancerosa y no cancerosa además de una exploración física completa con constantes vitales, peso, presión arterial, superficie corporal y estado funcional. Las evaluaciones de la bioquímica en suero en el periodo basal y un hemograma completo se realizarán antes de la aleatorización, antes de cada una de las administraciones de citotóxico/s.

Los pacientes que interrumpan la quimioterapia sin demostración de enfermedad progresiva (EP) se continuarán controlando hasta progresión. Todos los pacientes recibirán un seguimiento periódico hasta la muerte o la finalización del estudio.

En la rama de tratamiento (Brazo A) las evaluaciones de bioquímica sanguínea y los hemogramas completos del periodo basal se realizarán antes de la aleatorización y antes de cada administración de vinflunina. Durante los ciclos, los hemogramas completos se realizarán antes de la administración de vinflunina, en caso de fiebre o infección y cuando clínicamente se considere necesario.

Las dosis y la programación del tratamiento se modificarán basándose en las toxicidades experimentadas por el paciente conforme a las normas de modificación de dosis (véase el apartado 5.5 Criterios para modificaciones del tratamiento).

Cada paciente aleatorizado a la rama de tratamiento recibirá al menos 3 ciclos de quimioterapia, a menos que se documente progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente. El control tumoral se evaluará cada 9 semanas, es decir, aproximadamente 3 ciclos (criterios RECIST, versión 1.1) de acuerdo con la práctica asistencial habitual.

Además se evaluará la toxicidad en los pacientes. Los valores de la analítica, los acontecimientos adversos y otros síntomas se clasificarán conforme a los Criterios de toxicidad comunes de NCI (versión 4.0). El tratamiento se administrará hasta progresión documentada, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente.

En los pacientes que interrumpan la quimioterapia sin signos de enfermedad progresiva (EP) se le continuará controlando la enfermedad cada 9 semanas hasta la progresión. Si el paciente es retirado del tratamiento del estudio debido a progresión de la enfermedad, se le hará un seguimiento cada 3 meses hasta fallecimiento o finalización del estudio.

En la rama de seguimiento (Brazo B) las evaluaciones de bioquímica sanguínea y los hemogramas completos del periodo basal se realizarán antes de la aleatorización. Los pacientes serán seguidos de acuerdo con la práctica asistencial habitual, con evaluaciones cada 9 semanas (criterios RECIST, versión 1.1).

Los pacientes recibirán los cuidados de soporte habituales, incluida radioterapia, según criterio médico. Una vez se detecte progresión de la enfermedad el paciente saldrá del estudio, pudiendo recibir el tratamiento antineoplásico que se considere oportuno. A partir de ese momento se le hará un seguimiento cada 3 meses de forma que todos los pacientes serán sometidos a seguimiento cada 3 meses hasta fallecimiento o finalización del estudio.

4. POBLACIÓN EN ESTUDIO

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes antes de que se les permita participar en el estudio:

- 1) Hombres y mujeres ≥ 18 años y < 80 años.
- 2) Consentimiento informado escrito firmado antes de completar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- 3) Diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer de células de transición del urotelio (CCTU) [vejiga, riñón, pelvis renal o uréter] localmente avanzado no subsidiario de resección quirúrgica o metastásico.
- 4) Presencia de al menos una lesión diana medible en el estudio basal previo al inicio de tratamiento con cisplatino y gemcitabina (criterios RECIST, versión 1.1)
- 5) Estado funcional ECOG de 0 o 1.
- 6) Esperanza de vida estimada de, al menos, 12 semanas.
- 7) Paciente que, tras completar tratamiento de primera línea con 6 ciclos de una combinación de cisplatino y gemcitabina según esquema habitual del centro, haya alcanzado una estabilización o respuesta objetiva documentada de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1.
- 8) Última administración de cisplatino y gemcitabina (último día de administración de ambos fármacos) ≤ 6 semanas antes del registro.
- 9) Recuperación de cualquier toxicidad derivada del tratamiento previo hasta grado I o menor según el NCI CTC versión 4.0 [Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute].
- 10) Funciones de médula ósea, riñón e hígado adecuadas confirmadas por:
 - Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$)
 - Hemoglobina ≥ 10 g/dl
 - Cifra de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 - Bilirrubina en suero $\leq 1,5$ x del límite superior de normalidad (LSNF*)
 - AST y ALT $\leq 2,5$ x LSN [≤ 5 veces el LSN solo en el caso de metástasis hepática]

- Fosfatasa alcalina \leq 5x LSN
 - Cálculo de aclaramiento de creatinina \geq 40 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault)
- 11) Ausencia de cualquier enfermedad psicológica, familiar, sociológica o geográfica que pueda interferir con el cumplimiento del protocolo del estudio y calendario de seguimiento; esos trastornos se evaluarán con el paciente antes del registro en el estudio.
 - 12) Las mujeres en edad fértil sexualmente activas deben utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptado (entre los que se incluye la abstinencia sexual) para evitar el embarazo durante los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, durante el periodo de estudio y hasta 3 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio para minimizar el riesgo de embarazo; las mujeres en edad fértil deben tener una prueba del embarazo en suero u orina negativa en las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento.
 - 13) Los hombres en edad fértil sexualmente activos deben usar un método anticonceptivo efectivo (entre los que se incluye la abstinencia sexual) durante el estudio y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio si sus compañeras son mujeres en edad fértil.

4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No deben incluirse los pacientes que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- 1) Estado funcional ECOG \geq 2.
- 2) Pacientes de edad \geq 80 años.
- 3) Pacientes con histología de carcinoma microcitico, linfomas o sarcomas de vejiga.
- 4) Que hayan recibido 7 o más ciclos de una combinación de cisplatino y gemcitabina en primera línea de la enfermedad metastásica.
- 5) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o con un resultado positivo en la prueba del embarazo en la admisión; mujeres en edad fértil sexualmente activas que no utilizaron o no desean o son incapaces de usar un método aceptado para evitar el embarazo durante los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento en estudio, durante el periodo del estudio y hasta 3 meses después de la última dosis del tratamiento en estudio.

* LSN = límite superior de normalidad

- 6) Hombres sexualmente activos que no deseen utilizar un método anticonceptivo durante el estudio y hasta 6 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio si sus compañeras son mujeres en edad fértil.
- 7) Metástasis cerebral conocida o afectación meníngea. No son necesarias tomografías computerizadas (TAC) para descartar esto a menos que exista sospecha clínica de enfermedad del sistema nervioso central (SNC).
- 8) Neuropatía periférica de grado ≥ 2 según el NCI CTC versión 4.0 [Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute].
- 9) Radioterapia previa en $\geq 30\%$ de la médula ósea o finalizada hace < 30 días o sin recuperación total de las toxicidades.
- 10) Otras enfermedades graves o procesos médicos como:
 - a. Infección que precisa un tratamiento antiinfeccioso sistémico (grados 3 o 4 de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI, versión 4.03),
 - b. Cualquier proceso médico que no puede ser controlado, por ejemplo, pacientes con angina inestable o infarto de miocardio en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio o diabetes no controlada.
- 11) . Progresión a la enfermedad durante el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada o metastásico con quimioterapia sistémica con cisplatino y gemcitabina.
- 12) Pacientes que hayan recibido más de una línea de tratamiento para enfermedad metastásica.
- 13) Pacientes que hayan recibido cisplatino en monoterapia o en combinación como tratamiento bien neoadyuvante, bien adyuvante tras cirugía inicial de cáncer urotelial.
- 14) Paciente tratado con otro fármaco en investigación o tratamiento antineoplásico distinto de cisplatino o gemcitabina en los 30 días antes a la aleatorización.
- 15) Otros cánceres excepto el cáncer basal de piel tratado de forma adecuada, cáncer de cuello uterino in situ o cualquier otro tumor con un intervalo sin enfermedad ≥ 5 años.
- 16) Función renal inadecuada definida por un aclaramiento calculado de creatinina en suero < 40 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault).
- 17) Hipersensibilidad conocida al fármaco del estudio o a fármacos de estructura química similar.

- 18) Pacientes que requieren tratamiento con ketoconazol, itraconazol, ritonavir, amprenavir, indinavir, rifampicina o fenitoína (cualquier inhibidor o inductor potente de CYP3A4).
- 19) Cualquier inmunoterapia crónica concurrente o aloinjerto orgánico previo.

4.3. NÚMERO DE PACIENTES

- Veinte (20) centros participarán en la realización de este estudio.
- Está previsto que cada centro activo incluya 5 pacientes en el estudio (un mínimo de 4).
- Se espera y se necesitan 78 pacientes evaluables para obtener un tamaño de muestra suficiente para efectuar el análisis estadístico previsto. (39 pacientes en el grupo tratado con vinflunina monoterapia y 39 en el grupo de observación).
- Teniendo en cuenta una pérdida de pacientes (no evaluables) del 10%, se espera incluir 86 pacientes (43 pacientes en cada grupo).
- La justificación del tamaño de muestra figura en el apartado 11.1.

5. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

5.1. PLAN DEL TRATAMIENTO Y DOSIS

Un ciclo se define como un periodo teórico de 3 semanas de tratamiento.

5.1.1. Grupo A: vinflunina

La dosis de tratamiento en estudio, así como los criterios para ajuste de dosis, se corresponden con la ficha técnica autorizada para Javlor®.

La vinflunina se administrará en el día 1 por vía intravenosa en ciclos de 3 semanas.

Un ciclo es un periodo de tratamiento entre 2 administraciones de vinflunina (Grupo A).

La administración del fármaco del estudio debe iniciarse antes de 7 días después de la aleatorización.

El tratamiento se administrará hasta progresión documentada, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente.

Vinflunina: se administrará en el día 1 cada 21 días en infusión i.v. durante 20 minutos con dos opciones de dosis basadas en el estado funcional, antecedente de radioterapia pélvica, presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina calculado conforme a la fórmula de Cockcroft-Gault) o la edad del paciente:

Pacientes con PS 0, ausencia de radioterapia pélvica previa, edad < 75 años y aclaramiento calculado de creatinina ≥ 60 ml/min: 320 mg/m^2 , tratamiento continuado con esta dosis si no aparece una toxicidad importante. En caso de toxicidad hematológica o no hematológica importante, se reducirá la dosis a 280 mg/m^2 en el primer episodio y a 250 mg/m^2 si existe un segundo.

Pacientes con un PS 1, edad ≥ 75 años y <80 años, radioterapia pélvica previa o insuficiencia renal moderada ($40 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina < 60 ml/min): 280 mg/m^2 , tratamiento continuado con esta dosis si no aparece una toxicidad importante. En caso de toxicidad hematológica o no hematológica importante, la dosis se reducirá a 250 mg/m^2 .

5.1.2. Grupo B: Tratamiento de soporte

Los pacientes incluidos en esta rama recibirán el mejor tratamiento de soporte disponible, de acuerdo con el juicio del médico y según la práctica de la institución a la que pertenezca cada centro. Esto puede incluir antibióticos, analgésicos, transfusión o cualquier otro tratamiento sintomático según indicación médica. Se permite la administración de una radioterapia localizada para aliviar síntomas tales como dolor, tos, hematuria, siempre y cuando la dosis total administrada esté dentro del rango paliativo conforme a la práctica de la institución. **El mejor tratamiento de soporte no incluye ninguna quimioterapia ni otro tratamiento anticanceroso sistémico. A la progresión de la enfermedad se proporcionarán los cuidados que a criterio de su médico se consideren más adecuados según práctica asistencial incluido cualquier regimen de quimioterapia, si así se considera indicado.**

El primer día del mejor tratamiento de soporte se definirá como el día de la aleatorización.

5.2. ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO EN EL GRUPO A.

La descripción del fármaco del estudio, conservación, acondicionamiento, etiquetado y recuento de los fármacos se presenta en el apartado 10.

5.2.1. Profilaxis antiemética y con laxantes

Se recomienda una profilaxis antiemética estándar desde el primer ciclo antes de cada administración del tratamiento dando una dosis oral única de dexametasona 8 mg o dosis equivalente

de metilprednisolona justo antes de la infusión^{32,33} Las medidas profilácticas pueden adaptarse a las prácticas del centro.

Se recomiendan medidas con laxantes y dietéticas, comenzando desde el día 1 de cada administración de vinflunina hasta el día 5, del modo siguiente:

- Las medidas dietéticas incluyen la ingestión adecuada de líquido y fibra con la dieta:
 - Hidratación oral: al menos 1,5 litros de agua al día.
 - Dieta con alimentos ricos en fibra [10 a 20 g de salvado, panes y cereales de trigo integral o 5 verduras frescas o cocidas/frutas)
- Administración de los laxantes listados a continuación:
 - Predominantemente emolientes fecales: lactulosa, polietilenglicol, docusato sódico, leche de magnesio o aceite mineral (parafina)
 - O predominantemente estimulantes: derivados del sen o bisacodilo

La dosis de laxantes queda a criterio del investigador. Está permitido el uso de otro tratamiento laxante con la autorización del promotor.

En pacientes considerados con un alto riesgo de estreñimiento grave, definidos como:

- antecedentes de estreñimiento crónico o refractario,
- tratamiento concomitante con opiáceos,
- carcinomatosis peritoneal o masas tumorales abdominales,
- síntomas persistentes con vinflunina a pesar de las medidas dietéticas y administración de laxantes en los días 1 a 5,

se recomienda el uso de un emoliente fecal y un estimulante para maximizar la eficacia³⁴.

5.2.2. Administración de vinflunina

La dosis total de vinflunina se calculará como dosis en miligramos por superficie corporal.

Procedimientos de administración intravenosa de vinflunina

La dosis de vinflunina calculada se administrará del modo siguiente:

1. Mezclar la vinflunina reconstituida en una bolsa de 100 ml de solución salina normal (SN) o de glucosa al 5%.
2. Establecer el acceso venoso en una vena grande preferiblemente en la parte superior del antebrazo o usando una línea venosa central (LVC). Deben **evitarse** las venas del dorso de la mano y las venas próximas a las articulaciones.
3. Comenzar una infusión venosa de una bolsa de 500 ml de solución SN o de glucosa al 5% para infusión, a velocidad libre para evaluar la permeabilidad de la vena.

4. La solución para infusión de Javlor debe administrarse intravenosamente en Y en el orificio de inyección lateral más próximo a la bolsa de 500 ml para continuar diluyendo Javlor durante la administración.
5. La solución de Javlor para infusión debe infundirse a lo largo de 20 minutos.
6. Debe examinarse con frecuencia la permeabilidad y mantenerse las precauciones para evitar la extravasación durante todo el proceso de infusión.
7. Una vez completada la infusión de vinflunina (la línea debe estar totalmente aclarada), administrar el resto de la bolsa de solución SN o de glucosa al 5% a una velocidad de 300 ml/hora (volumen de al menos 100 ml) para lavar la vena).

Nota: La vinflunina solo debe administrarse intravenosamente. La administración intratecal puede ser mortal.

5.3. ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO

- Los pacientes deben ser aleatorizados una vez entreguen el consentimiento informado escrito firmado y se hayan realizado todas las evaluaciones de selección (apartado 7.1.).
- Los pacientes recibirán bien vinflunina monoterapia y tratamiento de soporte (grupo A) bien tratamiento de soporte (grupo B).
- La aleatorización centralizada será realizada por el promotor o por quien éste determine.
- La aleatorización se estratificará conforme a un procedimiento de minimización de los siguientes factores:
 - Dosis inicial prevista de vinflunina (320 frente a 280 mg/m²)
 - Metástasis hepáticas (sí frente a no)
- El procedimiento de aleatorización se describe en el apartado 7.2.
- Los pacientes que abandonen el estudio conservarán su número. Los nuevos pacientes se asignarán siempre con un nuevo número de paciente.

5.4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes incluidos en el grupo A (tratamiento) recibirán al menos 1 ciclo y continuarán el tratamiento hasta progresión documentada de la enfermedad, toxicidad inaceptable, rechazo del paciente o decisión del investigador.

En el caso de progresión documentada aparecida antes de la primera evaluación de la enfermedad, el tratamiento se suspenderá y se evaluará la respuesta al tratamiento como progresión temprana.

En el caso de respuesta objetiva (RC o RP) o estabilización de la enfermedad, se continuará el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente.

A todos los pacientes se les efectuará un seguimiento hasta la muerte o la finalización del estudio.

Se puede realizar una quimioterapia de segunda línea en el momento de la recidiva/progresión de la enfermedad, según el criterio del investigador. En este caso, la pauta terapéutica usada se anotará en el CRD (formulario de seguimiento).

5.5. CRITERIOS PARA MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

5.5.1. Consideraciones generales

El tratamiento se modificará en el caso de toxicidad hematológica o no hematológica significativa o limitante de la dosis. El ajuste de la dosis o el retraso del tratamiento deben hacerse conforme al sistema orgánico que presenta el mayor grado de toxicidad.

Debe indicarse a los pacientes que notifiquen cualquier toxicidad que aparezca durante la administración del fármaco de cada sesión de tratamiento y en el periodo entre ciclos. Todas las toxicidades se clasificarán conforme a los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI (versión 4.0).

La neutropenia febril (NF) se define como $RAN < 1,0 \times 10^9/l$ y fiebre $\geq 38,5^\circ C$ de origen desconocido sin infección microbiológica documentada clínicamente. En el caso de NF, los pacientes serán tratados con antibióticos i.v. y se recomienda un hemograma cada 2 días hasta la recuperación. El tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) puede administrarse a pacientes con NF o infección neutropénica según la práctica del centro.

Aunque la profilaxis primaria con G-CSF no está permitida, la profilaxis secundaria tras un episodio de neutropenia grado 4 > 7 días o neutropenia febril, está permitida para ciclos posteriores conforme a las normas o la práctica del centro. En caso de no ser subsidiario de dicha profilaxis se ajustará la dosis en el nuevo ciclo según se indica en la tabla 8.

En los casos en que el investigador sospeche riesgo de neutropenia significativa desde el primer ciclo, por ejemplo pacientes que precisaron soporte con G-CSF en el tratamiento previo al estudio con cisplatino y gemcitabina, se recomienda monitorizar el hemograma según práctica del centro y aplicar las recomendaciones sobre uso profiláctico de factores del presente protocolo. Se permite el uso de antibioterapia profiláctica según política asistencial del centro.

Cualquier paciente que precise una reducción de dosis continuará recibiendo una dosis reducida durante el resto del estudio. No se realizará ningún aumento de la dosis después de la reducción de ésta (vinflunina). En el caso de que un evento requiera una reducción de la dosis por debajo del mínimo previsto, 250 mg/m^2 , se suspenderá el tratamiento.

Los ajustes posológicos al inicio de un ciclo subsiguiente se basarán en los recuentos hematológicos (nadir) o en la toxicidad no hematológica máxima respecto al ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede retrasarse para que haya tiempo suficiente para la recuperación. Tras la recuperación, los pacientes deben ser tratados de nuevo siguiendo las normas indicadas en las tablas siguientes.

Si no se puede administrar el tratamiento del estudio después de un retraso de 2 semanas (duración del ciclo > 5 semanas) a causa de cualquier toxicidad, debe suspenderse permanentemente.

Toxicidades hematológicas que requieren el uso de filgrastim como profilaxis secundaria:

- Neutropenia grado 4 > 7 días
- Neutropenia febril

Toxicidades hematológicas importantes que requieren reducción de la dosis:

- Neutropenia grado 4 > 7 días no subsidiaria de tratamiento con filgrastim.
- Neutropenia febril no subsidiaria de tto con filgrastim.
- Trombocitopenia de grado 3 (plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$ y $< 50 \times 10^9/l$) con hemorragias
- Trombocitopenia de grado 4 (plaquetas $< 25 \times 10^9/l$).

Toxicidades no hematológicas importantes que requieren reducción de la dosis:

- Mucositis o estreñimiento de grado 2 ≥ 5 días o de grado ≥ 3 de **cualquier** duración.
- Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3 relacionada con el fármaco del estudio, excepto vómitos, náuseas o astenia de grado 3 tratados inadecuadamente o sin medicación previa.

Los ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal se especifican en el apartado 5.5.3.3

5.5.2. Retrasos en las dosis y condiciones de administración

En el periodo basal, el tratamiento no debe administrarse si RAN $< 1.500/mm^3$ o plaquetas $< 100.000/mm^3$. Si se ha iniciado el tratamiento, entonces para ciclos posteriores no debe administrarse el fármaco en el D1 si RAN $< 1500/mm^3$ o plaquetas $< 75.000/mm^3$. No puede darse el tratamiento en el caso de persistir toxicidad orgánica de grado ≥ 2 y debe retrasarse hasta recuperación de un grado ≤ 1 o estado inicial. Si no se ha producido la recuperación antes de 2 semanas, se suspenderá el tratamiento.

En cuanto a las toxicidades hematológicas aparecidas durante el tratamiento, consultar en las tablas siguientes los ajustes posológicos dentro de los ciclos o reducciones posteriores.

**Cualquier ciclo más extenso de 5 semanas
constituirá un criterio de suspensión definitiva del tratamiento**

5.5.3. Modificaciones en el tratamiento, Grupo A: vinflunina

5.5.3.1. Retrasos y ajustes de dosis dentro de un ciclo en el Grupo A (vinflunina)

Tabla 5: Retraso de la dosis para la toxicidad hematológica en el DÍA 1 de cada ciclo - Grupo A

| Toxicidad hematológica en el día 1 programado | | | Administración del tratamiento del estudio en el día 1 |
|---|---|-------------------------|--|
| Recuento absoluto de neutrófilos | | Plaquetas | VINFLUNINA |
| RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ | y | $\geq 75 \times 10^9/l$ | Sin modificación de dosis. Tratar a tiempo |
| RAN $< 1,5 \times 10^9/l$ | o | $< 75 \times 10^9/l$ | Retrasar una semana y reevaluar* |

*Si no se ha producido la recuperación antes de 2 semanas, se suspenderá el tratamiento.

Tabla 6: Retraso de la dosis para la toxicidad no hematológica en el Día 1 de cada ciclo - Grupo A

| Toxicidad no hematológica en el día 1 programado NCI-CTC versión 4.0 | Administración del tratamiento del estudio en el día 1 |
|--|--|
| Grado ≥ 2 | VINFLUNINA Retrasar 1 semana y reevaluar* |

* Si no se ha producido recuperación de un grado ≤ 1 o del estado inicial dentro del retraso de 2 semanas se suspenderá el tratamiento permanentemente.

5.5.3.2. Reducciones de dosis en los ciclos subsiguientes, Grupo A (vinflunina)

Tabla 7: Reducciones de la dosis a causa de la toxicidad durante el ciclo previo en el Grupo A

| *Toxicidad significativa (NCI CTC v 4.0) | Ajuste posológico | | | |
|--|--|----------------------|--|---------------------------------------|
| | Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m ² | | Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ² | |
| | Primer evento | 2º evento | Primer evento | 2º evento |
| Neutropenia grado 4 (RAN < 500/mm ³) > 7 días no subsidiaria de tto con filgastrin | 280 mg/m ² | 250mg/m ² | 250 mg/m ² | Suspensión permanente del tratamiento |
| Neutropenia febril (RAN < 1000/mm ³ y fiebre ≥ 38,5 °C) no subsidiaria de tto con filgastrin | | | | |
| Trombocitopenia grado 3 (plaquetas ≥ 25 x 10 ⁹ /l - < 50 x 10 ⁹ /l) con hemorragia o trombocitopenia grado 4 (plaquetas < 25 x 10 ⁹ /l) | | | | |
| Mucositis o estreñimiento grado 2 ≥ 5 días o ≥ 3 de cualquier duración | | | | |
| Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3, excepto vómitos, náuseas o astenia de grado 3 | | | | |
| Insuficiencia renal | Consultar apartado 5.5.3.3 | | | |

5.5.3.3. Caso especial de nefrotoxicidad

Si el aclaramiento de creatinina calculado desciende hasta valores < 30 ml/min pero ≥ 20 ml/min durante el periodo de tratamiento, debe evaluarse el aclaramiento de creatinina de 24 h y, si se confirma, la dosis de vinflunina deberá disminuirse a 250mg/m² independientemente de la dosis previa. Además el paciente podrá ser rehidratado o someterse a la gestión necesaria (endoprótesis uretral, alivio de la obstrucción) pero en ningún caso se reescalará la dosis, aunque el aclaramiento de creatinina mejore.

Si el aclaramiento de creatinina calculado desciende hasta valores < 20 ml/min durante el periodo de tratamiento, debe evaluarse el aclaramiento de creatinina de 24 h (y en cualquier caso de valores próximos a 20 ml/min) y, si se confirma, se retrasará la administración del fármaco programada, revaluándose la función renal semanalmente. En caso de no experimentar mejoría en un plazo máximo de dos semanas consecutivas después del día programado para su administración, entonces debe suspenderse el tratamiento del estudio.

En caso de mejorar la función renal y superar los 20ml/min de aclaramiento, la dosis a administrar será de 250mg/m² con independencia del nuevo aclaramiento alcanzado.

6. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Todos los tratamientos administrados además del tratamiento del estudio al inicio de éste o en cualquier momento durante el mismo se considerarán tratamientos concomitantes y deben ser documentados en las páginas correspondientes del Cuaderno de recogida de datos (CRD).

6.1. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES PROHIBIDOS Y NO RECOMENDADOS

No deben administrarse al paciente otros fármacos en investigación o tratamientos anticancerosos durante el estudio. El uso concurrente de **inhibidores potentes de CYP3A4**, incluidos ketoconazol, itraconazol, ritonavir, amprenavir, indinavir, está prohibido, ya que los resultados de un estudio *in vitro* en microsomas humanos indicaron interacciones entre medicamentos con la vinflunina (también está prohibido el zumo de pomelo como inhibidor de CYP3A4, incluso aunque no se hayan examinado las interacciones). Datos clínicos y de farmacocinética humana confirmaron que combinar inhibidores potentes de CYP3A4 representa un riesgo real de la sobreexposición a la vinflunina. (Apéndice 5).

De modo similar, debe evitarse en lo posible cualquier **inductor potente de CYP3A4**, como la rifampicina o la fenitoína, ya que pueden alterar la exposición sistémica a la vinflunina. Se recomienda precaución con la administración de vinflunina a pacientes que toman fármacos que dependen fuertemente de CYP3A4 para su metabolismo y que tienen un índice terapéutico estrecho. El uso concomitante de la **vacuna de la fiebre amarilla** está contraindicado por el riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal. No se recomienda el uso concomitante de **vacunas atenuadas vivas** debido al riesgo de posible sistémica mortal.

6.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO AUTORIZADO

Los pacientes deben recibir un tratamiento total sintomático que incluya antibióticos, antidiarreicos, analgésicos, antieméticos, transfusión de hemoderivados, si es adecuado. En particular, algunos de los tratamientos autorizados son:

- Corticosteroides como antieméticos
- Tratamiento con bisfosfonatos a criterio del investigador
- Opiáceos en caso de dolor. En este caso, se recomienda el uso de laxantes preventivos.
- El **uso profiláctico primario** concomitante del factor estimulante de colonias (CSF) **no está permitido** durante el tratamiento del estudio. Se permitirá la **profilaxis secundaria** en el caso de neutropenia febril, neutropenia asintomática de grado 4 que dura más de 7 días o infección neutropénica para ciclos posteriores conforme a las normas o la práctica del centro. El uso de G-CSF debe documentarse correctamente en la historia clínica del paciente y en el CRD.

- En los casos en que el investigador sospeche riesgo de neutropenia significativa desde el primer ciclo, p.ej pacientes que precisaron soporte con G-CSF en el tratamiento previo al estudio con cisplatino y gemcitabina, se recomienda monitorizar el hemograma según práctica del centro y aplicar las recomendaciones sobre uso profiláctico de factores del presente protocolo. Se permite el uso de antibioterapia profiláctica según política asistencial del centro.
- La eritropoyetina puede administrarse a pacientes que experimenten anemia de grado 2 o superior conforme a la práctica del centro.

6.3. TRATAMIENTO RECOMENDADO EN CASO DE EXTRAVASACIÓN

Para la gestión de la extravasación, el centro puede aplicar el protocolo local. Si no existe tal, se recomienda seguir las siguientes recomendaciones:

- La infusión debe interrumpirse inmediatamente y realizar una aspiración.
- Dejar la aguja e inyectar un compuesto parecido a la hialuronidasa a través de la aguja o el catéter y subcutáneamente (1-16 ml) en el lugar de extravasación con una aguja de calibre 25.
- Retirar la aguja o el catéter extravasado y aplicar compresas calientes.
- En el CRD debe incluirse una descripción exacta de la toxicidad local.
- En el caso de ardor o escozor localizado tanto en el lugar de la inyección como a lo largo de la vena proximal al lugar de inyección, interrumpir la infusión y asegurarse de que no se produce extravasación. Si la vena pierde sangre, infundir solución salina y buscar otra vena. En caso contrario, continuar la infusión lentamente y con cuidado.

6.4. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES RECOMENDADOS

La profilaxis recomendada para la émesis y el estreñimiento figura en el apartado 5.2.1.

6.5. PERIODO DE EXCLUSIÓN DESPUÉS DEL ESTUDIO

Durante el estudio y antes de 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio, el paciente no puede participar en ningún otro estudio.

7. PLAN DEL ESTUDIO

7.1. PERIODO DE SELECCIÓN

El periodo de selección precede al registro e incluye el periodo de 28 días para la realización de las exploraciones de valoración.

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

Para considerarse elegible el paciente deberá disponer de las siguientes pruebas, realizadas dentro de la práctica asistencial en las 4 semanas previas al registro:

- Pruebas radiológicas: TAC toraco-abdominopélvico o RM toraco-abdominopélvica o, PET/TAC. Se realizará TAC/RM cerebral solo en caso de sospecha de enfermedad a ese nivel
- Gammagrafía ósea en caso de presentar metástasis óseas conocidas o sospecha de las mismas. Si la naturaleza maligna de las captaciones gammagráficas fuese dudosa se realizará una prueba radiológica confirmatoria (radiografía simple, TAC o RM a criterio del investigador)
- ECG si estuviese indicado.

Se realizarán en los 7 días previos al registro del paciente las siguientes exploraciones:

- Historia clínica con exploración física. Peso y talla.
- Performance status.
- Hematología: hemograma, fórmula leucocitaria, plaquetas.
- Bioquímica: glucosa, función renal (creatinina y urea), ionograma, bilirrubina total y directa, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina.
- Prueba de embarazo en suero u orina, si procede, en las 72 horas previas al registro.
- Análisis traslacional farmacogenómico (si el paciente ha otorgado su consentimiento para participar): Extracción de sangre periférica en el día de registro.

7.2. ASIGNACIÓN DE CÓDIGO DE PACIENTE E INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

El promotor delega en Pierre Fabre Ibérica la asignación de código de paciente, el registro del paciente en el estudio y la asignación de rama de tratamiento, la cual se realizará mediante el envío del formulario de registro por fax a:

Pierre Fabre Ibérica
Fax 934 833 090

Se devolverá el fax al investigador en el que se indique el código de paciente tras el registro, la rama de tratamiento asignada y, para los pacientes asignados al Grupo A, la dosis inicial de vinflunina.

7.3. EVALUACIÓN DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO

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

- Exploración física al inicio del estudio y al final cada ciclo (día 21). Performance status (PS).
- Deberá valorarse y documentarse todos los acontecimientos adversos que ocurran en cada ciclo.
- Medicación concomitante, hemoderivados.
- Revaloración de las lesiones diana por técnicas de imagen (TAC o RM) en los tiempos establecidos en el protocolo del estudio.

Tabla 8: Valoraciones durante el periodo de tratamiento

| Valoraciones | Tiempos – Comentarios |
|--|---|
| EXPLORACIÓN FÍSICA incluye estado funcional (PS) | A realizar el día 1 de cada ciclo. |
| EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS, TOXICIDAD Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES | A realizar el día 1 de cada ciclo. Todos los resultados clínicos y los resultados de cualquier exploración complementaria deberán ser consignados en el CRD. |
| PRUEBAS DE LABORATORIO Hematología | <ul style="list-style-type: none"> • A realizar en las 24 horas previas al día 1 de cada ciclo • En caso de fiebre o infección, conforme a las normas de la institución y a la decisión del investigador. |
| Bioquímica sérica | <ul style="list-style-type: none"> • A realizar en las 24 horas previas al día 1 de cada ciclo |
| VALORACIÓN TUMORAL | A realizar en el periodo basal y cada 9 semanas desde la inclusión del paciente en el estudio en ambos grupos de estudio. |

7.4. EVALUACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO

Se realizará una evaluación clínica en los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento, realizándose la valoración tumoral a las 4 semanas de éste.

Tabla 9: Valoración al final del tratamiento del estudio

| Valoraciones | Evaluación al final del tratamiento del estudio |
|--|---|
| EXPLORACIÓN FÍSICA: incluye peso, estado funcional (PS) | A realizar en los 30 días posteriores a la salida del estudio. |
| EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS, TOXICIDADES Y TRATAMIENTOS | A realizar en los 30 días posteriores a la salida del estudio. Todos los resultados clínicos y los resultados de cualquier exploración complementaria deberán ser consignados en el CRD. |
| Hematología, bioquímica sérica | A realizar en los 30 días posteriores a la salida del estudio. |
| VALORACIÓN TUMORAL | Se realizará a los 30 días de la salida del estudio (excepto en los casos en que la salida del estudio sea por progresión tumoral radiológicamente documentada). Los pacientes que suspendan el tratamiento del protocolo por otro motivo distinto a la progresión de la enfermedad se someterán a valoraciones tumorales cada 9 semanas a partir del momento de la aleatorización hasta que se cumplan los criterios RECIST revisados (versión 1.1) sobre progresión de la enfermedad. Deben ser evaluadas en cada valoración tumoral todas las localizaciones identificadas en la basal. |
| ANÁLISIS TRASLACIONAL (Si el paciente ha otorgado consentimiento para su participación) | Muestra de sangre periférica. Muestra de tejido parafinado. |

7.5. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Un paciente puede abandonar el estudio de forma voluntaria en cualquier momento. El investigador puede también, a su juicio, interrumpir la participación del paciente en este estudio en cualquier momento. Si un paciente se retira de forma prematura por cualquier motivo, el investigador deberá intentar llevar a cabo las evaluaciones detalladas en la sección 7.4 para la evaluación del final del tratamiento en estudio. Estos datos se registrarán, dado que constituyen una evaluación esencial que se tiene que realizar antes de retirar a cualquier paciente del estudio.

En el caso de que un paciente abandone el estudio prematuramente debido a un acontecimiento adverso (AA) (tal como se define en la sección 9.1) o un acontecimiento adverso grave (AAG) (tal como se define en la sección 9.2), se seguirán los procedimientos detallados en las secciones 9.1 y 9.2.

El motivo principal de la retirada se documentará claramente en la historia clínica de la paciente y se anotará en el CRD. Se completará una evaluación final en el momento del abandono del estudio (véase la sección 7.4). El tratamiento se suspenderá inmediatamente debido a los siguientes motivos:

- Progresión de la enfermedad: cualquier paciente que experimente progresión de la enfermedad. Se retirará del estudio a la paciente y se notificará como progresión en la evaluación final.
- La decisión del investigador en interés del paciente. En particular, si un acontecimiento adverso grave ocurre y es considerado por el investigador como capaz de amenazar la salud del paciente o si una enfermedad grave ocurre y requiere de la prescripción de una medicación incompatible con el objeto del estudio. El investigador rellenará el formulario de notificación de AAG que se remitirá al promotor lo antes posible.
- Una inclusión errónea de acuerdo con el protocolo. La decisión de mantener o no mantener al paciente en el estudio será tomada, conjuntamente, por el investigador y el promotor.
- Incumplimiento del paciente: cualquier desviación significativa no médica del protocolo sin el acuerdo previo de los coordinadores del estudio / promotor.
- Incumplimiento por parte del investigador: cualquier desviación significativa médica o no médica del protocolo sin el acuerdo previo de los coordinadores del estudio clínico/promotor.
- Otro motivo que se deba documentar, como la decisión del paciente.
- Un paciente que desee retirar su consentimiento para participar en el estudio por cualquier motivo puede hacerlo en cualquier momento, pero deberá informar al investigador. En este caso, el investigador debería tratar de ponerse en contacto con el paciente lo antes posible para realizar una valoración final con el fin de: i) anotar la decisión del paciente en el formulario de consentimiento, ii) obtener el motivo de la retirada, si el paciente desea comunicarlo, y notificarlo en el CRD, iii) evaluar el estado clínico del paciente, iv) en caso necesario, tomar las medidas terapéuticas adecuadas: tratamiento de un efecto adverso o enfermedad concomitante, prescripción de otro tratamiento.
- Cualquier otro motivo deberá quedar documentado.

Todos los pacientes que hayan recibido como mínimo una dosis del fármaco en estudio serán evaluables en el análisis de la seguridad. En todos los casos, se conservarán los datos disponibles para el análisis de seguridad.

7.6. VALORACIÓN DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO

El periodo de seguimiento es el tiempo que transcurre desde los 30 días posteriores a la última administración del régimen terapéutico en estudio (última administración del último fármaco del estudio administrado) hasta la muerte o fin del estudio (12 meses tras la inclusión del último paciente o fallecimiento de todos los pacientes incluidos).

7.7. PERIODO DEL ESTUDIO

Se estima que el primer centro podría abrirse en septiembre de 2011. El periodo de reclutamiento sería, por tanto, el comprendido entre septiembre de 2011 y septiembre de 2012, con un seguimiento de 12 meses adicionales.

7.8. FIN DEL ESTUDIO

La finalización del estudio se define como la fecha de la última progresión observada en el estudio. Sin embargo, para obtener una estimación precisa de la supervivencia global, será necesario un periodo de seguimiento adicional tras el reclutamiento del último paciente.

En caso de no objetivarse progresión de la enfermedad del último paciente incluido, el estudio finalizará transcurridos 12 meses de la inclusión de este último paciente.

8. DETERMINACIONES Y EVALUACIONES

8.1. VALORACIÓN DE LA EFICACIA

8.1.1. Supervivencia libre de progresión

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

8.1.2. Evaluación de la respuesta tumoral

Se utilizarán los mismos métodos de evaluación y la misma técnica en la visita basal y en el transcurso del estudio para garantizar la comparabilidad (es decir, escáneres realizados inmediatamente después de la administración en bolo de un contraste usando un volumen estándar, el mismo agente de contraste y, preferentemente, el mismo aparato para realizar escáneres). Se

prefiere realización de TAC y se empleará un contraste i.v. con todos los pacientes, a menos que esté contraindicado.

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

Las lesiones se clasificarán en uno de los grupos siguientes a efectos del análisis de la respuesta: lesiones **medibles y no medibles**. Todas las lesiones medibles, hasta un máximo de 2 lesiones por órgano y 5 lesiones en total, se considerarán “lesiones diana”. Todas las demás lesiones (lesiones medibles no diana y lesiones no medibles) se valorarán regularmente como presentes o ausentes o progresión inequívoca.

◆ **Lesiones medibles**

Las **lesiones tumorales** deberán medirse con precisión al menos en una dimensión (se anotará el diámetro más largo) con un tamaño mínimo de:

- 10 mm mediante TAC helicoidal (espesor de los cortes del TAC no superior a 5 mm) o RM
- Medición de 10 mm de calibre mediante exploración física.
- 20 mm mediante radiografía de tórax o TAC secuencial.

Los **ganglios linfáticos** se definen como medibles si su eje menor es ≥ 15 mm. por TAC (se recomienda que el espesor de los cortes del TAC no sea mayor de 5 mm)

Estas lesiones se identificarán como **lesiones diana** y se registrarán y medirán en la visita basal.

El TAC es el mejor método disponible en la actualidad y el más reproducible para medir las lesiones diana.

Las lesiones tumorales irradiadas no serán elegibles como enfermedad medible, mientras que las lesiones que aparecen en una zona previamente irradiada se considerarán lesiones medibles.

Las “lesiones quísticas” que se consideraban que representaban metástasis quísticas se pueden considerar lesiones medibles si cumplen los criterios de la definición de mensurabilidad descritos anteriormente. No obstante, si hay presencia de lesiones no quísticas en la misma paciente, se preferirán éstas como lesiones diana.

Las lesiones líticas en el hueso o las lesiones mixtas lítico-blásticas con componentes identificables de tejidos blandos, que se pueden valorar mediante técnicas de imagen transversal como el TAC o la RM, se pueden considerar lesiones medibles si el componente de los tejidos blandos cumple los criterios de la definición de mensurabilidad descritos anteriormente.

◆ **Lesiones no medibles**

Las lesiones no medibles son todas las demás lesiones distintas de las medibles, incluidas las lesiones tumorales pequeñas (diámetro más largo < 10 mm con TAC o RM o < 20 mm con técnicas convencionales) ganglios linfáticos patológicos con eje menor \geq 10 mm pero < 15 mm mediante TAC y lesiones realmente no medibles.

Las lesiones consideradas como realmente no medibles incluyen las lesiones siguientes:

- Las lesiones líticas en el hueso o las lesiones mixtas lítico-blásticas sin componentes identificables de tejidos blandos y las lesiones blásticas en el hueso.
- Enfermedad leptomeníngea.
- Ascitis/derrame pleural.
- Enfermedad inflamatoria de la mama.
- Linfangitis cutánea / pulmonar.
- Masas abdominales / organomegalia identificadas mediante exploración física no medibles mediante técnicas reproducibles por imagen.

Todas estas lesiones serán identificadas como **lesiones no diana**. No se requiere su medida y se hará un seguimiento de estas lesiones clasificándolas como “**presente**” o “**ausente**”, o en casos raros “**progresión inequívoca**”.

8.1.2.1. Criterios de evaluación

◆ **Lesiones diana**

La evaluación de las lesiones diana se realizará utilizando la suma de los diámetros (el más largo de las lesiones tumorales, el eje menor de los ganglios linfáticos) de todas estas lesiones. Si, como se ha indicado anteriormente, se incluyen los ganglios linfáticos en la suma, el eje menor se añade a ésta. Se utilizará la suma de los diámetros basales como referencia para seguir caracterizando la respuesta tumoral objetiva de la dimensión medible de la enfermedad de la forma siguiente:

- **Respuesta completa (RC)**: desaparición de todas las lesiones diana. Los ganglios linfáticos patológicos (ya sean diana o no-diana) deberán tener una reducción del eje menor a < 10 mm.

- Respuesta parcial (RP): como mínimo **una reducción del 30%** en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.
- Progresión de la enfermedad (PE): como mínimo **un aumento del 20%** en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña registrada en el estudio (incluida la suma basal si es la más pequeña del estudio). Además del incremento relativo del 20%, la suma también deberá demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. Obsérvese que la aparición de una o varias lesiones también se considera progresión.
- Enfermedad estable (EE): ni una reducción suficiente para ser calificada como RP, ni un aumento suficiente para ser clasificado como PE, tomando como referencia la suma de diámetros más pequeña desde el comienzo del estudio.

◆ Lesiones no diana

La evaluación de las lesiones no diana será la siguiente:

- Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcador tumoral. Todos los ganglios linfáticos deberán ser de tamaño no patológico (< 10 mm de eje menor).
- Sin RC / Sin PE: persistencia de una o varias lesiones no diana y/o la permanencia del nivel del marcador tumoral por encima de los límites de normalidad.
- Progresión de la enfermedad (PE): aparición de una o varias lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes, como el aumento de la efusión pleural de “traza” a “importante”, aumento de la linfangitis de localizada a generalizada.

Como el empeoramiento de las lesiones no medibles no se puede determinar fácilmente, una prueba útil que se puede realizar para valorar la progresión inequívoca de las pacientes es considerar si el aumento general de la enfermedad sobre la base de la enfermedad no medible es comparable en magnitud al aumento que sería necesario para declarar PE en la lesión medible, es decir, un aumento de la masa tumoral que represente un aumento del 73% más del volumen (el equivalente a un aumento del 20% de diámetro en una lesión medible).

Mejor respuesta global

La mejor respuesta global se determina una vez conocidos todos los datos de la paciente.

La mejor respuesta global se define como la mejor respuesta a lo largo de todas las valoraciones en el tiempo.

La determinación de la respuesta global se detalla en la siguiente tabla.

Respuesta durante el periodo

| Lesiones diana | Lesiones no diana | Lesiones nuevas | Respuesta global |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|
| RC | RC | No | RC |
| RC | Sin RC / Sin PE | No | RP |
| RC | Sin evaluar | No | RP |
| RP | Sin PE o sin evaluar todas | No | RP |
| EE | Sin PE o sin evaluar todas | No | EE |
| Sin evaluar todas | No PE | No | SE |
| PE | Cualquiera | Sí o No | PE |
| Cualquiera | PE | Sí o No | PE |
| Cualquiera | Cualquiera | Sí | PE |

Los ganglios linfáticos no diana deberán ser evaluados para documentar una respuesta informada sobre las lesiones diana.

8.1.3. Evaluación farmacogenómica

Es de aplicación para este procedimiento la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Este procedimiento se realizará tan solo en los casos en los que el paciente haya otorgado su consentimiento para ser incluido en el análisis traslacional farmacogenómico.

Se realizan 2 extracciones de sangre de 10 ml a cada paciente (en ambos brazos de tratamiento), en la fecha de aleatorización y en el momento de la progresión tumoral o salida del estudio. Estas dos extracciones se realizarán aprovechando una extracción rutinaria, por lo que este procedimiento no conllevará venopunciones adicionales para el paciente.

Asimismo siempre que sea posible se recogerán muestras de tejido tumoral parafinadas obtenidas en la resección transuretral, en la pieza de cistectomía o mediante biopsia de lesión metastásica.

Se realizarán determinaciones genéticas de marcadores relacionados con las vías de reparación del ADN y con la actividad de agentes antimicrotúbulo. Los marcadores que se analizarán serán expresión de BRCA1, RAP80 y AEG-1 (astrocyte elevated gene-1) así como la metilación de DAB2IP (DOC-2/DAB2 interactive protein)

Los ensayos de metilación se realizarán sobre ADN aislado tanto del tumor como del suero/plasma del paciente:

- Para suero/plasma se aislará el ADN libre circulante a partir de 400 microlitros utilizando las columnas comerciales estándar de silica o similar (p.ej. Qiagen MiniBlood Kit®). El ADN resultante se resuspenderá en 50 microlitros de agua bidestilada.
- Para tejido, el área tumoral correspondiente a un mínimo de 3-4 mm² se aislará mediante Microdissección Láser. Para ello los cortes de 5 micras del tejido parafinado se montarán en portaobjetos Penmembrane. Previamente, un corte consecutivo teñido con hematoxilina/eosina será valorado por un patólogo, quien indicará las áreas a microdisecar. El ADN se extraerá mediante técnica de digestión con proteinasa K y posterior purificación con fenol/cloroformo y precipitación con etanol. El ADN se resuspenderá en agua bidestilada y se guardará a -80C hasta su utilización.

Los ensayos de metilación se llevarán a cabo mediante técnica de MSP (*methylation specific PCR*), basado en el efecto diferencial del tratamiento con bisulfito sódico e hidroquinona sobre las citosinas metiladas versus no metiladas.

Los resultados de metilación son cualitativos, e indican la presencia o ausencia de metilación y se correlacionarán con las características clínico-patológicas de los pacientes.

Para el análisis de expresión de los genes, se utilizará ARN aislado del tejido tumoral, partiendo de un área correspondiente a un mínimo de 3-4 mm², aislado mediante Microdissección Láser. Para ello los cortes de 5 micras del tejido parafinado se montarán en portaobjetos Penmembrane. Previamente, un corte consecutivo teñido con hematoxilina/eosina será valorado por un patólogo, quien indicará las áreas a microdisecar. El ARN se extraerá mediante técnica de digestión con proteinasa K, en presencia de EDTA y posterior purificación con fenol/cloroformo (pH=4.0) y precipitación con isopropanol. El ARN se resuspenderá en agua bidestilada y se guardará a -80C hasta su utilización

A partir del ARN se generará mediante retrotranscripción el cDNA, a partir del cual se analizará la expresión génica, utilizando para ello la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real (plataforma AB7900HT), utilizando *primers* y sondas específicas diseñadas a partir de LocusLink (base pública del NCI). Los valores de expresión se calcularán utilizando expresión relativa siguiendo la fórmula $2^{-\Delta\Delta C_t}$, utilizando beta-actina como gen endógeno y dos calibradores (RNA de pulmón y de hígado comerciales). Los datos generados serán cuantitativos, aunque los análisis de correlación entre la expresión y las características clínico-patológicas se realizarán utilizando tanto los datos de expresión considerados como variable continua como también como variable discreta, es decir, después de su categorización por medianas de expresión (alto versus bajo) como por terciles y cuartiles. También

se aplicarán técnicas de simulación para buscar el mejor punto de corte que discrimine sub-poblaciones de pacientes atendiendo a progresión y supervivencia.

El responsable de las muestras es el Dr. Albert Font, del servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncologia (ICO) – Badalona.

Para el envío de las muestras se seguirá el siguiente procedimiento:

8.1.4. Envío de muestras para el análisis traslacional farmacogenómico.

1. Firma del consentimiento informado para la participación en el análisis traslacional farmacogenómico.

2. Extracción y procesado de muestras de sangre periférica (en la basal y a la progresión de la enfermedad o salida del estudio):

Se realizará la extracción de 10 ml de sangre periférica de todos los pacientes.

Cada centro dispondrá de kits con:

- Caja para el envío.
- 1 tubo que contiene EDTA/K2E
- 2 tubos con activador SS-T Clot
- 2 tubos de plástico

| A. Extraer sangre | B. Centrifugar | C. Traspasar suero | D. Enviar |
|---|--|---|---|
|  |  |  |  |
| <p>Extraer de cada paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 tubo que contenga EDTA/ K2E · con 10 mL - 2 tubos con activador SS-T Clot con 8,5 mL | <p>Mantener los 2 tubos con activador SS-T Clot a temp. ambiente durante 10-15 min. y, después, centrifugar a 1800 rpm durante 10 min.</p> | <p>Traspasar el suero a dos nuevos tubos estériles. Desechar los tubos centrifugados.</p> | <p>Enviar el tubo EDTA/K2E y los dos tubos con el suero.</p> |
| <p>En caso de que exista un lapso de tiempo superior a 3 horas entre la recogida de las muestras y su envío, deben guardarse a 4° C en nevera, PERO NO CONGELAR EN NINGÚN CASO</p> | | | |

Los tubos deberán ser identificados con el código de protocolo y el código del paciente asignado exclusivamente para el estudio.

3. Muestras de biopsia: se enviará el bloque de parafina del tejido tumoral del paciente debidamente identificado con el código del paciente en el estudio. El bloque será devuelto a cada centro de referencia tras completar los estudios. En el envío, deberá incluirse una copia del informe anatomopatológico del centro hospitalario en cuestión.

4. Envío de las muestras de sangre y de tejidos biológicos a:

Dr. Albert Font
Servicio de Oncología Médica
ICO - Badalona
Hospital Germans Trias i Pujol
Edificio Maternidad, 6ª planta
Carretera de Canyet s/n
08916 Badalona

Llamar al servicio de mensajería MRW (de lunes a jueves) para solicitar transporte refrigerado:

Teléfono 934 600 222

En caso de que las muestras estén disponibles en viernes, se ruega mantenerlas refrigeradas y proceder a su envío al siguiente día laborable.

En caso de duda con la sistemática, contactar con el Laboratorio de biología molecular:

Sr. José Luis Ramírez: tel. 934 978 684

Sra. Irene Pérez: tel. 934 978 729

Horario: 8.00h -17.00h (lunes a viernes)

Tanto para el envío de muestras biológicas como el de informe de anatomía patológica, se eliminarán los datos identificativos y de filiación del paciente, constando solo el código identificativo asignado en el estudio.

5. Conservación de las muestras de sangre y de tejidos biológicos:

Las muestras se conservarán en:

Laboratorio Oncología, Servicio de Oncología Médica

ICO - Badalona

Instituto Recerca Biomédica Germans Trias i Pujol

Edificio Escuelas

Carretera de Canyet s/n

08916 Badalona

Dado que se prevé utilizar las muestras para otros estudios diferentes en la línea para se dona, las muestras se conservarán en un biobanco en cumplimiento con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, por un periodo de 5 años

8.2. CUMPLIMIENTO

La administración del tratamiento en estudio será realizada en el centro de investigación y será supervisada por un médico o personal de enfermería del departamento de oncología. El investigador y/o el farmacéutico debe conservar registros adecuados y precisos que muestren la recepción y la distribución de toda la medicación del estudio.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

9.1. ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA)

9.1.1. Definición

Un acontecimiento adverso es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación casual con dicho tratamiento.

Esto incluye signos, síntomas y enfermedades intercurrentes y desviaciones significativas con respecto a los valores de laboratorio basales, que puedan ocurrir en el transcurso del estudio clínico, independientemente de que se consideren relacionados o no con el tratamiento.

Todas las pruebas de laboratorio para las cuales se obtengan resultados anormales después del comienzo del tratamiento en estudio deberán repetirse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o hasta que se alcance una situación estable. Los resultados anormales se definen como resultados que quedan fuera de los valores normales del laboratorio y que son clínicamente significativos. La frecuencia con la que se tenga que realizar dichos controles se basará en el juicio del investigador dependiendo del grado de anomalía.

Para todos los casos, se identificará la etiología en la medida de lo posible y se notificará al promotor.

9.1.2. Graduación de los acontecimientos adversos

La gravedad de los acontecimientos adversos se determinará utilizando la CTCAE versión 4.0.

9.1.3. Notificación de acontecimientos adversos

Se consignará en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) cualquier acontecimiento adverso o intercurrente que ocurra en el transcurso del estudio, notificado de forma espontánea por el paciente u observado por otras personas. Los registros describirán la naturaleza (diagnóstico, signos y síntomas), gravedad, fecha/hora de inicio, fecha/hora de finalización, resultado, acciones tomadas y relación con el tratamiento en estudio (de acuerdo con la opinión del investigador). Se especificará si el acontecimiento es grave o no.

En cada visita posterior se evaluarán los AA ya registrados y determinados como “en curso”. Si se han resuelto, se completarán los detalles en el CRD. Si cualquier AA empeora, en cuanto a frecuencia de crisis/síntomas o gravedad, se iniciará un nuevo registro del acontecimiento (es decir, se requieren informes distintos para variaciones de frecuencias y/o de gravedad del mismo acontecimiento para permitir realizar informes completos de seguridad y su análisis posterior).

9.2. REACCIÓN ADVERSA (RA)

9.2.1. Definición

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

9.3. ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG) Y REACCIÓN ADVERSA GRAVE (RAG)

9.3.1. Definición de AAG Y RAG

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

- Provoque la muerte (cualquiera que sea la causa),
- Amenace la vida del sujeto,
- Requiera la hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización existente,
- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante,
- De lugar a una anomalía o malformación congénita,
- 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.

Cualquier sobredosis que cumpla criterios de gravedad deberá notificarse como AAG como se describe en la sección 9.4.

Un embarazo que acontezca después de la exposición de la paciente al fármaco deberá notificarse en el formulario de notificación de AAG como se describe en la sección 9.5.

NOTA: Hospitalizaciones (excepciones)

No será notificada como AAG cualquier hospitalización o prolongación de una hospitalización debida a las circunstancias abajo listadas:

- Procedimiento médico/quirúrgico programado (por el protocolo),
- Preparación de rutina de una valoración de salud o procedimiento (por ej. colonoscopia de rutina),
- Admisión médico/quirúrgica programada (programada antes de la entrada en el estudio, se requiere la documentación adecuada),
- Razones administrativas o sociales (por ej. falta de vivienda, incapacidad económica, descanso del cuidador, circunstancias familiares)

Cualquier muerte que ocurra mientras el paciente esté en el estudio, incluidas las muertes por progresión de enfermedad y muertes en los 30 días posteriores a la última administración del fármaco en estudio, tendrán que notificarse como AAG.

9.3.2. Notificación de AAG

El promotor del estudio delega en Pierre Fabre Ibérica las tareas de farmacovigilancia derivadas del presente ensayo clínico.

Tan pronto como se le informe del acontecimiento, el investigador tendrá que recoger todos los acontecimientos adversos graves una vez se haya firmado el consentimiento informado, durante el tratamiento y 30 días después de la última administración del fármaco en estudio, de acuerdo con las definiciones mencionadas anteriormente e independientemente del tratamiento o de la relación con el fármaco en estudio.

El investigador debe notificar a Pierre Fabre Ibérica, como entidad delegada por el promotor para las tareas de farmacovigilancia, este acontecimiento enviando en un plazo de **24 horas** el formulario de “Notificación de acontecimiento adverso grave” (informe inicial) con toda la información disponible sobre el acontecimiento, incluida la valoración de causalidad, enviándolo por fax a:

Pierre Fabre Ibérica
Dr. Javier Gayo Ramos
Fax 934 833 090

El responsable de la seguridad notificará a las autoridades competentes en un plazo de 15 días naturales a partir del momento en el que se haya 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 responsable de seguridad enviará la información en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el responsable de seguridad 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.

9.3.3. Seguimiento de los AAG

Se tendrá que documentar adecuadamente desde el punto de vista médico cualquier acontecimiento adverso grave y/o inesperado, y la información deberá estar disponible lo antes posible.

El investigador debe elaborar un informe clínico especial o utilizar el formulario de “Notificación de un acontecimiento adverso grave” (“seguimiento”) y recoger los resultados de las exploraciones

realizadas así como los informes de la hospitalización. El investigador debe notificar al promotor la información de seguimiento en un plazo de 24 horas.

Se hará un seguimiento de los acontecimientos adversos graves hasta su resolución o estabilización.

9.3.4. AAG posteriores al estudio

Se notificará al promotor cualquier AAG que ocurra durante los 30 días siguientes a la última administración del fármaco en estudio al sujeto.

Se notificará también al promotor cualquier acontecimiento que ocurra en cualquier momento tras la finalización del tratamiento en estudio del sujeto que pudiera estar relacionado con dicho tratamiento en estudio según la opinión del investigador.

9.3.5. Responsabilidades del promotor a efectos de informes de seguridad

El promotor delega en Pierre Fabre Ibérica la presentación de informes rápidos y periódicos tanto a las Autoridades Competentes como a los Comités Éticos mediante procedimientos corporativos normalizados de trabajo conforme a la directiva EU 2001/20/EC teniendo en cuenta los requisitos locales específicos.

9.4. NOTIFICACIÓN DE SOBREDOSIS AL PROMOTOR

Se define como sobredosis la administración accidental o intencionada de una dosis de un producto que se considera excesiva y médicamente importante.

El abordaje médico de la sobredosis incluirá las habituales intervenciones paliativas y terapéuticas dirigidas a corregir las manifestaciones clínicas presentes y a evitar las posibles complicaciones.

A falta de criterios de gravedad, la sobredosis y el acontecimiento adverso asociado si lo hubiere solo se notifican en la página de AA del CRD. Si se cumple la definición de criterio de gravedad, deberá rellenarse el formulario de notificación de AAG y transmitirlo al promotor.

9.5. NOTIFICACIÓN DE EMBARAZO AL PROMOTOR

Los embarazos descubiertos en el periodo entre la firma del consentimiento informado y antes de la exposición al fármaco no se han de notificar al promotor salvo que estén asociados a un criterio de gravedad (por ej. acontecimiento adverso grave por procedimiento relacionado con el protocolo del estudio). Si se confirma el embarazo, las mujeres no deberán recibir el fármaco(s) en estudio y serán retiradas inmediatamente del estudio.

Si existe sospecha de embarazo mientras la mujer está recibiendo el tratamiento en estudio, deberá interrumpir inmediatamente el fármaco en estudio hasta que se conozca el resultado de la prueba de embarazo. Si se confirma el embarazo, se interrumpirá permanentemente el tratamiento en estudio de la manera adecuada. Los investigadores deberán informar al promotor sobre cualquier embarazo que acontezca durante o después de la exposición de la paciente al fármaco en estudio y hasta 3 meses después de la última administración del fármaco en estudio. El investigador deberá informar inmediatamente al monitor mediante el formulario de notificación de AAG y también notificar el embarazo en la página de AA del CRD.

Las mujeres que se queden embarazadas durante o después de la exposición al fármaco en estudio deberán recibir seguimiento por parte del investigador hasta la terminación del embarazo. Si el embarazo llega a término, el resultado deberá notificarse al promotor (estado de salud del recién nacido) como seguimiento mediante el formulario de notificación de AAG.

10. FARMACIA CLÍNICA

10.1. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

10.1.1. Información farmacéutica de vinflunina

Suministro de fármacos

El promotor ha suscrito un acuerdo con el fabricante, “Pierre Fabre Medicament”, para el suministro de la vinflunina i.v. gratuitamente a cada centro.

Nombre del fármaco en estudio

- DCI (OMS): vinflunina.
- Nombre comercial: JAVLOR®.
- Nombre químico: 20', 20'-difluoro 3'4'-dihidrovinoelbina.

Presentaciones farmacéuticas

Presentación: vial de vidrio neutro conteniendo concentrado para elaborar una solución de vinflunina para infusión:

- 50 mg / 2 ml.
- 250 mg / 10 ml.

Se diluirá la vinflunina para su administración.

Composición: ditartrato de vinflunina 68,37 mg correspondiendo a vinflunina (base) 50,00 mg y agua para inyección c.s.p. 2 ml o ditartrato de vinflunina 341,85 mg correspondiendo a vinflunina (base) 250,00 mg y agua para inyección c.s.p. 10 ml.

10.1.2. Conservación

- La fecha de caducidad viene indicada en las etiquetas de las cajas y de los viales.
- Conservar en la nevera (2° C a 8° C) protegido de la luz en su envase original cerrado.
- No congelar.
- El estudio de la estabilidad permite el envío (no más de 7 días) a temperatura de hasta 25° C protegido de la luz en el envase original cerrado.
- Tras la reconstitución del producto en la bolsa de infusión de polietileno o cloruro de polivinilo, se recomienda su administración en un plazo de 24 horas incluso cuando se conserve en condiciones refrigeradas y protegido de la luz.

10.1.3. Utilización de los envases

La vinflunina se debe utilizar vial por vial en todos los pacientes según la dosificación indicada en la sección 5.1.1. Cada vial es para uso único.

10.1.4. Etiquetado del fármaco en estudio

El concentrado de vinflunina para solución de infusión se presenta en una caja de poliestireno sellada con 10 viales de dosis única de vinflunina 50 mg/2 ml o 250 mg/10 ml cada uno.

Cada caja y cada vial se etiquetan con la información que figura en el Apéndice 4 (vinflunina i.v. 50 mg/2 ml y 250 mg/10 ml).

10.2. CONTABILIDAD Y DISPENSACIÓN DEL FÁRMACO EN EL CENTRO

El farmacéutico del hospital o el investigador tienen la responsabilidad de conservar la vinflunina de forma adecuada, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, y de dispensar el tratamiento a los pacientes. La vinflunina debe usarse de acuerdo con el protocolo y solo puede hacerlo el Investigador.

El investigador y/o el farmacéutico deben mantener registros adecuados y precisos que detallen la recepción, conservación y distribución de la vinflunina entregada por el fabricante.

Estos registros incluyen:

- Todas las cartas adjuntas que proporcionan un listado con el número de lote de la medicación, cantidades recibidas y fecha de recepción;

- Los formularios de Contabilidad del Fármaco que incluyen la identificación del paciente, la fecha de dispensación, cada cantidad dispensada. El Promotor conservará el original y se dejará copia en el centro en el archivo del farmacéutico.

10.3. RETIRADA DE LOS FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

En caso de retirada de la vinflunina (decisión tomada por las autoridades sanitarias o el promotor), el promotor informará inmediatamente de ello al investigador.

El investigador, en colaboración con los representantes del promotor debe interrumpir urgentemente la administración de vinflunina a los sujetos / pacientes.

El monitor en colaboración con el Departamento de Farmacia Clínica del fabricante organiza la devolución de vinflunina a la unidad de suministro de fármacos del fabricante, conforme a los procedimientos de este.

10.4. FÁRMACO NO UTILIZADO Y DESTRUCCIÓN

El investigador debe conservar la vinflunina no utilizada o bien devolverla al farmacéutico. Toda la vinflunina no usada debe ser destruida en el centro o bien devuelta al promotor. La destrucción se llevará a cabo de acuerdo con los procedimientos tanto del promotor como del centro y después de la comprobación del monitor. El investigador o el farmacéutico tienen la responsabilidad de asegurar que la medicación en estudio utilizada por los sujetos más la medicación sobrante, corresponda a la cantidad total recibida, procedente del Promotor. Se tendrá que explicar cualquier discrepancia.

11. ANÁLISIS DE DATOS

11.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio está diseñado para evaluar la mediana de supervivencia libre de progresión. El cálculo del tamaño de la muestra se basa en los siguientes supuestos clínicos: consideramos una mediana de SLP inaceptable para la rama experimental de 4 meses (p_0) y una bastante aceptable de 6,5(p_1). Con un tiempo de reclutamiento de 12 meses y un seguimiento mínimo de 12 meses, con un error tipo I de 0.05 (α , test de una cola), y con un error tipo II de 0.1 (β), encontramos que el tamaño de muestra es de 39 pacientes evaluables por rama.

Esta cifra aumentará un 10% por las posibles pérdidas de pacientes evaluables. La cifra final es de 43 por rama. En total necesitamos 86 pacientes.

11.2. VIOLACIONES DEL PROTOCOLO

Las desviaciones principales y secundarias del protocolo en el momento de la entrada en el estudio y durante el estudio se describirán en el plan de análisis estadístico.

11.3. POBLACIÓN ANALIZADA

11.3.1. Población por intención de tratar (ITT)

Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en la población por intención de tratar. Serán analizados en la rama a la que fueron asignados según la aleatorización.

11.3.2. Población elegible

La población elegible es un subconjunto de la población ITT. Para ser incluidos en la población elegible, los pacientes no deberán tener ninguna desviación principal del protocolo en momento de la entrada en el estudio (las desviaciones principales del protocolo estarán definidas en el PAE). Los pacientes de esta población serán analizados en la rama a la que fueron asignados según la aleatorización.

11.3.3. Población evaluable con respecto a la respuesta

La población evaluable con respecto a la respuesta es un subconjunto de la población elegible. Para ser incluidos en la población evaluable, los pacientes deben ser **elegibles, evaluables y tratados** en la rama a la que han sido asignados por la aleatorización.

Para ser **evaluable**, un paciente deberá ser elegible, evaluable y tratado en la rama a la que ha sido asignado aleatoriamente. Todas las lesiones basales deben haberse evaluado al menos una vez después del tercer ciclo (9 semanas) o antes en caso de progresión tumoral precoz, con el mismo método de medición que en el periodo basal, de acuerdo con la práctica asistencial del centro.

Los pacientes incluidos en la rama de observación serán seguidos con exámenes radiológicos cada 9 semanas, siguiendo la práctica habitual asistencial.

11.3.4. Población evaluable con respecto a la seguridad

En el análisis de la seguridad, se incluirá a todos los pacientes tratados. Se analizarán en la rama del tratamiento que realmente recibieron.

11.4. DEFINICIONES

- Tasa de respuesta objetiva

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

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

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

- Tasa de control de la enfermedad

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

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

siendo:

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

- Duración de la respuesta

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

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

ausencia de progresión, la duración de la respuesta se censurará en la fecha de la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico.

- Duración del control de la enfermedad

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

- Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión se calculará a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha de la progresión o de la muerte (sea cual fuere el motivo de esta).

Los pacientes que fallezcan sin evidencia de progresión serán considerados eventos en la fecha de éxitus y aquellos que tampoco hayan progresado en el momento del análisis serán censurados con fecha del último control.

- Tiempo hasta la respuesta

El tiempo hasta la respuesta se calculará a partir de la fecha de aleatorización y hasta la primera notificación de una respuesta.

- Supervivencia global

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

11.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS CLÍNICOS

11.5.1. Análisis de la eficacia

Para evaluar la eficacia del tratamiento experimental, posteriormente de un seguimiento mínimo de 12 meses después del final del reclutamiento, utilizaremos la prueba de hipótesis que considera estudio positivo si la mediana de SLP es mayor de 5,29 meses y negativo si pasa lo contrario.

Las respuestas globales también se expresarán con sus intervalos de confianza.

El análisis de la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta y el control de la enfermedad, el tiempo hasta la respuesta y la supervivencia global se realizarán con el método de Kaplan-Meier.

11.5.2. Análisis de la seguridad

En todos los pacientes tratados se realizarán análisis de seguridad. Para clasificar las toxicidades se usará la versión 4.0 de NCI-CTC. Los análisis de grado máximo se realizarán por ciclo y por paciente.

Análisis intermedio de seguridad: Se realizará un análisis intermedio de seguridad cuando los primeros 12 pacientes de la rama experimental hayan recibido un mínimo de dos ciclos de tratamiento, a menos que se documente progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o rechazo del paciente.

El cálculo de tamaño muestral para este objetivo no está basado en ningún test estadístico debido a que es una valoración meramente descriptiva de seguridad que servirá para verificar que el tratamiento experimental es seguro para seguir tratando pacientes.

El análisis de los datos se efectuará mediante tablas descriptivas por paciente y por ciclos separadas por rama de tratamiento. Para las comparaciones de estas variables cualitativas utilizaremos la prueba Chi-cuadrado o la prueba Exacta de Fisher, dependiendo el caso. Las comparaciones se realizarán mediante test a dos colas y con nivel de significación del 5%.

11.5.3. Análisis de variables secundarias:

El análisis de la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta y el control de la enfermedad, el tiempo hasta la respuesta y la supervivencia global se realizarán con el método de Kaplan-Meier.

Para las variables de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, duración de respuesta, duración de control de la enfermedad y tiempo hasta la respuesta, se calcularán las medianas y tasas de supervivencia a diferentes tiempos con sus correspondientes intervalos de confianza del

95% en cada una de las ramas de tratamiento. También se calculará las curvas de supervivencia por Kaplan-Meier para cada rama de tratamiento.

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

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

Compararemos las variables de supervivencia, SG, SLP y duración de respuesta mediante el test Log-Rang y calcularemos el Hazard Ratio de estas variables de supervivencia y su intervalo de confianza del 95 % mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox

12. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

12.1. RECOGIDA DE DATOS

12.1.1. CRD

Todos los datos obtenidos en el estudio descrito en este protocolo se registrarán en los CRD. El CRD de cada uno de los sujetos se presentará en una carpeta. El CRD se completará cronológicamente y se actualizará periódicamente para reflejar los datos más recientes acerca de los pacientes incluidos en el estudio.

Antes del comienzo del estudio, el Investigador rellenará un formulario de “Delegación de obligaciones importantes relacionadas con el estudio”, que muestre las firmas e iniciales de las personas autorizadas para añadir o modificar entradas en los CRD.

Todos los CRD deberán rellenarse cuidadosamente con bolígrafo de tinta negra. En todas las páginas donde se introduzca información, deberá consignarse el código del sujeto. El formulario de fin del tratamiento y el formulario de estado de seguimiento deberán ir fechados y firmados por un investigador autorizado.

Deberán corregirse los errores tachando la entrada incorrecta con una sola línea y escribiendo el nuevo valor lo más cerca posible del original. La corrección deberá ir fechada y llevar las iniciales de una persona autorizada.

Aunque los sujetos pueden ser entrevistados por el personal de enfermería de la investigación o equivalente con formación (por ej. un estudiante de medicina, el ayudante de un médico), el investigador deberá verificar que todas las entradas de datos son precisas y correctas, incluida la verificación de que el sujeto cumple los criterios de admisión en el estudio antes de dispensar la medicación en estudio. Las exploraciones físicas debe realizarlas un profesional médico colegiado.

El formulario de Fin de Tratamiento deberá ser completado para cada paciente al finalizar el estudio o al salir de él.

Los formularios originales serán enviados al promotor. La copia se conservará en los archivos del investigador.

Si el Investigador se traslada de lugar, los archivos del sujeto se conservarán en los archivos del hospital.

12.1.2. Documentos fuente

Definición:

- Datos fuente: Toda la información en documentos originales y copias compulsadas de registros originales de resultados clínicos, observaciones u otras actividades de un ensayo clínico necesarias para la reconstrucción y evaluación del ensayo. Los datos fuente irán incluidos en los documentos fuente (registros originales o copias compulsadas).
- Documentos fuente: documentos originales, datos y registros (por ej., registros de enfermos, historias clínicas o de consulta, apuntes de laboratorio, memorandos, registros, datos registrados en instrumentos automatizados, copias o transcripciones compulsadas después de su verificación, microfichas, negativos fotográficos, microfilm o soportes magnéticos, radiografías, archivos de sujeto y registros de farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico).

Los pacientes deberán haber permitido por escrito que su historia médica sea leída por el personal autorizado por el promotor y por las autoridades reguladoras. Esta información va incluida en el consentimiento informado.

12.2. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO

El Spanish Oncology Genito Urinary Group firmará los acuerdos oportunos para nombrar a un asistente de investigación clínica (AIC) para supervisar este estudio y contactar periódicamente con el centro, incluida la gestión de las visitas a dicho centro.

Las actividades del AIC consistirán en:

- Visita de inicio al centro para recoger y distribuir documentación fundamental previa al estudio; dar instrucciones al investigador y al personal del centro sobre el protocolo, procedimientos del estudio y expectativas; conseguir que el investigador le asegure el cumplimiento de los requisitos del estudio y las normas de BPC e informar al investigador y al personal apropiado para el estudio sobre los materiales de dicho estudio.
- Visitas de monitorización: según las normas de Buenas Prácticas Clínicas, los AIC involucrados en el presente estudio han recibido instrucciones completas acerca de la confidencialidad y pueden realizar cualquier control que sea necesario sobre consentimiento informado y los CRD, incluido el cotejo de datos clínicos y de laboratorio con la historia clínica de la paciente. Todas las observaciones y resultados deberán ser verificables. Durante las visitas de monitorización, el AIC:
 - comprobará y valorará el progreso del estudio,
 - revisará los datos recogidos para el estudio,
 - realizará la Verificación de Documentos Fuente (historias clínicas),
 - detectará cualquier problema y conducirá a su resolución,

Todas estas acciones se llevarán a cabo para verificar que:

- los datos son auténticos, precisos y completos,
- se protegen la seguridad y los derechos de los sujetos,
- el estudio se lleve a cabo con arreglo al protocolo aprobado actualmente (y cualquier enmienda), las normas de BPC y todos los requisitos normativos aplicables.

El investigador acepta permitir al AIC el acceso directo a todos los documentos relevantes y dedicar su tiempo y el de su personal al AIC para comentar los resultados y cualquier asunto de interés.

13. GESTIÓN DE DATOS

13.1. INTRODUCCIÓN DE DATOS

Los datos del estudio se introducirán en una base de datos de forma continua.

13.2. REVISIÓN DE DATOS

Se realizarán controles de coherencia sobre los datos. Las dudas resultantes se editarán y se transmitirán al equipo de investigación. Las respuestas a dichas preguntas aprobadas por el investigador se integrarán en la base de datos.

13.3. BLOQUEO DE DATOS

Después de realizar las correcciones y modificaciones se bloqueará la base de datos.

Se extraerán dichos datos de la base a los archivos de datos SAS para su análisis estadístico.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS GENERALES

14.1. CONDICIONES ÉTICAS

Este estudio se realizará con arreglo a los principios manifestados en la Declaración de Helsinki y posteriores enmiendas y con arreglo a la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95).

14.2. COMITÉ ÉTICO Y DISPOSICIONES LEGALES

Todos los documentos requeridos por las leyes nacionales y cualesquiera otros documentos informativos que puedan ser requeridos se presentarán a revisión a los Comités Éticos de acuerdo con la normativa vigente.

Se facilitará una copia de la aprobación oficial por escrito por parte del Comité Ético al promotor (directamente por el CEIC o por vía del investigador) con una lista de los nombres y cargos de sus miembros.

El promotor llevará a cabo la solicitud de autorización por la Autoridad Competente.

La selección de sujetos no dará comienzo antes de que se haya obtenido la aprobación del Comité Ético y el estudio haya sido autorizado por la Autoridad Competente.

14.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE, FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

14.3.1. Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento

Este ensayo clínico requiere de cada paciente que se otorgue el consentimiento diferenciado a:

- El ensayo clínico.
- El análisis traslacional farmacogenómico.

Con este motivo se han redactado dos hojas de información al paciente y dos formularios de consentimiento diferentes.

El paciente puede otorgar su consentimiento a participar en el ensayo clínico otorgando o no su consentimiento para participar en el análisis traslacional farmacogenómico. Por el contrario, si un paciente no otorga el consentimiento para participar en el ensayo clínico, no podrá participar en el análisis traslacional farmacogenómico.

Deberán proporcionarse las hojas de información a los pacientes antes de que tomen su decisión sobre participar o no en el estudio y en el análisis traslacional.

Esta información está basada en los elementos establecidos en la Declaración de Helsinki y las Directrices de BPC de la ICH. Deberá describir también las medidas tomadas para salvaguardar la privacidad de los sujetos y la protección de datos personales, de acuerdo con la Directiva Europea 95/46 EC.

Deberán explicarse los riesgos y restricciones, así como el derecho a negar o a interrumpir su participación en el estudio en cualquier fase, sin que esto afecte a la relación con el investigador y/o a su futura atención sanitaria.

El formulario escrito de información y consentimiento deberá ser presentado al sujeto con una explicación verbal. El sujeto debe otorgar su consentimiento y firmarlo personalmente antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Este procedimiento de información y consentimiento es responsabilidad del investigador.

El documento de información y consentimiento está realizado por duplicado: la copia original la guarda el investigador y una copia se le entrega al sujeto.

Si durante el ensayo se recibe algún tipo de información que pueda ser importante de cara al deseo del sujeto de seguir participando en el ensayo, deberá entregarse al sujeto consentimiento informado escrito actualizado para confirmar su conformidad de seguir participando en el ensayo.

14.4. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Toda la información acerca de este estudio (a excepción de los datos procedentes del consentimiento informado) serán introducidos en un ordenador bajo responsabilidad del promotor con arreglo a la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999 de 13 de diciembre. y a la Directiva Europea 95/46/CE.

14.5. PÓLIZA DE SEGURO

El promotor del estudio ha suscrito una póliza de seguro para este estudio en los términos establecidos en el artículo 8 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero (B.O.E. de 7 de febrero).

15. PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS

15.1. ENMIENDA AL PROTOCOLO

Ni el investigador ni el promotor podrán modificar el protocolo sin el consentimiento de las otras partes.

Todas las modificaciones del protocolo estarán sujetas a una enmienda que deberá ir fechada y firmada por ambas partes y deberá figurar como anexo del protocolo.

Las enmiendas relevantes se presentan para su aprobación/autorización al Comité Ético y a las Autoridades Competentes. Las enmiendas urgentes se presentan para su aprobación/autorización al Comité Ético y a las Autoridades Competentes, pero se pueden aplicar inmediatamente bajo condiciones específicas determinadas con el promotor.

15.2. DOCUMENTOS FUENTE, ALMACENAMIENTO DE LOS ARCHIVOS DEL INVESTIGADOR

El investigador:

- guardará todos los documentos relacionados con el ensayo en carpetas de archivo adecuadas. Deberán guardarse en el archivo las historias de los sujetos, los formularios originales de consentimiento informado, los documentos fuente, los cuadernos de recogida de datos, el inventario de fármacos, la correspondencia entre el Comité Ético y el promotor relativa al estudio.
- conservará todos los documentos en relación con la selección (consentimiento y resultados de la investigación) de todos los sujetos que hayan sido incluidos o no en el estudio.
- conservará una lista que identifique los nombres, direcciones (y/o número de historia clínica) de los sujetos, su código respectivo y las fechas de inclusión y finalización del periodo de ensayo, con el fin de permitir la comprobación de los datos reflejados en los cuadernos de recogida de datos con los de los documentos fuente.
- autorizará el acceso directo a los documentos fuente para monitorización, auditorías e inspecciones.

Los documentos relativos al ensayo se mantendrán en la más estricta confidencialidad en las oficinas del investigador como mínimo 5 años después de la finalización o interrupción del ensayo (Directiva Europea 2003/63/EC).

15.3. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

15.3.1. Finalización del estudio

La finalización del estudio se define como la fecha de la última progresión observada en el estudio. Sin embargo, para obtener una estimación precisa de la supervivencia global, será necesario un periodo de seguimiento adicional tras el reclutamiento del último paciente.

15.3.2. Finalización anticipada del estudio

15.3.2.1. Finalización anticipada del estudio decidida por el promotor

El promotor puede interrumpir el estudio en cualquier momento por cualquiera de las razones siguientes:

- Aparición de acontecimientos adversos de naturaleza tan grave que sería inaceptable continuar con el estudio;
- Índice de reclutamiento demasiado bajo como para suponer la finalización del estudio según sus características actuales en el plazo previsto para las inclusiones;
- Desviaciones de la Buena Práctica Clínica y/o de la normativa legal.

15.3.2.2. Finalización anticipada del estudio decidida por las Autoridades Competentes

Las Autoridades Competentes pueden suspender o prohibir un estudio si consideran que no se cumplen las condiciones de autorización o si tiene dudas sobre la seguridad o la validez científica del estudio.

15.4. AUDITORÍA

El promotor es el responsable de asegurar que tanto sus representantes (monitor, asistente de investigación clínica) como el investigador cumplen sus reglas, acordes con las normas de BPC. Se puede realizar una auditoría tanto interna en el Spanish Oncology Genito Urinary Group como en el centro de investigación en la que se cotejen los CRD y los documentos fuente. Es obligatoria la posibilidad de tener acceso directo a toda la documentación del estudio.

La información de los resultados de la auditoría se proporcionará verbalmente al investigador.

15.5. INSPECCIÓN

Las Autoridades Sanitarias pueden inspeccionar un centro de investigación o al promotor durante el transcurso del estudio o después de su finalización, para verificar el modo en el que se lleva a cabo el estudio y la calidad de los datos. El investigador proporcionará acceso directo a los documentos fuente.

15.6. CONFIDENCIALIDAD

Los materiales del estudio (protocolo, CRD, manual del investigador) contienen información confidencial.

A menos que se acuerde por escrito con el monitor, los investigadores deben mantener tal información como confidencial, y no debe ser divulgada a otros (excepto cuando sea así requerido por la normativa aplicable).

15.7. INFORME DEL ENSAYO CLÍNICO

Los análisis de datos, los informes estadísticos y la preparación del informe del ensayo clínico serán responsabilidad del promotor o de la persona que él designe. Al término del análisis de datos, se redactarán un informe final, que incluirá una revisión de los objetivos y métodos, una presentación y una discusión de los resultados. Este informe será un informe clínico y estadístico integrado. Este informe irá firmado por el(los) representante(s) del promotor y los investigadores coordinadores.

15.8. COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

Al término del estudio, se comunicarán a los investigadores los resultados globales de la investigación.

15.9. PUBLICACIÓN

El ensayo se incluye en una base de datos de acceso público como recomienda el International Committee of Medical Journal Editors en su documento Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

A continuación describimos el procedimiento normalizado para la publicación de los resultados, detallando cada uno de los aspectos importantes relativos al estudio.

15.9.1 Identificación de los autores

Los autores de un estudio serán aquellos que hayan aportado contribuciones relevantes al mismo, basándose en su aportación al diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación de los mismos y en la preparación del manuscrito y su revisión crítica.

Los autores deben otorgar la aprobación a la versión final para publicación.

15.9.2. Preparación del manuscrito

Al existir más de un coordinador en el estudio, será una decisión de consenso entre los mismos el designar a la persona responsable de la redacción del borrador del manuscrito, a partir de los datos del estudio.

El responsable de elaborar el manuscrito, deberá proporcionar el borrador a los demás autores, para revisión crítica, en un plazo de 6 meses desde el momento en que disponga del informe estadístico del estudio. El incumplimiento de este plazo motivará que se transfiera la responsabilidad de la preparación del manuscrito a otro de los coordinadores.

Los autores dispondrán de un plazo de 1 semana para emitir su informe y recomendaciones sobre el borrador del manuscrito.

El autor del manuscrito decidirá los cambios a realizar en el borrador, si esto fuera necesario.

El autor del manuscrito deberá asegurarse de que todos los investigadores que aparecen en la lista de autores están de acuerdo con el texto del manuscrito, antes de considerarlo como una versión definitiva.

15.9.3 Publicación de los resultados del estudio

En el presente estudio se aplicarán las normas sobre autorías para estudios promovidos por SOGUG adoptada por dicho grupo y que de forma concreta determinan:

- El artículo final será firmado, en primer lugar, por la persona designada por SOGUG como investigador principal y que en este caso se corresponde con del coordinador # 1.
- Se fomentará la inclusión de todos los centros participantes, incluyendo a aquellos de menor volumen de reclutamiento, de forma que participen de al menos en una de las publicaciones del estudio.
- Cualquier comunicación de resultados relacionada en algún modo con el estudio deberá ser aprobado por los tres coordinadores del mismo.

Aparte y de forma específica para el presente estudio se establece como parte de la política de publicaciones:

- Los dos coordinadores restantes, dada su involucración en el proceso de diseño, puesta en marcha, supervisión y comunicación del actual trabajo, constarán en la segunda posición (coordinador #2) y como firmante “senior” (coordinador #3).
- Los resultados de los estudios traslacionales se desarrollarán en comunicaciones independientes del artículo principal.

Todos los Investigadores Principales de los centros participantes que por limitaciones de la publicación elegida no puedan constar entre los autores, se incluirán en el apéndice de la publicación principal.

Las personas que hayan contribuido en la realización del trabajo de investigación como asistencia técnica o ayuda en la preparación del manuscrito aparecerán en los agradecimientos.

16. FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

16.1. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

El promotor ha obtenido la aprobación del laboratorio fabricante para que las muestras de Javlor[®] (vinflunina) sean suministradas libres de coste a los centros participantes en el estudio.

16.2. FINANCIACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

El promotor ha obtenido el compromiso por parte de laboratorios farmacéuticos para la donación al Spanish Oncology Genito Urinary Group de fondos para la promoción de la investigación. Estos fondos se consideran suficientes para el correcto desarrollo del estudio hasta la publicación de sus resultados. El promotor establecerá los acuerdos con terceras partes que sean precisos para la realización de tareas tales como aleatorización, monitorización, farmacovigilancia, *data management*, análisis estadístico, etc.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M & Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.* 18:581-592, 2007
- 2 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J. Clin* Mar-Apr;55(2):74-108, 2005.
- 3 Bellmunt J, Albiol S, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* May;19 Suppl 2:ii47-8, 2008
- 4 Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* Sep;18(17):3068-77, 2000
- 5 Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, Palmeri S, Gebbia V, Mancarella S, Sobrero A, Pezzella G, Comella P, Mangiameli A, Muci D; Italian Bladder Cancer Group. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep.* Feb;13(2):283-7, 2005
- 6 Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Heyer J, Houede N, Paz-Ares IG, Winquist E, Laufman LR, De Wit R, Sylvester R. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy; eortc 30987/intergroup study. *J Clin Oncol*, ASCO annual meeting proceedings part I, vol 25, 18s (june 20 supplement):iba5030, 2007.
- 7 Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer.* Apr 15;100(8):1639-45, 2004
- 8 Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, Solé LA, Baselga J. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer.* Nov15;80(10):1966-72
- 9 Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* Feb 15;20(4):937-40, 2002
- 10 Lin CC, Hsu CH, Huang CY, Keng HY, Tsai YC, Huang KH, Cheng AL, Pu YS. Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs.* Apr;18(4):487-91, 2007
- 11 Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Icol SJ, Kaufman DS. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* Jul 20;24(21):3451-7, 2006
- 12 Winquist E, Vokes E, Moore MJ, Schumm LP, Hoving K, Stadler WM. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urol Oncol.* May-Jun;23(3):150-4, 2005

- 13 Winquist E, Ernst DS, Jonker D, Moore MJ, Segal R, Lockwood G, Rodgers A. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Eur J Cancer*. Sep;39(13):1866-71, 2003
- 14 Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, Dunn RL, Vaishampayan U, Lara PN Jr, Chatta GS, Nanus DM, Glode LM, Trump DL, Chen H, Smith DC; National Cancer Institute. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2218-24. Erratum in: *J Clin Oncol*. Jul 1;26(19): 3295, 2008
- 15 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. Oct 24;374(9699):1432-40, 2009
- 16 Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT, Jaime JC, Russo F, Visseren-Grul C. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. Mar 8;10:85, 2010
- 17 Institut de Recherche Pierre Fabre Investigator's brochure Vinflunine® - Intravenous vinflunine Version n° 12, 2009
- 18 Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. Apr;4(4):253-65, 2004, Review
- 19 Hait WN, Rubin E, Goodin S. Tubulin-targeting agents. *Cancer Chemother Biol Response Modif*. 22:35-59, 2005, Review
- 20 Rowinsky EK, Tolcher A Antimicrotubule agents. In: DeVita JrVT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins :390-416, 2005
- 21 Kruczynski A, Barret JM, Etiévant C, Colpaert F, Fahy J, Hill BT. Antimitotic and tubulin-interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated Vinca alkaloid. *Biochem Pharmacol*. Mar 1; 55(5):635-48, 1998
- 22 Kruczynski A, Hill BT. Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development. A review of its preclinical anticancer properties. *Crit Rev Oncol Hematol*. Nov; 40(2):159-73, 2001. Review
- 23 Singer WD, Jordan MA, Wilson L, Himes RH. Binding of vinblastine to stabilized microtubules. *Mol Pharmacol*. Sep;36(3):366-70; 1989
- 24 Lobert S, Ingram JW, Hill BT, Correia JJ. A comparison of thermodynamic parameters for vinorelbine- and vinflunine-induced tubulin self-association by sedimentation velocity. *Mol Pharmacol*. May;53(5):908-15; 1998
- 25 Paule B, Saliba F, Gil-Delgado M-A et al Phase I and pharmacokinetic (PK) dose-adjusted study of IV vinflunine (VFL) in cancer patients with liver dysfunction (LD) – Pharmacokinetic results. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2007; 25: 102s, abstract # 2523.
- 26 Institut de Recherche Pierre Fabre Study L00070 IN 113 Q0 Pharmacokinetic study of IV vinflunine in cancer patients with renal impairment Internal study report 2007

- 27 Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winqvist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. Sep 20;27(27):4454-61, 2009
- 28 Culine S, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkow T, Lorenz J, Rolland F, Delgado FM, Longerey B, James N. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*. May 22;94(10):1395-401, 2006
- 29 Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, Smith DC, Ringuette S, de Wit E, Pautret V, George C. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer*. Sep 15;115(18):4110-7, 2009
- 30 CHMP assessment report for JAVLOR®. Javlor® European Public Assessment Report doc. EMEA/CHMP/370293/2009
- 31 Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*. Mar;31(1):103-15, 1975.
- 32 J. Herrstedt. Chemotherapy induced Nausea and Vomiting : ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 19 (Suppl.2) 110-112, 2008
- 33 Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. Jun 5;358(23):2482-94. 2008. Review
- 34 Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer*. May;16(5):453-9, 2008
- 35 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. May 6;328(18):1323-32, 1993. Review

Apéndice 1: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la:

29ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

53ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Washington 2002 (Agregada nota de Clarificación en Párrafo 29)

55ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tokio 2004 (Agregada nota de Clarificación en Párrafo 30)

59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial 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 Ética 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 último 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 INVESTIGACIÓN MÉDICA

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 apropiados.
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 solo 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 solo 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 solo 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 atestiguado 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 solo 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 solo 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 solo 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 INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, solo 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:
 - El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
 - 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.

Apéndice 2: ESCALA DEL ESTADO FUNCIONAL

**GRADUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL
CLASIFICACIÓN DE KARNOFSKY Y LA OMS**

| KARNOFSKY (%) | | PS OMS ¹ | |
|---------------|---|---------------------|---|
| 100 | Normal, sin molestias, ausencia de hallazgos de enfermedad | 0 | Capacidad de realizar de forma normal todas las actividades sin limitaciones. |
| 90 | Capacidad de realizar una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad | | |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad | 1 | Limitación de la actividad física enérgica, pero situación ambulatoria y capacidad de realizar trabajos ligeros. |
| 70 | Capacidad de cuidarse por sí mismo, incapacidad de llevar una actividad normal o realizar trabajos activos. | | |
| 60 | Precisa de asistencia ocasional, pero es capaz de realizar la mayoría de sus necesidades | 2 | Situación ambulatoria y capacidad de cuidarse de sí mismo, pero incapacidad de realizar ningún trabajo; levantado durante más del 50% de vigilia. |
| 50 | Precisa de una ayuda considerable y asistencia médica frecuente | | |
| 40 | Incapacitado, precisa de asistencia y ayuda especiales | 3 | Capacidad de cuidarse de sí mismo solo de forma limitada; encamado o en una silla durante más del 50% de vigilia. |
| 30 | Gravemente incapacitado, está indicada la hospitalización, aunque el fallecimiento no es inminente | | |
| 20 | Muy enfermo, hospitalización necesaria, tratamiento activo de apoyo necesario | 4 | Completamente incapacitado; no puede cuidar de sí mismo; tiene que permanecer en la cama o en una silla. |
| 10 | Moribundo, proceso fatal que progresa rápidamente | | |
| 0 | Fallecimiento | 5 | Fallecimiento |

¹Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

Apéndice 3: SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

ESTADIOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA^{2,3}

Con el objetivo de determinar el mejor curso de la terapia, los doctores a menudo evalúan el estadio de insuficiencia cardíaca del paciente de acuerdo con el sistema de clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). Este sistema relaciona síntomas con actividades diarias y calidad de vida del paciente.

| Clase | Síntomas del paciente |
|--------------|--|
| Clase I | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones o disnea (dificultad para respirar). |
| Clase II | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, o disnea (dificultad para respirar). |
| Clase III | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, o disnea (dificultad para respirar). |
| Clase IV | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca están presentes en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta. |

² *Criterio del comité de la New York Heart Association. Nomenclatura y Criterio para el Diagnóstico de enfermedades coronarias y de vasos sanguíneos. 9ª ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253-256*

³ *Guidelines ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda 2008*

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM⁴

(Clasificación para cancer de vejiga, 2002)

T-Tumor Primario

- Tx** El tumor primario no se puede evaluar
- T0** No hay evidenciade tumor primario.
- Ta** Carcinoma papilar no invasivo
- Tis** Carcinoma in situ: “tumor plano”
- T1** El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial.
- T2** El tumor invade el músculo.
- T2a** El tumor invade la muscularis propria superficial (mitad capa más profunda).
- T2b** El tumor invade la muscularis propria profunda (mitad capa más externa).
- T3** El tumor invade el tejido perivesical.
- T3a** Microscópicamente.
- T3b** Macroscópicamente (masa extravesical).
- T4** El tumor invade cualquiera de lo siguiente: próstata, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
- T4a** El tumor invade el estroma prostático, útero o vagina.
- T4b** El tumor invade la pared pélvica o la pared abdominal.

N- Ganglios linfáticos

- NX** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
- N0** No hay metástasis en ganglio linfático.
- N1** Metástasis en un único ganglio linfático, de 2 cm o inferior en su mayor dimensión.
- N2** Metástasis en un único ganglio linfático de más de 2 cm pero inferior a 5 cm en su mayor dimensión, o múltiples ganglios linfáticos, ninguno de más de 5 cm en su mayor dimensión.
- N3** Metástasis en ganglio linfático de más de 5 cm en su mayor dimensión.

M- Metástasi a distancia

- MX** No se puede evaluar la metástasi a distancia
- M0** No hay metástasi a distancia
- M1** MEtástasi a distancia

4 Stenzl A et al : The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol. 55(4): 815-25, 2009

Apéndice 4: ETIQUETADO DEL FÁRMACO

VINFLUNINA I.V. 50 mg/2 ml
ETIQUETADO DEL EMPAQUETADO COMERCIAL PARA EL ENSAYO

Estudio SOGUG2011/02, "MAJA"

Instrucciones de uso:
 (ver prospecto en el interior)
**EXCLUSIVAMENTE PARA
 ENSAYO CLÍNICO**

Promotor: SOGUG
Contacto: PIERRE FABRE IBÉRICA
 c/Ramón Trias Fargas, 7-11,
 08005 Barcelona. Tfno: 934 833 090



VINFLUNINA I.V. 250 mg/10 ml
ETIQUETADO DEL EMPAQUETADO COMERCIAL PARA EL ENSAYO

Estudio SOGUG2011/02, "MAJA"

Instrucciones de uso:
 (ver prospecto en el interior)
**EXCLUSIVAMENTE PARA
 ENSAYO CLÍNICO**

Promotor: SOGUG
Contacto: PIERRE FABRE IBÉRICA
 c/Ramón Trias Fargas, 7-11,
 08005 Barcelona. Tfno: 934 833 090



Apéndice 5: INDUCTORES O INHIBIDORES DE CYP3A4

Lista no exhaustiva de inductores e inhibidores del CYP 3A4

| Inductores de la isoforma 3A4 del citocromo P450 |
|--|
| Hierba de San Juan (Hypericum) |
| Antiepilépticos |
| <i>Barbitúricos:</i> Fenobarbital, Primidona |
| <i>No barbitúricos:</i> Fenitoina, Carbamazepina, Oxcarbazepina |
| Antirretrovirales |
| Efavirenz, Nevirapina |
| Antifúngicos |
| Griseofulvina |
| Antimicobacterianos |
| Rifabutina, Rifampicina |
| Corticosteroides |
| Dexametasona |
| Antihipertensivos |
| Bosentan |
| Antidepresivos |
| Fluvoxamina |
| Inhibidores de la isoforma 3A4 del citocromo P450 |
| Jugo de pomelo |
| Antirretrovirales |
| Amprenavir, Delavirdina, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, Darunavir |
| Antibacterianos |
| <i>Macrólidos:</i> Troleandomicina, Eritromicina, Telitromicina, Claritromicina |
| Cloramfenicol |
| Antimicobacterianos |
| Isoniazida |
| Antifúngicos |
| <i>Triazol:</i> Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol |
| <i>Imidazol:</i> Ketoconazol, Miconazol |
| Estrógenos |
| Etinilestradiol |
| Andrógenos |
| Danazol |
| Bloqueadores del canal de calcio |
| Diltiazem, Nicardipina, Verapamilo |
| Agentes Antiarrítmicos |
| Amiodarona |
| Antagonistas de Leucotrienos |
| Zafirlukast |

Extraído de:

Hansten P.H, Horn J.R

The top 100 drug interactions. A guide to patient management, 2007 Edition, H&H Publications, LLP

AFSSAPS

Referenciel national des interactions médicamenteuses – Interactions médicamenteuses et cytochromes, April 2005