PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Fármaco: AMD3100 (Plerixafor; Mozobil®), Fludarabina (Fludara®)

Código del protocolo: PLERIFLAG

Título del estudio: Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente.

Fase de desarrollo: I-II

Fecha de esta versión del protocolo: Cuarta versión de 1 de Marzo de 2012

Promotor: FUNDACIÓN PETHEMA

En colaboración con: CETLAM (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)
C/ Sant Antoni María Claret 167
Barcelona 08025
ESPAÑA

Número EudraCT: 2011-000971-15

Coordinadores del ensayo:

Dr. Federico Moscardó, Hospital Universitario la Fe

Dr. Pau Montesinos, Hospital Universitario la Fe

LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO ES CONFIDENCIAL

PROPIEDAD DE LA FUNDACIÓN PETHEMA

NO SE PUDE UTILIZAR, REVELAR O PUBLICAR SIN EL CONSENTIMIENTO DE LA FUNDACIÓN PETHEMA

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Código del protocolo: PLERIFLAG

Fármaco: AMD3100 (Plerixafor), Fludarabina

He leído este protocolo y estoy de acuerdo con supervisar y dirigir la realización de este ensayo en cumplimiento con todas las estipulaciones del protocolo, del consentimiento informado, de los procedimientos de Comité Ético, de las directrices sobre Buena Práctica Clínica de la CIA y de la Declaración de Helsinki.

Dr. Federico Moscardó 5/3/12
(Coordinador del ensayo) Firma Fecha

Dr. Pau Montesinos 2/3/12
(Coordinador de ensayo) Firma Fecha

Dr. J. Díaz Mediavilla _____ _____
(Representante de la Firma Fecha
FUNDACIÓN PETHEMA)

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Código del protocolo: PLERIFLAG

Fármaco: AMD3100 (Plerixafor), Fludarabina

He leído este protocolo y estoy de acuerdo con supervisar y dirigir la realización de este ensayo en cumplimiento con todas las estipulaciones del protocolo, del consentimiento informado, de los procedimientos de Comité Ético, de las directrices sobre Buena Práctica Clínica de la CIA y de la Declaración de Helsinki.

Dr. Federico Moscardó (Coordinador del ensayo)	_____ Firma	_____ Fecha
Dr. Pau Montesinos (Coordinador de ensayo)	_____ Firma	_____ Fecha
Dr. J. Díaz Mediavilla (Representante de la FUNDACIÓN PETHEMA)	_____ Firma	2.3.12 Fecha

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Código del protocolo: PLERIFLAG

Fármaco: AMD3100 (Plerixafor), Fludarabina

He leído este protocolo y estoy de acuerdo con supervisar y dirigir la realización de este ensayo en cumplimiento con todas las estipulaciones del protocolo, del consentimiento informado, de los procedimientos de Comité Ético, de las directrices sobre Buena Práctica Clínica de la CIA y de la Declaración de Helsinki.

Investigador principal:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Co-investigador:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Co-investigador:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Co-investigador:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	**Definición**
AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
ALT	Alanina aminotransferasa
APTT	Tiempo de protrombina parcial activado
ara-C	Citarabina
AST	Aspartato aminotransferasa
BID	*bis in die* (dos veces al día)
BPC	Buena Práctica Clínica
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
CEI	Comité Ético de Investigación
CIA	Conferencia Internacional de Armonización
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTCAE	Criterios de terminología común para acontecimientos adversos
DCI	Documento de consentimiento informado
DMT	Dosis máxima tolerada
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Grupo Oncológico Cooperativo del Este
EE. UU.	Estados Unidos
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
FAB	Sistema de clasificación de enfermedades francés-americano-británico
FAS	Grupo de análisis completo
FDA	Administración de Alimentos y Fármacos (EE. UU.)
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FISH	Hibridación fluorescente *in situ*
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
IV	Intravenoso (por vía intravenosa)
JRI	Junta de Revisión Institucional
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMA	Leucemia mieloide aguda
LPA	Leucemia promielocítica aguda
LSN	Límite superior de la normalidad
MUGA	Escáner de adquisición multipuerto
NCI	Instituto Nacional del Cáncer (EE. UU.)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEI	Producto en fase de investigación clínica
PNT	Procedimientos normalizados de trabajo
PPS	Grupo de análisis por protocolo
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Remisión completa
RCi	Remisión completa sin recuperación total del recuento de sangre periférica
RCp	Remisión completa sin recuperación total de plaquetas
RG	Remisión global
RP	Remisión parcial
SC	Superficie corporal
SC	Subcutáneo (por vía subcutánea)
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNC	Sistema nervioso central
TCTH	Trasplante de células troncales hematopoyéticas
TFG	Tasa de filtración glomerular
TLD	Toxicidad limitante de dosis
TP	Tiempo de protrombina
TRG	Tasa de remisión global
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

1. RESUMEN

1.0 Tipo de solicitud

Ensayo clínico de un fármaco con una nueva indicación.

1.1 Identificación de promotor

FUNDACIÓN PETHEMA
C. I. F.: G-81245706
Representante: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla
Departamento de Hematología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n, 2ª planta ala sur
28040 Madrid, España
Teléfono +34 91-330 33 12
Fax: +34 91-330 33 11
Correo electrónico: **pethema@pethema.es**

En colaboración con: **CETLAM (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)**
C/ Sant Antoni Maria Claret 167
Barcelona 08025
España

1.2 Título del ensayo clínico

Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente.

1.3 Código del protocolo

PLERIFLAG

1.4 Coordinadores del ensayo

Dr. Federico Moscardó
Departamento de Hematología
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España
Teléfono +34 961245876
Correo electrónico: **fedemoscardo@yahoo.es**

Dr. Pau Montesinos
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España
Telf. +34 961245876
e-mail: **montesinos_pau@gva.es**

1.5 Centros previstos para el estudio e investigadores principales

Véase el Apéndice I

1.6 Comités éticos de investigación clínica

Véase el Apéndice J

1.7 Nombre y puesto de las personas a cargo de la monitorización

Jorge E. Díaz-Hernández
Director General
CABYC, S.L.
Tel.: +34.91.659.04.33
Fax.: +34.91.654.89.69
Avda. Somosierra, 12 Portal izq. 2º-G
28700 - S.S. de los Reyes - Madrid

1.8 Nombre y puesto de la persona a cargo del comité de morfología

Dr. Federico Gomis y Dra. Leonor Senent
Hematólogos
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

1.9 Nombre y puesto de la persona a cargo del comité de citometría de flujo

Dra. Amparo Sempere (Hematóloga) y Dra. Lourdes Cordón (Bióloga)
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

1.10 Nombre y puesto de la persona a cargo del comité de datos de seguridad

Dr. Miguel A. Sanz (Hematólogo)
Dr. Jaime Sanz (Hematólogo)
Dr. Pau Montesinos (Hematólogo)
Dr. Federico Moscardó (Hematólogo)
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

1.11 Fármacos experimentales: dosis, forma farmacéutica, vía de administración y grupo terapéutico:

- **Fármaco:** Mozobil®/AMD3100 (Plerixafor)
  Forma farmacéutica: viales para inyección subcutánea
  Vía de administración: subcutánea
  Clase terapéutica: otros inmunoestimulantes; código ATC: L03AX16
- **Fármaco:** Fludara® (Fludarabina)
  Forma farmacéutica: viales para la inyección intravenosa
  Vía de administración: intravenosa
  Clase terapéutica: antimetabolitos antineoplásicos; código ATC: L01B B05

1.12 Fase del ensayo clínico

Fase I-II.

1.13 Criterios de valoración del ensayo clínico

El criterio de valoración principal es:

- Evaluar la eficacia, en lo que se refiere a respuestas completas, del tratamiento de inducción de segunda línea con fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor, en pacientes con LMA recurrente o resistente de 65 años de edad o menos. El principal criterio de valoración de la eficacia es valorar la tasa de remisión global (TRG), en la que la remisión global (RG) se define como que el paciente consigue la remisión completa (RC) o la remisión completa sin recuperación total de plaquetas (RCp).

Los criterios de valoración secundarios son:

- Determinar la respuesta hematológica (RC, RP y tasa de enfermedad estable).
- Evaluar la movilización de células troncales leucémicas (CTL) durante el tratamiento con plerixafor.
- Evaluar la supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- Evaluar la supervivencia global (SG).
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de plerixafor en combinación con quimioterapia y la duración, la gravedad y la relación de los acontecimientos adversos (AAs) que surjan con el tratamiento.
- Evaluar la tasa de mortalidad a los 30 días (es decir, la tasa de fallecimientos que se producen entre el Día 1 y el Día 30 del ciclo de inducción).
- La incidencia, la gravedad (clasificada de acuerdo con la última versión de los CTCAE, véase el Apéndice G), la duración, la causalidad, la gravedad y el tipo de los AAs.
- Analizar la expresión de CXCR4 en pacientes con LMA recurrente o resistente.

1.14 Diseño

Este protocolo se corresponde con un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de fase I-II diseñado para determinar la seguridad y la eficacia de la combinación de plerixafor con quimioterapia en pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente.

El ensayo clínico se divide en periodos de pre-tratamiento y tratamiento (ciclo(s) de inducción y consolidación) y consta de dos fases generales: una Fase I inicial en la que se administrará un escalado de dosis de plerixafor a 4 grupos, de 3 pacientes cada uno; y una Fase II secundaria en la que un grupo adicional de pacientes será tratado con la dosis máxima tolerada (DMT) a partir de la Fase I.

En el periodo de pre-tratamiento, se someterá a una selección a todos los pacientes que faciliten su consentimiento informado por escrito y cualquier paciente que cumpla todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión será apto para el tratamiento.

Los pacientes que sean incluidos finalmente en el estudio deberán comenzar el tratamiento dentro de los 7 días posteriores a la firma del documento de consentimiento informado (DCI). El periodo de pre-tratamiento comienza cuando se firma el DCI y la incorporación se produce cuando el paciente recibe la primera dosis de tratamiento del fármaco del estudio (es decir, el Día 1 del ciclo de inducción).

En este estudio, el ciclo de inducción consistirá en fludarabina 30 mg/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 4, idarubicina 10 mg/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 3, citarabina 2 g/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 4, G-CSF 5 µg/kg/día por vía subcutánea entre los días 1 y 4 y plerixafor por vía intravenosa entre los días 1 y 4. Se realizará un escalado con la dosis de plerixafor en 4 grupos de 3 pacientes de la siguiente manera: 240 µg/kg/día (120 µg/kg/12 h); 320 µg/kg/día (160 µg/kg/12 h); 400 µg/kg/día (200 µg/kg/12 h); y 480 µg/kg/día (240 µg/kg/12 h). Si se observa DMT con la primera dosis del tratamiento de plerixafor, se realizará un desescalado progresivo de la dosis hasta 160 µg/kg/día (80 µg/kg/12 h) en un primer nivel de desescalado o hasta 240 µg/kg/día en una dosis diaria única en un segundo nivel de desescalado si no se tolera ninguna dosis dos veces al día. La incorporación de pacientes se ampliará a un total de 55 utilizando la DMT. Si los pacientes no consiguen la RC después de un ciclo de inducción, abandonarán el estudio y se someterán a un seguimiento según la práctica clínica rutinaria. Los pacientes que consigan la RC, que sean aptos para el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) alógenico y que dispongan de un donante abandonarán el ensayo, se someterán al TCTH y a un seguimiento según la práctica clínica rutinaria. Los pacientes que consigan la RC y que no sean aptos para el TCTH alógenico o no dispongan de un donante recibirán dos ciclos de consolidación con citarabina a una dosis de 3 g/m^2/12 horas los días 1, 3 y 5 junto con G-CSF a una dosis de 5 µg/kg/día entre los días 1 y 5 y plerixafor a la misma dosis que se utiliza en el ciclo de inducción los días 1, 3 y 5, coincidiendo con los días en los que se administra citarabina.

En el contexto de este protocolo, un *ciclo* de tratamiento se define desde el primer día de los regímenes de administración del fármaco del estudio (Día 1) hasta, e incluyendo, el día antes al primer día del ciclo de tratamiento inmediatamente posterior. Los ciclos de tratamiento comenzarán después del Día 28 pero no más tarde del Día 85, contando a partir del Día 1 del ciclo de tratamiento inmediatamente anterior.

Los pacientes serán evaluados en los tres días anteriores a cada ciclo (véase el Apéndice A).
El seguimiento, fuera del protocolo en la práctica clínica rutinaria, se realizará mensualmente durante el primer año y al menos cada tres meses durante el segundo año. No obstante, las visitas pueden ser más frecuentes según el juicio de cada centro o basándose en las características clínicas.

Todos los ciclos de tratamiento se administrarán mientras el paciente está hospitalizado. Los procedimientos clínicos para la atención de los pacientes con leucemia aguda requieren flexibilidad. Sin embargo, las desviaciones con respecto al tratamiento del estudio que se definen en esta sección se deben discutir previamente con los coordinadores.

1.15 Enfermedad bajo estudio

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

1.16 Criterios de valoración principales

Los criterios de valoración principales de eficacia son:

- TRG (tasa de remisión global) en la que RG (remisión global) = RC (remisión completa) o RCp (remisión completa sin recuperación total de plaquetas).

Los criterios de valoración secundarios de eficacia son:

- Determinar la respuesta hematológica (RC, RP y tasa de enfermedad estable)
- Movilización de CTL
- SLE
- SG
- Seguridad y tolerabilidad de plerixafor en combinación con quimioterapia y la duración, gravedad y relación de los acontecimientos adversos (AAs) que surjan con el tratamiento.
- Mortalidad en cada ciclo de inducción y consolidación (es decir, los fallecimientos que se produzcan entre el Día 1 y el último día del ciclo).
- Toxicidad clínica y toxicidad biológica clasificadas de acuerdo con los criterios de la última versión de los CTCAE (Apéndice G).
- Analizar la expresión de CXCR4 en pacientes con LMA recurrente o resistente.

1.17 Población del estudio

Población bajo estudio

Pacientes de 65 años de edad o menos con leucemia mieloide aguda recurrente o resistente.

Número total de pacientes

Serán incluidos un total de 55 pacientes.

1.18 Duración del estudio

El estudio incluirá un ciclo de inducción con una duración estimada de un mes. Los pacientes que consigan la RC o la RCp y que no sean aptos para el alo-TCTH o no dispongan de un donante recibirán dos ciclos más de consolidación con una duración de 1 mes por ciclo. El tiempo estimado del tratamiento es de aproximadamente 6 meses. El periodo de incorporación previsto es de 12 meses.

1.19 Calendario y fecha de finalización prevista

Se espera que el ensayo comience en marzo de 2011. El periodo de reclutamiento será de aproximadamente 12 meses. Se estima que la duración total del ensayo para un paciente será de 18 meses.

2. ÍNDICE

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO 2
1. RESUMEN 5
2. ÍNDICE 11
3. INFORMACIÓN GENERAL 15
3.1 Identificación del ensayo 15
3.2 Tipo de ensayo clínico: 15
3.3 Descripción de los productos del ensayo: 15
3.4 Datos del promotor: 15
3.5 Personas cualificadas a cargo del control de las muestras: 15
3.6 Identificación del monitor: 16
3.7 Identificación del comité de morfología: 16
3.8 Identificación del comité de citometría de flujo: 16
3.9 Identificación del comité de datos de seguridad: 16
3.10 Investigador del ensayo y datos del centro del ensayo: 16
3.11 Comités éticos que evalúan el ensayo: 16
3.12 Duración prevista del ensayo: 16
3.13 Número previsto de pacientes: 16
4. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTO DEL ESTUDIO 18
4.1. Leucemia mieloide aguda recurrente y resistente 18
4.1.1. Factores pronósticos para la remisión y la supervivencia en pacientes con LMA recurrente 18
4.1.2. Régimen de inducción para pacientes con LMA recurrente 19
4.1.3. Trasplante alogénico de células troncales 20
4.2. AMD3100 (plerixafor) en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda 21
4.2.1. Mecanismo de acción y dosificación 21
4.2.2. Plerixafor en LMA 22
4.3. Fundamento del estudio y de la dosis 23
4.3.1. Selección del régimen quimioterápico 23
4.3.2. Fundamento para la selección de dosis de plerixafor y la administración IV dos veces al día 24
4.4. Criterios de valoración 25
4.4.1. Criterios de valoración principales 25
4.4.2. Criterios de valoración secundarios 25
5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO 27
5.1. Diseño global 27
5.2. Plan del estudio 28
5.3. Evaluación de la eficacia del tratamiento 29
5.3.1. Definiciones del estudio 29
5.3.1.1. Definiciones de los criterios de valoración del estudio 29
5.3.1.2. Otras definiciones del estudio 29
5.3.2. Criterios de respuesta 30
5.3.2.1. Criterios de remisión 30
5.3.2.2. Fracaso terapéutico 32
5.3.2.3. No evaluable 32
5.3.2.4. Recaída de la enfermedad (recurrencia morfológica) 32
6. POBLACIÓN DEL ESTUDIO 33
6.1. Criterios de inclusión 33
6.2. Criterios de exclusión 34
6.3. Número previsto de sujetos 35
6.4. Retirada de pacientes del tratamiento o del ensayo 35

6.5. Duración de la participación del paciente 36
7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO 37
7.1. Materiales del ensayo clínico 37
7.2. Descripción de plerixafor 37
7.2.1. Farmacocinética de plerixafor 37
7.2.2. Efectos adversos de plerixafor 39
7.2.3. Presentación e instrucciones para la correcta administración 41
7.2.4. Envasado y etiquetado 41
7.2.5. Recepción del fármaco del estudio 42
7.2.6. Almacenamiento 42
7.2.7. Suministros no utilizados del fármaco del estudio 42
7.3. Administración de fármacos y programas de dosificación 42
7.3.1. Ciclo 1: Inducción (28 días) 43
7.3.1.1. Administración de la combinación del fármaco del estudio 43
7.3.1.2. Evaluación de la remisión y paso del paciente al Ciclo 2 o retirada del estudio 44
7.3.2. Ciclos 2 y 3: Consolidación (para pacientes que han conseguido una RC o RCp) 45
7.3.2.1. Administración de la combinación del fármaco del estudio 45
7.3.2.2. Evaluación de la remisión y paso del paciente al Ciclo 3: Consolidación 45
7.4. Medidas de apoyo durante el tratamiento 45
7.5. Escalado de dosis del fármaco del estudio (plerixafor) 46
7.6. Modificaciones de dosis del fármaco del estudio 49
7.6.1. Toxicidad hematológica 49
7.6.2. Toxicidad no hematológica 49
7.6.2.1. Modificaciones de dosis durante el ciclo de tratamiento (intraciclo) 49
7.6.2.2. Modificaciones de dosis para los ciclos posteriores de tratamiento del estudio (interciclo) 50
7.7. Tratamiento de apoyo 50
7.7.1. Hemoderivados 50
7.7.2. Profilaxis de la infección 50
7.7.3. Tratamiento de la fiebre y la neutropenia 51
7.7.4. Factores estimulantes de colonias 51
7.7.5. Tratamiento concomitante 51
8. EVALUACIONES DEL ESTUDIO 51
8.1. Evaluaciones de laboratorio 51
8.2. Consideraciones especiales sobre las evaluaciones 52
8.2.1. Evaluaciones no programadas 52
8.2.2. Medidas bioquímicas 52
8.2.3. Acontecimientos adversos 52
8.3. Evaluaciones anteriores al tratamiento 53
8.3.1. Procedimientos / Evaluaciones de selección 53
8.3.2. Evaluación basal (3 días antes de cada ciclo de tratamiento) 54
8.4. Evaluaciones durante el tratamiento de inducción 55
8.5. Examen de la médula ósea y estudios de evaluación de la respuesta durante el tratamiento de inducción (Ciclo 1) 56
8.6. Evaluaciones durante el tratamiento de consolidación 56
8.7. Última visita 56
8.8. Evaluaciones de seguimiento a largo plazo 57
8.8.1. Pacientes en remisión (RC o RCp) 58
8.8.2. Todos los demás pacientes 58

8.9. Estudio de las células troncales leucémicas 59
9. EFICACIA 59
9.1. Definiciones del estudio 59
9.1.1. Criterios de valoración del estudio 59
9.1.2. Otras definiciones: 59
9.2. Criterios de respuesta 60
9.2.1. Criterios de remisión 60
9.2.2. Fracaso terapéutico 61
9.2.3. No evaluable 62
9.2.4. Recaída de la enfermedad (recurrencia morfológica) 62
10. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS 63
10.1. Acontecimientos adversos no graves 64
10.1.1. Evaluación de la relación de causalidad 65
10.2. Acontecimientos adversos graves 65
10.2.1. Evaluación de la relación de causalidad 65
10.3. Notificación de acontecimientos adversos graves 66
10.4. Notificación de acontecimientos adversos graves (AAGs) a las autoridades 66
10.5. Notificación expeditiva de acontecimientos adversos 67
11. ASPECTOS ÉTICOS 67
11.1. Aprobación del Comité Ético 67
11.2. Consentimiento Informado 68
11.3. Confidencialidad del paciente 68
11.4. Cumplimiento del protocolo 68
11.5. Requisitos para el registro del ensayo 69
11.6. Finalización prematura del estudio 69
11.7. Responsabilidad legal y seguro 70
12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS 70
12.1. Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo 70
12.1.1. Investigador 70
12.1.2. Monitor 71
12.1.3. Promotor 71
12.2. Auditorías 72
12.3. Recuento del fármaco 72
12.4. Mantenimiento de registros 72
12.5. Publicaciones de los resultados del ensayo y uso de la información 73
12.5.1. Normas básicas del ensayo 73
12.5.2. Condiciones de publicación del grupo PETHEMA 73
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 75
13.1. Consideraciones estadísticas generales 75
13.2. Determinación del tamaño de la muestra 76
13.3. Asignación de tratamiento y ciego 76
13.4. Responsabilidades del promotor 76
13.5. Estado del paciente 76
13.6. Características del paciente 76
13.7. Análisis de eficacia 77
13.8. Análisis de seguridad 78
13.9. Cumplimiento del paciente 78
13.10. Garantía de calidad 78
13.11. Administración del estudio 78

14. BIBLIOGRAFÍA 79
Apéndice A: Programa de acontecimientos 85
Apéndice B: Clasificación de la leucemia mieloide aguda de acuerdo con la OMS[9] 88
Apéndice C: Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda[38] 89
Apéndice D: Escala del estado general ECOG 91
Apéndice E: Criterios de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) 92
Apéndice F: Ecuación de la tasa de filtración glomerular que se obtiene a partir del estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal 94
Apéndice G: Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI CTC) 95
Apéndice H: DECLARACIÓN DE HELSINKI 96
Apéndice I: Lista de centros e investigadores 101
Apéndice J: Lista de comités éticos 102
Apéndice K: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado 103

3. INFORMACIÓN GENERAL

3.1 Identificación del ensayo

3.1.1 Código del protocolo: PLERIFLAG

3.1.2 Título del estudio: Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente.

3.2 Tipo de ensayo clínico:

Ensayo clínico de un fármaco con una nueva indicación.

3.3 Descripción de los productos del ensayo:

- **Plerixafor (Mozobil®):**
  Viales de 2 ml (1,2 ml de solución)
  Administración subcutánea o IV
  Genzyme Corporation

- **Fludarabina (Fludara®):**
  Viales de 10 ml (fosfato de fludarabina 50 mg)
  Inyección intravenosa
  Genzyme Corporation

3.4 Datos del promotor:

FUNDACIÓN PETHEMA
C. I. F.: G-81245706
Representante: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla
Departamento de Hematología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid, España
Teléfono +34 91-330 33 12
Fax: +34 91-330 33 11
Correo electrónico: pethema@pethema.es

3.5 Personas cualificadas a cargo del control de las muestras:

Penn Pharmaceutical Services Limited para plerixafor y fludarabina:

Dirección: Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent NP22 3 AA, Reino Unido
Persona cualificada: Mark Thomas
Teléfono: +44 (0) 1495713611
Correo electrónico: mark.thomas@pennpharm.com

Citarabina, idarubicina y G-CSF se utilizarán en su presentación comercial, la persona cualificada que aparece en el resumen de características del producto será la persona encargada.

3.6 Identificación del monitor:

Jorge E. Díaz-Hernández
Director General
CABYC, S.L.
Tel.: +34.91.659.04.33
Fax.: +34.91.654.89.69
Avda. Somosierra, 12 Portal izq. 2º-G
28700 - S.S. de los Reyes - Madrid

3.7 Identificación del comité de morfología:

Dr. Federico Gomis y Dra. Leonor Senent
Hematólogos
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

3.8 Identificación del comité de citometría de flujo:

Dra. Amparo Sempere y Dra. Lourdes Cordón
Hematóloga y bióloga
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

3.9 Identificación del comité de datos de seguridad:

Dr. Miguel A. Sanz (Hematólogo)
Dr. Jaime Sanz (Hematólogo)
Dr. Pau Montesinos (Hematólogo)
Dr. Federico Moscardó (Hematólogo)
Hospital Universitario la Fe
Bulevard del Sur s/n
46026 Valencia, España

3.10 Investigador del ensayo y datos del centro del ensayo:

Véase el Apéndice I

3.11 Comités éticos que evalúan el ensayo:

Véase el Apéndice J.

3.12 Duración prevista del ensayo:

El periodo de incorporación durará aproximadamente 12 meses. Se estima que la duración total del ensayo para un paciente será de 18 meses.

3.13 Número previsto de pacientes:

Un total de 55 pacientes de 65 años de edad o menos.

LISTA DE TABLAS.

Tabla 4.1 Resumen de programas de quimioterapia de inducción convencional para LMA recurrente o resistente.....19

Tabla 4.2 Resumen de estudios aleatorizados de programas de quimioterapia de inducción convencional para LMA recurrente o resistente 20

Tabla 4.3 Niveles de dosis de plerixafor.....25

Tabla 5.1 Evaluación del fracaso terapéutico.....32

Tabla 7.1 Reacciones adversas que se producen más a menudo con Mozobil que con placebo y que se consideran relacionadas con Mozobil durante la movilización y la aféresis en estudios de fase III. 40

Tabla 9.1 Evaluación del fracaso terapéutico.....62

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 Visión general del estudio.....28

4. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTO DEL ESTUDIO

4.1. Leucemia mieloide aguda recurrente y resistente

Tanto la recurrencia como la resistencia son claramente malos indicadores pronósticos para el resultado de los pacientes con LMA. Se espera la aparición de recurrencia en aproximadamente entre el 35% y el 75% de los pacientes que consiguen la RC después del tratamiento de primera línea de acuerdo con las tres principales categorías citogenéticas y esta representa la causa más frecuente de fracaso terapéutico.[1,2] El tratamiento de estos pacientes se ve enormemente influido por la limitación de fármacos eficaces disponibles, puesto que los agentes con la mayor actividad antileucémica se han utilizado por lo general como tratamiento de primera línea. La probabilidad de conseguir una segunda RC es muy variable de acuerdo con diferentes factores pronósticos, tal y como se explica más abajo. Si se produce esta segunda respuesta, su duración es normalmente más breve que la de la primera RC. Por lo general, existe una tendencia a indicar el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) alogénico si éste es posible, pero la realización del trasplante está condicionada por la respuesta a un segundo ciclo de inducción en el caso de los pacientes recurrentes o por el número de ciclos anteriores de quimioterapia en el caso de los pacientes resistentes.[3,4].

4.1.1. Factores pronósticos para la remisión y la supervivencia en pacientes con LMA recurrente

Se han identificado varios factores pronósticos en pacientes con LMA recurrente. Dos de ellos, la duración de la primera RC y la citogenética en el momento del diagnóstico, son los más importantes de estas variables, tanto para la tasa de la segunda RC como para la probabilidad de supervivencia.[5-11]

Los pacientes con una duración de la primera remisión de más de 12-18 meses presentan una probabilidad de segunda RC superior al 50% con regímenes quimioterápicos que se basan en el uso de citarabina. En contraste con esto, se prevé que los pacientes con una duración de la primera remisión inferior a seis meses presenten unas bajas tasas de respuesta a una segunda quimioterapia estándar.[8]

El cariotipo en el momento del diagnóstico guarda también una relación directa con la tasa de respuesta en pacientes con LMA recurrente. Según la clasificación del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC por sus siglas en inglés), la segunda RC después del tratamiento quimioterápico se consigue en el 88% de los pacientes del grupo favorable, en el 64% del grupo intermedio y en el 36% del grupo adverso.[9] La probabilidad de supervivencia a los tres años es del 43%, 18% y 0% respectivamente.[9]

Otros factores, como la edad avanzada o el trasplante anterior de células troncales, disminuyen las tasas de respuesta y la probabilidad de supervivencia.[5,12]

Basándose en estas consideraciones, se podrían hacer varias recomendaciones en el momento de planificar una segunda inducción en un paciente con LMA recurrente de menos de 60-65 años de edad, al que se considere apto para recibir una quimioterapia intensiva:

a. Los pacientes con una primera RC de más de 6-12 meses o con un cariotipo de riesgo favorable son candidatos a una segunda quimioterapia intensiva de inducción.

b. Para los pacientes con una primera RC de menos de 6-12 meses o con un cariotipo de riesgo adverso, se podría plantear un tratamiento en investigación para intentar conseguir una segunda respuesta.

Para los pacientes de más de 60-65 años de edad, o para aquellos que no se consideren aptos para recibir una quimioterapia intensiva, se podría plantear un tratamiento en investigación o un tratamiento paliativo.

4.1.2. Régimen de inducción para pacientes con LMA recurrente

No existe un consenso sobre el régimen estándar para la inducción de la remisión en un paciente con LMA recurrente que sea candidato para la quimioterapia intensiva. Sin embargo, si se utiliza una quimioterapia convencional, parece razonable recomendar que el programa se base en el uso de citarabina, sola o en combinación con otros fármacos. En este sentido, una de las cuestiones más importantes a la que dar respuesta es la dosificación óptima de Ara-C. Se ha utilizado Ara-C a dosis estándares, intermedias o altas, pero no hay una prueba clara que demuestre la ventaja de ninguno de estos programas. En un estudio prospectivo aleatorizado, no se observaron diferencias significativas en las tasas de RC en pacientes con LMA recurrente o resistente con el uso de dosis altas o intermedias de citarabina.[13] Si solo se tienen en cuenta los pacientes resistentes, hubo una tendencia a una tasa de respuesta significativamente mejor (46% frente a 26%).

Se han utilizado un par de protocolos de tratamiento quimioterápico convencional en LMA recurrente o resistente. Sin embargo la información que procede de estudios aleatorizados es escasa. En la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente, se resumen algunos de estos programas así como los resultados de ensayos aleatorizados.

Tabla 4.1 Resumen de programas de quimioterapia de inducción convencional para LMA recurrente o resistente

Programa	RC
AC DA[14]	63% de no resistentes a dosis convencionales de Ara-C 20% de resistentes a dosis convencionales de Ara-C
AC DA + MTZ[14]	65% de no resistentes a dosis convencionales de Ara-C 56% de resistentes a dosis convencionales de Ara-C
VP-16 y CY a dosis altas[15]	42%
MTZ + VP-16[16,17]	43% 32% de resistentes a dos ciclos de inducción
Ara-C a DI + MTZ[18]	62%
FLAG[19]	81% de recurrencia tardía 30% de resistencia o recurrencia temprana
TAD[20]	51% de primera recurrencia 28% de segunda recurrencia
EMA[21]	60% 76% de primera recurrencia tardía 44% de resistencia

Flu: fludarabina; ADE: citarabina, daunorubicina y etopósido; AC DA: Ara-C a dosis altas; MTZ: mitoxantrona; Ara-C a DI: citarabina a dosis intermedia

Tabla 4.2 Resumen de estudios aleatorizados de programas de quimioterapia de inducción convencional para LMA recurrente o resistente

Programa	RC	Comentarios
Flu + AC DA ADE[18]		Sin efecto sobre G-CSF o ácido transretinoico (ATRA)
AC DA AC DA + VP-16[19]	31% 38%	Sin diferencias en la supervivencia global
AC DA + MTZ Ara-C a DI + MTZ[9]	52% 45%	46% frente a 26% en pacientes resistentes

Flu: fludarabina; ADE: citarabina, daunorubicina y etopósido; AC DA: Ara-C a dosis altas; MTZ: mitoxantrona; Ara-C a DI: citarabina a dosis intermedia

Tal y como se describe en la Tabla 2, los datos de los estudios aleatorizados no muestran ninguna ventaja dentro de las distintas combinaciones de quimioterápicos, lo que sugiere que habría que probar nuevos fármacos para aumentar la eficacia del tratamiento en estas situaciones. Algunas de estas estrategias consisten en aumentar la sensibilidad de los blastos leucémicos a la quimioterapia sensibilizando con G-CSF. En ensayos aleatorizados se han utilizado factores de crecimiento hematopoyético para aumentar la tasa de respuesta en pacientes con LMA recurrente o resistente. No se han observado diferencias significativas en la tasa de RC con el uso de G-CSF o GM-CSF.[25,26] Por lo tanto, el uso de la sensibilización con factores de crecimiento hematopoyético en el ciclo de inducción en pacientes con LMA recurrente o resistente continúa bajo investigación.

4.1.3. Trasplante alogénico de células troncales

El TCTH alogénico es la opción curativa más importante para la inmensa mayoría de los pacientes con LMA recurrente. Esto podría no verificarse en el caso de los pacientes con una citogenética de riesgo favorable y una recurrencia tardía, ya que se han comunicado remisiones prolongadas con la quimioterapia.[27] La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo se consigue en una proporción significativa de pacientes con LMA recurrente o resistente que se someten a TCT alogénico, tanto de donantes emparentados como no emparentados.[28,29]. Sin embargo, el resultado del TCT alogénico se ve enormemente influido por el estado de la enfermedad en el momento del trasplante y la progresión de la enfermedad es la causa más frecuente de fallecimiento.[3] En el caso de los pacientes que no consiguen una segunda RC después de la primera recurrencia, la probabilidad de supervivencia después del TCTH alogénico es realmente baja.[3]

En las últimas décadas, las continuas mejoras en muchas áreas del TCTH alogénico han ampliado drásticamente sus indicaciones para abarcar una amplia variedad de enfermedades malignas y no malignas. Esto ha permitido que muchos pacientes con distintas patologías clínicas se beneficien de este procedimiento. Sin embargo, aproximadamente sólo el 30% de los pacientes puede disponer del donante ideal, que sería un hermano o una hermana con un HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, lo que hace necesario recurrir a donantes alternativos si hay que ofrecer este tratamiento al mayor número posible de candidatos.

Lamentablemente, la búsqueda de un donante de médula ósea no emparentado (donante voluntario no emparentado) da lugar a una tasa de éxito que no supera el 50-70%. Gran parte de la investigación en el campo del trasplante de células troncales se ha centrado en el uso de fuentes alternativas de estas células, incluyendo la sangre del cordón umbilical (SCU).[30,31] Hay diferentes estudios que han demostrado que se pueden alcanzar resultados similares con el uso de SCU en comparación con la médula ósea, al menos en el caso de los trasplantes de donantes voluntarios no emparentados que no coincidan bien.[32,33]

Normalmente el TCTH alogénico se ha descartado para pacientes de más de 55 años de edad o para aquellos con una comorbilidad significativa, debido a la toxicidad relacionada con el régimen de acondicionamiento con quimioterapia. Sin embargo, la eficacia de los aloinjertos depende también del efecto inmunitario injerto contra leucemia (ICL).[34] Para superar esta dificultad y para ofrecer este procedimiento al mayor número posible de candidatos, se han dirigido los esfuerzos a reducir la intensidad del régimen de acondicionamiento.[35] El uso de regímenes de acondicionamiento de una menor intensidad permite ampliar la indicación del TCTH alogénico a pacientes de en torno a los 65 años de edad.[36,4,37-45]

Como consecuencia de estas nuevas estrategias de trasplante, el TCTH alogénico se puede ofrecer a un mayor número de pacientes que experimentan recurrencia o resistencia de la leucemia. Por este motivo, el tratamiento de inducción para la leucemia recurrente o resistente debería no solo conseguir unas altas tasas de RC, sino también una buena calidad de la remisión en lo referente a unos niveles bajos de enfermedad mínima residual, puesto que este es uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia después del TCTH alogénico. Aumentar la sensibilidad de las células troncales leucémicas parece ser una estrategia atractiva para este fin.

4.2. AMD3100 (plerixafor) en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda

4.2.1. Mecanismo de acción y dosificación

Plerixafor es un derivado de biciclam de pequeño tamaño molecular que bloquea reversiblemente el receptor 4 de quimiocina CXC (CXCR4) e inhibe la unión a su ligando, el factor-1α derivado de células estromales (SDF-1α). Como consecuencia del bloqueo del eje SDF-1α:CXCR4, plerixafor induce la liberación de células CD34+ de la médula ósea a la sangre periférica.[46]

Plerixafor se ha utilizado para la movilización de células troncales hematopoyéticas con el fin de conseguir una cantidad de células CD34+ que garantice el injerto rápido y completo después del trasplante autólogo de células troncales de sangre periférica. Tanto los estudios en fase I-II como los ensayos aleatorizados con control placebo de fase III han demostrado que el uso de plerixafor en combinación con G-CSF es seguro y da lugar a un mayor número de células CD34+ recogidas que G-CSF solo.[47-50] Dados estos resultados, plerixafor ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. (FDA, diciembre de 2008) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA, julio de 2009) para aumentar la movilización de células troncales hematopoyéticas en combinación con G-CSF en pacientes con linfoma y mieloma múltiple.

En modelos animales, plerixafor ha demostrado una farmacocinética similar para la administración SC e IV, con la excepción de la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$), que son más elevada y más breve, respectivamente, en el caso de la administración IV. Cuando se usa en voluntarios sanos, (ensayo AMD3100-9801) la administración IV da lugar a una $C_{máx}$ más elevada en comparación con la administración SC (IV: 292,8 ± 67,0 y 503,9 ± 29,6; SC: 123,5 ± 27,9 y 238,3 ± 17,3 con los niveles de dosis de 40 y 80 mcg/kg, respectivamente). Teniendo en cuenta los ensayos en humanos en los que se ha administrado plerixafor por vía IV, se determinó que la biodisponibilidad de plerixafor era del 80-90% y que la semivida de eliminación se aproximaba a las 4-5 horas, con independencia de la vía de administración, IV o SC.

En modelos animales, la TLD se caracteriza por la rápida aparición (entre 15 minutos y 1 hora) y la duración relativamente breve de los signos clínicos (p. ej., posición de decúbito prono, hipoactividad, espasmos musculares, falta de coordinación en los movimientos) después de la administración tanto SC como IV, produciéndose la recuperación completa de la mayoría de signos normalmente en las 4 horas posteriores a la administración de plerixafor. Esta aparición y desaparición de la toxicidad es paralela al aumento y posterior descenso de los niveles sanguíneos de plerixafor observados en los estudios farmacocinéticos. Las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron por lo general entre 15 minutos y 1 hora después de la administración SC y plerixafor se eliminó de la sangre en 7 horas. Se ha observado toxicidad acumulada con las dosis diarias reiteradas desde el día 6 de la administración de plerixafor, pero ésta no se ha relacionado con un aumento en los niveles plasmáticos de plerixafor.

En los estudios toxicológicos preclínicos en animales, las TLDs fueron principalmente acontecimientos adversos neurológicos, incluyendo disnea grave, temblores o posición de decúbito prono, que a dosis más elevadas evolucionaron a convulsiones. La DMT para estos efectos fue de aproximadamente 70 mg/m^2, lo que equivale a una dosis de aproximadamente 1.800 mcg/kg en humanos. Se observaron pruebas tempranas de efectos adversos neurológicos, incluyendo diarrea, contracciones musculares, temblor y taquicardia, con dosis de entre 17,5 y 35 mg/m^2. Se piensa que esto corresponde a una dosis equivalente en humanos de aproximadamente entre 470 y 940 mcg/kg. Los efectos tendieron a resolverse en unas horas desde la administración y parecieron estar relacionados con la $C_{máx}$.

Plerixafor se ha administrado a dosis de hasta 480 mcg/kg por vía SC en voluntarios sanos y en pacientes con cáncer. No se ha establecido una DMT. En un ensayo patrocinado por el investigador, se observó taquicardia sinusal asintomática en la mayoría de los sujetos tratados con dosis de 400 y 480 mcg/kg de plerixafor, que se relacionaron normalmente con la actividad y se resolvieron rápidamente después del descanso. Puesto que estos acontecimientos se produjeron poco después de la administración de plerixafor, se pueden relacionar con las dosis de 400 y 480 mcg/kg de este fármaco, que son superiores a la dosis de 240 mcg/kg que se utilizó en otros ensayos (investigador principal, Dr. Richard Childs).

4.2.2. Plerixafor en LMA

La capacidad de plerixafor de bloquear el eje SDF-1α:CXCR4, que se relaciona con la interacción entre las células troncales hematopoyéticas y el estroma de la médula ósea, ha

limitado su uso para la movilización de células troncales en el subgrupo de pacientes con LMA debido a la preocupación por la posibilidad de que los blastocitos se movilicen hacia la sangre periférica. Sin embargo, esta teórica desventaja de la movilización de las células troncales podría proporcionar una oportunidad para el tratamiento de la LMA. Se ha sugerido que la interacción entre las células troncales leucémicas y el estroma de la médula ósea puede ser un mecanismo de resistencia a la quimioterapia. De hecho, algunos estudios sugieren que el bloqueo del CXCR4 podría dar lugar a un aumento en la sensibilidad de los blastocitos a la quimioterapia o incluso a los inhibidores de la tirosina quinasa en el caso de la leucemia linfoblástica aguda Bcr/Abl positiva.[51,52] Estos estudios preclínicos han demostrado un beneficio al combinar plerixafor con quimioterapia en modelos animales de LMA. Sin embargo, no se ha determinado hasta qué punto el efecto es dependiente de la movilización de células malignas. La administración diaria puede permitir una concentración máxima de plerixafor más elevada, mientras que la administración dos veces al día puede aumentar la exposición global de la leucemia al bloqueo del eje CXCR4 por parte de plerixafor. Por este motivo, no solo interesa investigar las dosis diarias, sino también las dosis dos veces al día.

Se ha desarrollado un primer ensayo clínico de fase I-II para analizar la seguridad y la eficacia de AMD3100 en combinación con mitoxantrona, etopósido y citarabina para el tratamiento de la LMA recurrente o resistente.[53] En el estudio fueron incluidos cuarenta pacientes de entre 19 y 71 años de edad. La dosis de plerixafor se aumentó de 80 µg/kg/día a 240 µg/kg/día (la dosis estándar para la movilización de células troncales) administradas como dosis diaria. El tratamiento fue seguro y produjo la movilización de blastos de LMA hacia la sangre periférica. En general, el 50% de los pacientes consiguió la RC, lo que establece una comparación favorable con los controles históricos. Aunque estos resultados son alentadores, siguen quedando varias cuestiones sin resolver a la hora de diseñar más ensayos aleatorizados, referentes principalmente a la dosis y a los plazos de administración de plerixafor y de su combinación con G-CSF. Se propone un nuevo estudio de fase I-II de acuerdo con los datos anteriores sobre la combinación de plerixafor con quimioterapia intensiva. El principal objetivo de este ensayo es analizar la seguridad y la eficacia de un escalado de dosis de AMD3100 en combinación con un programa de quimioterapia con FLAG-IDA (incluyendo G-CSF) para el tratamiento de pacientes de ≤ 65 años con LMA recurrente o resistente. Se administrará plerixafor dos veces el día en forma de infusión IV de 1 hora, comenzando a una dosis de 240 µg/m^2/día (120 µg/m^2/12 h) y llegando hasta una dosis máxima de 480 µg/m^2/día (240 µg/m^2/12 h)

4.3. Fundamento del estudio y de la dosis

4.3.1. Selección del régimen quimioterápico

La mayoría de los pacientes tratados en centros españoles y bajo protocolos de PETHEMA reciben programas de inducción que se basan en la combinación de antraciclinas y de dosis convencionales de citarabina como tratamiento de primera línea. Puesto que los pacientes resistentes a las dosis convencionales de citarabina pueden responder peor a las altas dosis de citarabina,[14] en estos casos es razonable añadir un tercer fármaco quimioterápico al régimen estándar IDA + Ara-C que se utiliza durante el tratamiento de primera línea. Fludarabina es un fármaco con una elevada eficacia antileucémica, con un perfil

de toxicidad adecuado y con sinergia con citarabina, por lo que su uso en combinación con citarabina e idarubicina para tratar la LMA está generalizado. Este esquema, que se conoce como régimen FLAG-IDA, es capaz de conseguir aproximadamente un 40% de respuestas completas en pacientes con LMA recurrente o resistente. Además, hay ensayos de gran tamaño del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido que utilizan FLAG-IDA como tratamiento de primera línea y que muestran su capacidad de alcanzar la RC en más del 70% de los pacientes, con una MRT que no es superior a la de otros regímenes quimioterápicos.

4.3.2. Fundamento para la selección de dosis de plerixafor y la administración IV dos veces al día

En este estudio se investigarán dosis IV de 120 mcg/kg/dosis a 240 mcg/kg/dosis, administradas dos veces al día en combinación con G-CSF. Los siguientes puntos proporcionan el fundamento para esta estrategia:

- Los datos preliminares sugieren la posibilidad de una duración más prolongada de la movilización de células troncales con la administración IV que la que se observa con dosis similares por vía SC.
- No está claro si la movilización es absolutamente necesaria para inhibir las señales a favor de la supervivencia que proporciona el entorno del estroma. Aunque se puede prever que las células leucémicas que se hayan movilizado desde la médula puedan ser más susceptibles al efecto de la quimioterapia, no se sabe hasta qué punto el mantenimiento de concentraciones elevadas de plerixafor puede proporcionar una potenciación adicional de la apoptosis producida por la quimioterapia. Dada la corta semivida de plerixafor, está justificada la investigación de la administración tanto una vez al día como dos veces al día para producir una quimiosensibilización óptima.
- El volumen aproximado de plerixafor necesario para administrar 480 mcg/kg en un paciente de 70 kg de peso es de 1,68 ml. Se puede esperar que la administración de este volumen, una o dos veces al día durante hasta 4 días por vía SC, provoque un malestar significativo a un paciente que se someta a inducción por LMA.
- En estudios anteriores se ha demostrado que la capacidad de plerixafor de movilizar células troncales hematopoyéticas se ve aumentada cuando se combina con G-CSF, sin que esto cause un aumento en los efectos adversos graves. Aunque se han comunicado resultados opuestos con la sensibilización con G-CSF en el tratamiento de la LMA, en este caso su uso está justificado para intentar aumentar la eficacia de plerixafor.
- Se piensa que la mayoría de los acontecimientos adversos agudos relacionados con plerixafor están asociados a unas concentraciones máximas transitorias de plerixafor y se ha demostrado que se resuelven en las cuatro horas posteriores a la administración del fármaco. La administración dos veces al día de 120 mcg/kg proporciona una inhibición ampliada y suministra la misma dosis diaria que se utiliza con éxito en miles de pacientes y voluntarios sanos. El escalado y el desescalado de dosis se llevará a cabo en escalones de 80 mcg/kg/día (40 mcg/kg/dosis). Se utilizará la administración en una sola dosis al día de 240 mcg/kg si se demuestra que no se tolera ningún programa basado en el uso dos veces al día.

Los niveles de dosis serán los que se detallan en la siguiente Tabla 4.3.

Tabla 4.3 Niveles de dosis de plerixafor

Nivel de dosis	mcg/kg
-2	240 una vez al día
-1	80 dos veces al día
1	120 dos veces al día
2	160 dos veces al día
3	200 dos veces al día
4	240 dos veces al día

Existe un riesgo teórico de hiperleucocitosis sintomática cuando se administran plerixafor y G-CSF a pacientes con leucemia aguda. No se han comunicado acontecimientos de hiperleucocitosis sintomática con plerixafor solo a partir del estudio finalizado de fase I-II que se llevó a cabo en la Universidad de Washington en pacientes con LMA recurrente/resistente utilizando dosis de hasta 240 mcg/kg, ni en el estudio patrocinado por la compañía en pacientes de diagnóstico reciente a los que se les administraron dosis de hasta 320 mcg/kg. En el momento de la incorporación al estudio se exigirá a los pacientes un recuento de blastos inferior a 50 x 10^9/l. La hidroxiurea y la leucoféresis se pueden utilizar para reducir el recuento de blastos antes de comenzar el tratamiento. Todas las administraciones de G-CSF deben comenzar en el mismo día que la quimioterapia.

4.4. Criterios de valoración

4.4.1. Criterios de valoración principales

1. Evaluar la TRG (tasa de remisión global) en la que RG (remisión global) = RC (remisión completa) + RCp (remisión completa sin recuperación total de plaquetas) en pacientes de edad ≤ 65 años con LMA recurrente o resistente después del tratamiento de inducción con AMD3100 y FLAG-IDA, utilizando un escalado de dosis de AMD3100.

4.4.2. Criterios de valoración secundarios

1. Determinar la respuesta hematológica (RC, RP y tasa de enfermedad estable).
2. Analizar la movilización de células troncales leucémicas a la sangre periférica durante el tratamiento de la LMA con AMD3100 y FLAG-IDA.
3. Evaluar la seguridad de la combinación de un escalado de dosis IV, dos veces al día de AMD3100 con quimioterapia intensiva, de acuerdo con los criterios de la OMS, en pacientes de edad ≤ 65 años y ≥ 18 años con LMA recurrente o resistente
4. Analizar la expresión de CXCR4 en pacientes con LMA recurrente o resistente y su relación con la tasa de respuesta completa después del tratamiento con AMD3100 y FLAG-IDA.

5. Evaluar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente tratados con AMD3100 más FLAG-IDA seguido de AMD3100 más HiDAC.

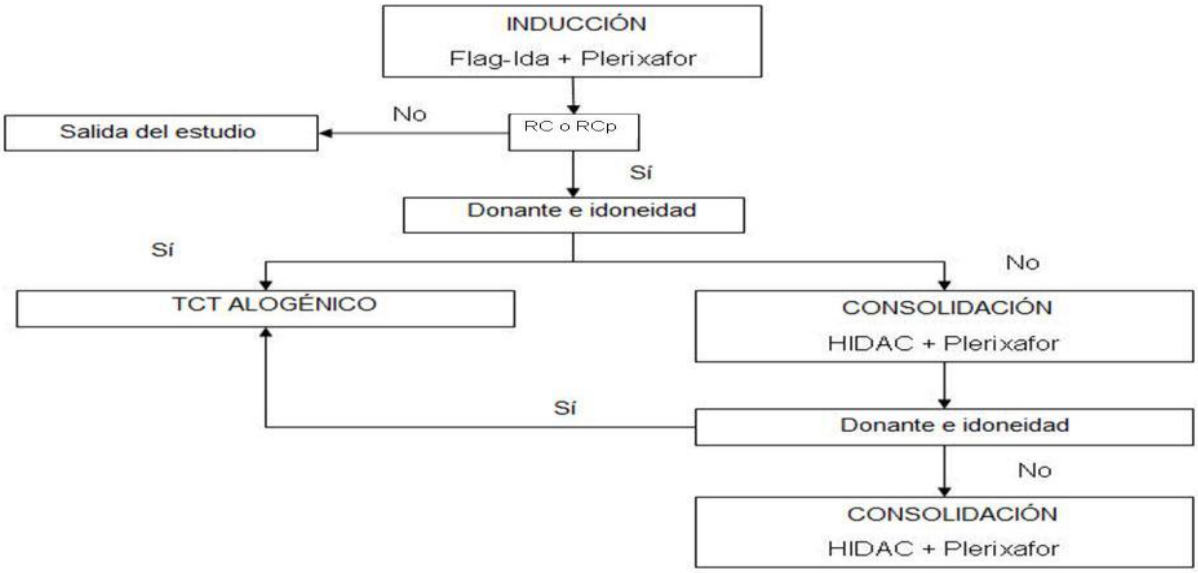
5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO

5.1. Diseño global

Este es un estudio no aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase I y II en pacientes adultos jóvenes con LMA recurrente o resistente. Las dos fases (I/II) se llevan a cabo dentro del mismo ensayo clínico ya que las poblaciones de estudio son idénticas en lo que se refiere a criterios de inclusión y exclusión. Se trata además de fármacos que cuentan con aprobación para su comercialización en otras indicaciones y han pasado sus respectivas fases I de desarrollo. Los propios criterios de inclusión y exclusión establecidos impiden a un paciente que haya participado en la fase I el participar en la fase II.

El ciclo de inducción va a consistir en fludarabina 30 mg/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 4, idarubicina 10 mg/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 3, citarabina 2 g/m^2/día por vía intravenosa entre los días 1 y 4, G-CSF 5 µg/kg/día por vía subcutánea entre los días 1 y 4 y plerixafor por vía intravenosa en un escalado de dosis entre los días 1 y 4. Se realizará un escalado con la dosis de plerixafor en 4 grupos de 3 pacientes de la siguiente manera: 240 µg/kg/día (120 µg/kg/12 h); 320 µg/kg/día (160 µg/kg/12 h); 400 µg/kg/día (200 µg/kg/12 h); y 480 µg/kg/día (240 µg/kg/12 h). Si se observa DMT con la primera dosis del tratamiento de plerixafor, se realizará un desescalado progresivo de la dosis hasta 160 µg/kg/día (80 µg/kg/12 h) en un primer nivel de desescalado o hasta 240 µg/kg/día en una dosis diaria única en un segundo nivel de desescalado si no se tolera ninguna dosis dos veces al día. La incorporación de pacientes se ampliará a un total de 55 utilizando la DMT. Si los pacientes no consiguen la RC o la RCp después de un ciclo de inducción, abandonarán el estudio y se someterán a seguimiento según la práctica clínica rutinaria. Los pacientes que consigan la RC o la RCp, que sean aptos para el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) alógenico y que dispongan de un donante abandonarán el ensayo, se someterán al TCTH y a un seguimiento según la práctica clínica rutinaria. Los pacientes que consigan la RC o la RCp y que no sean aptos para el TCTH alógenico o no dispongan de un donante recibirán dos ciclos de consolidación con citarabina a una dosis de 3 g/m^2/12 horas los días 1, 3 y 5 junto con G-CSF a una dosis de 5 µg/kg/día entre los días 1 y 5 y plerixafor a la misma dosis que se utiliza en el ciclo de inducción los días 1, 3 y 5, coincidiendo con los días en los que se administra citarabina. La Figura 5-1 muestra el esquema del estudio.

Figura 5.1 Visión general del estudio



La fase de seguimiento de la supervivencia se llevará a cabo conforme a la práctica clínica rutinaria y continuará hasta que todos los pacientes hayan fallecido o bien hayan sobrevivido dos años desde su visita de fin de tratamiento.
La inclusión de pacientes durante la fase de escalada de dosis de plerixafor se realizará en base al número de pacientes definido en este protocolo para cada grupo de tratamiento. Una vez incluido el último paciente de la cohorte en estudio se suspenderá el reclutamiento hasta que dicho paciente alcance un tiempo mínimo de seguimiento de 28 días desde el primer día de administración del fármaco y se hayan analizado las distintas toxicidades de esa cohorte.

5.2. Plan del estudio

Los pacientes serán evaluados en las visitas a lo largo de los distintos periodos: pre-tratamiento y tratamiento (inducción y consolidación).
Periodo de pre-tratamiento: incluye la visita de selección en la que se rellena el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Todos los pacientes que faciliten su consentimiento informado por escrito se someterán a una selección y todos los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán aptos para el tratamiento.

Periodo de tratamiento: Los pacientes deberán comenzar el tratamiento dentro de los 7 días posteriores a la firma del documento de consentimiento informado (DCI). El periodo de selección comienza cuando se firma el DCI y la incorporación se produce cuando el paciente recibe el primer régimen de tratamiento del fármaco del estudio (es decir, Día 1 del ciclo de inducción).

Los pacientes aptos se incorporarán al estudio y durante el periodo de tratamiento serán evaluados según los procedimientos que se enumeran en la Sección 8 (véase el Apéndice A).

La seguridad se evaluará mediante la monitorización de todos los acontecimientos adversos hematológicos y no hematológicos relacionados con los fármacos del estudio.

La visita de fin de tratamiento debe tener lugar no más tarde de los 45 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio. En el caso de los pacientes que abandonen prematuramente por los motivos que se describen en la Sección 6.4, la visita de fin de tratamiento se deberá producir en las dos semanas posteriores a la decisión de no continuar con más fármaco del estudio. La última visita se deberá producir en las dos semanas posteriores a la visita del último ciclo de tratamiento.

Periodo de seguimiento: Fuera del protocolo, después de que se lleve a cabo la última visita, todos los pacientes que reciban al menos una dosis del fármaco del estudio se someterán a un seguimiento, conforme a la práctica clínica rutinaria, al menos durante dos años desde la visita de fin de tratamiento o hasta el fallecimiento. El máximo seguimiento para todos los pacientes será de dos años desde la visita de fin de tratamiento del último paciente incorporado. Para esto, los pacientes acudirán al centro al menos cada mes durante los 6 primeros meses y cada 3 meses después de esta fecha, contando a partir de la última visita.

5.3. Evaluación de la eficacia del tratamiento

5.3.1. Definiciones del estudio

5.3.1.1. Definiciones de los criterios de valoración del estudio

RG: RC morfológica o RCp morfológica.

SLE: Tiempo desde la fecha de la primera documentación objetiva de RC o RCp hasta la fecha de la primera documentación objetiva de recaída de la enfermedad o de fallecimiento debido a cualquier causa, lo primero que ocurra**.**

SG: Tiempo desde la fecha de incorporación hasta la fecha del fallecimiento debido a cualquier causa.

Mortalidad a los treinta días: Fallecimiento del paciente que se produce entre el Día 1 de administración del fármaco del estudio en el Ciclo 1 y Día 30 del Ciclo 1 (con independencia de la causa).

5.3.1.2. Otras definiciones del estudio

Evaluación(evaluaciones) temprana(s) de la respuesta al tratamiento durante la fase de tratamiento:

Interpretación (interpretaciones) del examen(de los exámenes) de la médula ósea llevado(s) a cabo, normalmente en el Día 21 de un ciclo de tratamiento o en torno a este día (el Día 1 se define como el primer día de administración del fármaco del estudio para este ciclo), con el fin de aclarar o confirmar un resultado temprano del tratamiento o una decisión temprana sobre el tratamiento.

Evaluación de la respuesta: Se realizarán evaluaciones de la respuesta, basadas en la interpretación de los exámenes de la médula ósea, en momentos especificados por el protocolo durante la fase de tratamiento y durante la fase de seguimiento a largo plazo del estudio. En el caso del examen (de los exámenes) de médula ósea llevado(s) a cabo para una evaluación temprana del tratamiento durante el ciclo de inducción, es posible que la evaluación de la respuesta no proceda. En la Sección 8.4 se definen los estudios diagnósticos completos necesarios para una evaluación total de la respuesta. Las evaluaciones en curso del protocolo que requieren recuentos de sangre periférica pretenden guiar desde un punto de vista clínico la evaluación de la remisión, no confirmar el estado de la remisión.

Progresión leucémica: Se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios:

Un aumento de al menos un 50% en el recuento absoluto de blastos leucémicos en sangre periférica en comparación con el valor anterior al Ciclo 1, Día 1 de tratamiento;

Un aumento de al menos un 50% en el porcentaje de blastos leucémicos en médula ósea (mediante la evaluación de un aspirado o una biopsia de la médula ósea) en comparación con el examen de la médula ósea antes del tratamiento; o

La reaparición o el desarrollo nuevo de enfermedad extramedular demostrada desde un punto de vista citológico.

5.3.2. Criterios de respuesta

En este estudio, las respuestas en el caso de RC, RCp, RP, fracaso terapéutico y recaída de la enfermedad se definen basándose en las recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para los criterios de respuesta.[54]

5.3.2.1. Criterios de remisión

<u>Consideraciones generales</u>

Algunos pacientes pueden mostrar un fenotipo exclusivo de su leucemia, según la evaluación mediante citometría de flujo realizada como parte de los estudios diagnósticos realizados en el diagnóstico inicial del paciente. No es necesaria la repetición de pruebas de fenotipo mediante citometría de flujo como parte de la evaluación de la respuesta en el caso de la remisión, ya que la remisión se evalúa basándose en criterios morfológicos. Sin embargo, estos estudios se repiten a menudo en los momentos (o momento) en los que se evalúa la respuesta. En estos

casos, si se observase una expresión fenotípica exclusiva de una población de blastos que fuese idéntica a la que se determinó antes del tratamiento, esta representaría muy probablemente una leucemia persistente y sería necesaria la evaluación de la recaída morfológica de la enfermedad.

Además, en pacientes en los que hay disponibles datos citogenéticos o moleculares en el momento de la evaluación de la respuesta, estos datos no se incorporarán a los criterios de RC morfológica. Sin embargo, se pueden llevar a cabo análisis exploratorios en los que se utilicen estos datos, según lo que se define en el plan de análisis estadístico.

Remisión completa

Se define de la siguiente manera, con base en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Un aspirado o biopsia evaluable de médula ósea con <5% de blastos, con pruebas de hematopoyesis normal.
- Ausencia de bastones de Auer en los blastos que están presentes.
- Ausencia de enfermedad extramedular (las imágenes solo son necesarias si se obtienen antes del tratamiento en zonas conocidas de la enfermedad).
- Ausencia de blastos circulantes en sangre periférica. Si estos están presentes, se deben conseguir pruebas que respalden el diagnóstico de una médula ósea en regeneración (como estudios de inmunofenotipado).
- Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l y RAN $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l) sin necesidad de transfusión.

Remisión completa sin recuperación total de plaquetas

Se define de la siguiente manera, con base en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$/l)

Remisión parcial

Se define de la siguiente manera, basándose en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l y RAN $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l).
- Descenso de al menos un 50% en el porcentaje de blastos leucémicos, hasta entre un 5% y un 25% en el aspirado o en la biopsia de la médula ósea, o bien un aspirado o una biopsia de la médula ósea con hasta un 5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.

5.3.2.2. Fracaso terapéutico

Para los fines del análisis de la eficacia de la remisión (RC o RCp), los pacientes cuya mejor respuesta global sea remisión parcial (RP) se clasificarán como fracaso terapéutico, enfermedad resistente. El fracaso terapéutico se subclasificará en las siguientes categorías, que no se excluyen entre sí:

Tabla 5.1 Evaluación del fracaso terapéutico

Categoría	Definición
Enfermedad resistente	Después del Ciclo 1, el paciente sobrevive ≥ 7 días después del tratamiento; blastos leucémicos de forma constante en sangre o médula ósea.
Aplasia	Después del Ciclo 1, el paciente sobrevive ≥ 7 días después del tratamiento; fallecimiento cuando hay citopenia, con médula ósea aplásica.
Mortalidad a los 30 días	Pacientes que fallecen entre el Día 1 y el Día 30, inclusive, del ciclo de inducción.
Causa indeterminada	Desde el Día 1, Ciclo 1, pacientes que fallecen < 7 días después del tratamiento o pacientes que fallecen ≥ 7 días después del tratamiento sin blastos leucémicos en sangre periférica pero sin evaluación de la médula ósea.

5.3.2.3. No evaluable

Los pacientes que no reciben ningún tratamiento con el fármaco del estudio no se van a considerar evaluables para la respuesta. Se registrará(n) el(los) motivo(s) por el(los) que no ha recibido tratamiento de inducción.

5.3.2.4. Recaída de la enfermedad (recurrencia morfológica)

La recaída de la enfermedad después de la RC o RCp se define como la primera fecha en la que se produce al menos una de los siguientes:

- Reaparición de blastos leucémicos en la sangre periférica, confirmada mediante ≥5% de blastos en la médula ósea, no atribuible a ninguna otra causa (p. ej., regeneración de la médula ósea después del tratamiento de consolidación). La fecha de recaída se define como la fecha del primer examen de la médula ósea después de la RC o RCp que concuerde con recaída de la enfermedad. En el contexto de un tratamiento reciente, si la médula ósea contiene entre un 5% y un 20% de blastos, es necesario repetir el examen al menos una semana después para distinguir la recaída de la enfermedad de la regeneración de la médula ósea. En estos casos, la fecha de la recaída se define como la primera fecha en la que se observa ≥ 5% de blastos en la médula ósea, una vez que se ha descartado la regeneración de la médula como explicación.

- Aparición de nuevos cambios displásicos sin causa justificada.
- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada desde un punto de vista citológico.

6. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

6.1. Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes para ser aptos para participar en el estudio:

1. Diagnóstico de LMA de acuerdo con los criterios de la OMS (véase el Apéndice B).
2. LMA recurrente o resistente, según la definición que aparece más abajo:
   - Primera recurrencia después del tratamiento estándar con una duración de la primera remisión inferior a un año.
   - Resistencia a un ciclo de inducción que incluya citarabina y antraciclinas.
3. Leucemia no promielocítica (ausencia de reordenación t(15;17) o PML-RARα y sus variantes).
4. Recuento de blastos en sangre periférica inferior a 50 x 10^9/l. La hidroxiurea y la leucoféresis se pueden utilizar para reducir el recuento de blastos antes de comenzar el tratamiento.
5. Edad ≤ 65 años y ≥ 18 años.
6. Estado general ECOG 0-2.
7. Facilitar el consentimiento informado por escrito y firmado.
8. Ser capaz de cumplir con los procedimientos del estudio y con las exploraciones de seguimiento.
9. No ser fértil o descartar el embarazo durante el estudio hasta el final de la última visita del estudio.
10. Función renal y hepática adecuada según indiquen todos los factores siguientes:
    - Bilirrubina total ≤ 1, 5 × límite superior de la normalidad (LSN) institucional; y
    - AST y ALT ≤ 2,5 × LSN; y
    - Creatinina sérica ≤ 1,0 mg/dl; si la creatinina sérica > 1,0 mg/dl, entonces la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada debe ser > 60 ml/min/1,73 m^2 según los cálculos de la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés) (véase el Apéndice F).
11. Mínima insuficiencia cardiaca según la medición de al menos 1 de los siguientes factores:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≥ 40% mediante ecografía, escáner MUGA o angiografía con radionúclidos; o
- Acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo ≥ 22% en un examen ecocardiográfico;

6.2. Criterios de exclusión

Los pacientes que presenten cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no pueden ser incluidos en el ensayo clínico:

1. Diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA, clasificación Francesa-Americana-Británica [FAB] M3 o clasificación según la OMS de LPA con t(15;17)(q22;q12), (*PML/RAR*α y variantes) (véanse también los Apéndices B y C).
2. LMA secundaria a un tratamiento anterior para un síndrome mielodisplásico (SMD).
3. Recuento de blastos en sangre periférica ≥ 50 x 10^9/l. La hidroxiurea y la leucoféresis se pueden utilizar para reducir el recuento de blastos antes de comenzar el tratamiento.
4. Tratamiento anterior en investigación dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. Si se ha recibido cualquier tratamiento en investigación antes de este momento, las toxicidades relacionadas con el fármaco se deben haber recuperado a un Grado 1 o inferior antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
5. Trasplante anterior de células troncales hematopoyéticas (TCTH) (se permite el trasplante anterior y autólogo de células troncales hematopoyéticas).
6. No podrán ser incluidos en el estudio los pacientes que hayan recibido tratamiento previo para la recidiva de la leucemia, a excepción de hidroxiurea o leucoféresis, ni aquellos con enfermedad resistente que hayan recibido el tratamiento para su LMA en los 14 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio, con la excepción de hidroxiurea o leucoféresis. Si se ha recibido cualquier tratamiento para la LMA antes de este momento, a excepción de hidroxiurea o leucoféresis, las toxicidades relacionadas con el fármaco se deben haber recuperado a un Grado 1 o inferior antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
7. Insuficiencia renal o hepática, según indiquen los siguientes factores:
   - Bilirrubina total > 1,5 × límite superior de la normalidad (LSN) siempre que esto no sea atribuible a la propia LMA; o
   - AST y ALT > 2,5 × LSN siempre que esto no sea atribuible a la propia LMA; o
   - Creatinina sérica > 1,0 mg/dL siempre que la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada sea ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 según los cálculos de la ecuación de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) (véase el Apéndice F).
8. Insuficiencia cardiaca, según la medición de al menos uno de los siguientes factores:
   - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% mediante ecocardiografía, escáner MUGA o angiografía con radionúclidos; o
   - Acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo < 22% en un examen ecocardiográfico;

9. Mal estado general ECOG 3-4.
10. Negativa a firmar el consentimiento informado.
11. Incapacidad de cumplir con los procedimientos del estudio y los exámenes de seguimiento.
12. Trastornos psiquiátricos que puedan interferir con el consentimiento, con la participación en el estudio o con el seguimiento.
13. Infección sistémica fúngica, bacteriana, vírica o de otro tipo que no esté controlada (que se define como la muestra de signos/síntomas en curso relacionados con la infección y sin mejora, a pesar del uso de antibióticos adecuados o de otro tratamiento).
14. Diagnóstico de otra enfermedad maligna, a menos que el paciente se haya mantenido sin enfermedad durante al menos 5 años después de haber finalizado un tratamiento con intención curativa con las siguientes excepciones:
    - Los pacientes con cáncer de piel no melanocítico no tratado, carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial cervical, con independencia de la duración sin enfermedad, son aptos para este estudio si se ha finalizado el tratamiento definitivo para esta patología.
    - Los pacientes con cáncer de próstata limitado al órgano y sin pruebas de enfermedad recurrente o progresiva basándose en los valores del antígeno prostático específico (PSA) son también aptos para este estudio si se ha comenzado el tratamiento hormonal o se ha realizado una prostatectomía radical.
15. Pruebas clínicas que sugieran la implicación del sistema nervioso central (SNC) con leucemia a menos que una punción lumbar confirme la ausencia de blastos leucémicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
16. Resultado positivo anterior en una prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
17. Historial de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos del estudio.

6.3. Número previsto de sujetos

Un total de 55 pacientes con LMA (en recurrencia o resistencia) que no hayan recibido tratamiento anterior para la recidiva de su enfermedad.

6.4. Retirada de pacientes del tratamiento o del ensayo

Los pacientes son libres de retirar su consentimiento e interrumpir la participación en el estudio en cualquier momento y sin perjuicio de su tratamiento posterior. Si un paciente ya no desea recibir el fármaco del estudio, pero desea acudir a las citas de seguimiento, se deberá atender a la solicitud del paciente si esto es posible. Los siguientes son ejemplos que muestran por qué se puede interrumpir el tratamiento de un paciente:

- La toxicidad impide continuar con el tratamiento del estudio (véase la Sección 7.5).
- Existe la necesidad de un tratamiento que no permite el protocolo.
- Falta de cumplimiento de los criterios para continuar con el tratamiento del estudio.
- Recaída de la enfermedad.

- Juicio del investigador.

Si un paciente retira su consentimiento para participar en el estudio, se deberá recoger la información sobre el motivo(los motivos) para el abandono y cualquier AA nuevo o en curso en el momento en el que el paciente retira su consentimiento.

Para todos los demás motivos de abandono del periodo de tratamiento del estudio, el paciente deberá volver a la clínica para la visita de fin del estudio, conforme a la Sección 8.5 y para las evaluaciones de seguimiento a largo plazo de acuerdo con la Sección 8.6.

Abandono del estudio

Si el promotor, el investigador(los investigadores) o las autoridades reguladoras descubren situaciones durante el estudio que señalen que se debería poner fin al estudio o a la participación de un centro, esta acción se debe llevar a cabo después de las consultas adecuadas entre el promotor y el investigador(los investigadores). El promotor tiene el derecho a finalizar la participación de un centro individual o de todo el estudio en cualquier momento.

Los motivos para finalizar el estudio pueden incluir los siguientes:

(1) La incidencia o la gravedad de los AA en este o en otros estudios señala un riesgo potencial para la salud de los pacientes. Los análisis de seguridad que se especifican en el protocolo serán definidos por los coordinadores.
(2) La incorporación de pacientes no es satisfactoria.
(3) La recogida de datos es imprecisa o incompleta.
(4) El investigador(los investigadores) no se adhieren al protocolo o las directrices reguladoras aplicables a la hora de llevar a cabo el estudio.
(5) Presentación intencionada de información falsa por parte del centro del estudio al promotor o a las autoridades reguladoras.

6.5. Duración de la participación del paciente

Se prevé que los pacientes incluidos en el estudio reciban tratamiento durante un máximo de 6 meses.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

7.1. Materiales del ensayo clínico

Mozobil® (plerixafor) para administración IV viene en viales de 2 ml, con 1,2 ml de solución para inyección. El fármaco se suministrará en nombre del promotor por parte de Genzyme a través de Penn Pharmaceutical Services Limited.

Fludarabina para administración IV viene en viales de 10 ml, con 50 mg de polvo para solución para inyección. El fármaco se suministrará en nombre del promotor por parte de Genzyme a través de Penn Pharmaceutical Services Limited.

Idarubicina, citarabina para administración IV en las cantidades envasadas que se utilizan en cada centro en la práctica clínica rutinaria, puesto que este fármaco no lo va a suministrar el promotor al estar generalizado su uso en la práctica clínica para estos pacientes.

G-CSF para administración SC en las cantidades envasadas que se utilizan en cada centro en la práctica clínica rutinaria, puesto que este fármaco no lo va a suministrar el promotor al estar generalizado su uso en la práctica clínica para estos pacientes.

7.2. Descripción de plerixafor

Plerixafor es una molécula bicíclica, un antagonista selectivo y reversible del receptor CXCR4, que bloquea la unión con su ligando afín, el factor-1α derivado de células estromales (SDF-1α), conocido también como CXCL12. Se cree que la leucocitosis producida por plerixafor y el aumento de las células troncales hematopoyéticas en circulación son la consecuencia de una alteración en la unión de CXCR4 a su ligando afín, lo que da lugar a la aparición de células tanto maduras como pluripotenciales en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por plerixafor son funcionales y pueden injertarse con capacidad de repoblación a largo plazo.

7.2.1. Farmacocinética de plerixafor

Los parámetros farmacocinéticos de plerixafor se han evaluado en pacientes con linfoma y mieloma múltiple en el nivel de dosis clínicas de 0,24 mg/kg después del pretratamiento con G-CSF (10 µg/kg una vez al día durante 4 días consecutivos).

<u>Absorción</u>
Plerixafor se absorbe rápidamente después de la inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos ($t_{máx}$). Después de la administración subcutánea de una dosis de 0,24 mg/kg a los pacientes, tras haber recibido 4 días de pretratamiento con G-CSF, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) y la exposición sistémica (ABC_{0-24}) de plerixafor fueron de 887 ± 217 ng/ml y de 4.337 ± 922 ng x h)/ml, respectivamente.

Distribución

Plerixafor se une moderadamente a proteínas plasmáticas en humanos, hasta en un 58%. El volumen de distribución aparente de plerixafor en humanos es de 0,3 l/kg, lo que demuestra que plerixafor se distribuye principalmente al espacio de líquido extracelular, pero sin limitarse a él.

Metabolismo

Plerixafor no se metaboliza *in vitro* cuando se usan microsomas hepáticos humanos o cultivos primarios de hepatocitos humanos y no presenta actividad inhibidora *in vitro* frente a las principales enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P-450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En los estudios *in vitro* en los que se han utilizado hepatocitos humanos, plerixafor no activa a las enzimas del citocromo P1A2, P2B6 o P3A4. Estos hallazgos sugieren una escasa posibilidad de que plerixafor esté implicado en interacciones entre fármacos dependientes del citocromo P-450.

Eliminación

La principal vía de eliminación de plerixafor es la urinaria. Después de una dosis de 0,24 mg/kg en voluntarios sanos con una función renal normal, se excretó aproximadamente el 70% de la dosis inalterada en orina durante las primeras 24 horas después de la administración. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) plasmática es de 3-5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato ni como inhibidor de la glicoproteína-P en un estudio MUGA *in vitro* con modelos celulares MDCKII y MDCKII-MDR1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de la administración de una única dosis de plerixafor de 0,24 mg/kg, el aclaramiento se redujo en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal y se correlacionó positivamente con el aclaramiento de creatinina (CrCl). Los valores medios del ABC_{0-24} de plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl, 51-80 ml/min), moderada (CrCl, 31-50 ml/min) y grave (CrCl, ≤ 30 ml/min) fueron de 5.410, 6.780 y 6.990 ng x h/ml, respectivamente, los cuales resultaron superiores a los que se observaron en voluntarios sanos con una función renal normal (5.070 ng x h)/ml). La insuficiencia renal no tuvo efecto sobre la $C_{máx}$.

Sexo

Un análisis farmacocinético en una población mostró que el sexo no tenía efecto sobre la farmacocinética de plerixafor.

Pacientes ancianos

Un análisis farmacocinético en una población mostró que la edad no tenía efecto sobre la farmacocinética de plerixafor.

7.2.2. Efectos adversos de plerixafor

Se obtuvieron datos de seguridad sobre la administración de Mozobil junto con G-CSF en pacientes oncológicos con linfoma y mieloma múltiple a partir de dos estudios de fase III con control placebo y de 10 estudios de fase II sin control en 543 pacientes. A los pacientes se les administraron principalmente dosis diarias de 0,24 mg/kg de plerixafor mediante inyección subcutánea. La exposición a plerixafor en estos estudios osciló entre 1 y 7 días consecutivos (mediana = 2 días).

En los dos estudios de fase III en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple (AMD3100-3101 y AMD3100-3102, respectivamente), fueron tratados un total de 301 pacientes en el grupo con Mozobil y G-CSF y de 292 pacientes en el grupo con placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis diarias matinales de G-CSF 10 µg/kg durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y todas las mañanas antes de la aféresis. La Tabla 7.1 muestra las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Mozobil y G-CSF que con placebo y G-CSF y que se comunicaron como relacionadas con el tratamiento en ≥ 1% de los pacientes que recibieron Mozobil, durante la movilización de las células troncales hematopoyéticas y la aféresis y antes de la quimioterapia o del tratamiento ablativo como preparación para el trasplante. Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y el sistema. Las frecuencias se definen de acuerdo con los siguientes criterios: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (entre ≥ 1/100 y < 1/10); infrecuente (entre ≥ 1/1.000 y < 1/100); poco frecuente (entre ≥ 1/10.000 y < 1/1.000); muy poco frecuente (< 1/10.000); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Desde la quimioterapia o el tratamiento ablativo como preparación para el trasplante hasta 12 meses después del trasplante, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los distintos grupos de tratamiento.

Tabla 7.1 Reacciones adversas que se producen más a menudo con Mozobil que con placebo y que se consideran relacionadas con Mozobil durante la movilización y la aféresis en estudios de fase III.

Trastornos del sistema inmunitario	
Infrecuentes	Reacciones alérgicas*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias gástricas, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección y de la infusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

* Estas reacciones incluyeron una o más de las siguientes: urticaria (n = 2), edema poeriorbitario (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos acontecimientos fueron por lo general entre leves y moderados y se produjeron aproximadamente 30 min después de la administración de Mozobil.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en pacientes oncológicos según la enfermedad, la edad o el sexo.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 pacientes oncológicos de 679 experimentaron infartos de miocardio después de la movilización de células troncales hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, dos mujeres que eran pacientes oncológicas del programa de uso compasivo experimentaron infarto de miocardio después de la movilización de células troncales hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Uno de estos acontecimientos se produjo cuatro días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio no sugiere que Mozobil comporte un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

Hiperleucocitosis

En los estudios de fase III se observaron recuentos de leucocitos de 100 X 10^9/l o más, en el día anterior a cualquier día de aféresis, en el 7% de los pacientes que recibieron Mozobil y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones o síntomas clínicos de leucostasis.

Reacciones vasovagales
En los estudios clínicos con Mozobil en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) después de la administración subcutánea de dosis de plerixafor ≤ 0,24 mg/kg. La mayoría de estos acontecimientos se produjeron dentro de la hora posterior a la administración de Mozobil.

Trastornos gastrointestinales
En los estudios con Mozobil en pacientes oncológicos ha habido informes poco frecuentes de acontecimientos gastrointestinales graves, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Parestesia
La parestesia se observa con frecuencia en pacientes oncológicos que se someten a un trasplante autólogo después de múltiples intervenciones relacionadas con la enfermedad. En los estudios de fase III con control placebo, la incidencia de parestesia fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos con plerixafor y placebo respectivamente.

Pacientes ancianos
En los dos estudios clínicos de plerixafor con control placebo, el 24% de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias notables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes ancianos al comparar con pacientes más jóvenes.

7.2.3. Presentación e instrucciones para la correcta administración

Plerixafor se suministra en viales de 2 ml en cristal trasparente de tipo I con un tapón de caucho butílico y un precinto de aluminio con una funda de plástico abatible. Cada vial contiene 1,2 ml de solución. 1 ml de solución contiene 20 mg de plerixafor. Cada vial contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución. Cada ml contiene aproximadamente 5 mg (0,2 mmoles) de sodio. La lista completa de excipientes incluye cloruro de sodio, ácido clorhídrico concentrado (para el ajuste de pH); hidróxido de sodio, si es necesario (para el ajuste de pH); agua para inyección.
Mozobil es una solución trasparente entre incolora y amarilla clara, con un intervalo de pH de 6,0-7,5 y una osmolalidad de 260-320 mOsm/kg para la administración subcutánea, aunque en este estudio se administrará por vía IV. Los viales se deberán inspeccionar visualmente antes de la administración y no se deberán utilizar si se observa cualquier partícula o mancha. Puesto que Mozobil se suministra como fórmula estéril sin conservantes, se deberán seguir técnicas asépticas cuando se traslade el contenido del vial para preparar la solución IV. Para los fines de este estudio, plerixafor se administrará como infusión IV de 1 hora.

7.2.4. Envasado y etiquetado

El fármaco se enviará a la farmacia del centro en cajas de cuatro viales etiquetados para ensayo clínico por parte de Penn Pharmaceutical Services Limited.

7.2.5. Recepción del fármaco del estudio

El investigador, o su representante, es el responsable de hacer inventario de todos los envíos recibidos de la medicación del estudio y revisará este inventario con el formulario de recuento de la medicación que se incluye. El investigador, o su representante, lo comprobará para ver si la información del formulario es precisa, lo firmará y pondrá la fecha, guardará una copia para los registros del estudio y devolverá una copia al promotor o a su representante.

7.2.6. Almacenamiento

Todas las medicaciones del estudio bajo investigación se deben almacenar en el centro en una zona cerrada bajo llave para evitar el acceso no autorizado. Plerixafor no necesita condiciones especiales de almacenamiento. El periodo de caducidad de los viales sin abrir es de tres años. Una vez abiertos, los viales se deberán utilizar inmediatamente dada su condición estéril.

7.2.7. Suministros no utilizados del fármaco del estudio

El promotor dará instrucciones al investigador con respecto a la devolución o destrucción de la medicación del estudio que no se utilice. Si cualquier medicación del estudio se pierde o se daña, su destrucción se debe registrar en los documentos originales. Los suministros de la medicación del estudio se deben almacenar en el centro clínico a la espera de las instrucciones del promotor sobre su destrucción.

7.3. Administración de fármacos y programas de dosificación

En el contexto de este protocolo, un *ciclo* de tratamiento se define desde el primer día de administración del fármaco del estudio (Día 1) hasta, e incluyendo, el día antes al primer día del ciclo de tratamiento inmediatamente posterior. Los ciclos de tratamiento comenzarán después del Día 28 pero no más tarde del Día 85, contando a partir del Día 1 del ciclo de tratamiento inmediatamente anterior.

Todos los ciclos de tratamiento se administrarán mientras el paciente está hospitalizado. Los pacientes recibirán un máximo de tres ciclos de tratamiento (1 de inducción y 2 de consolidación). Las condiciones clínicas para la atención de los pacientes con leucemia aguda requieren flexibilidad. Sin embargo, las desviaciones con respecto al tratamiento del estudio que se definen en esta sección se deben discutir previamente con los coordinadores.

Esta sección menciona los plazos del tratamiento inicial y de los exámenes de la médula ósea para la evaluación de la respuesta, así como los estudios diagnósticos fundamentales para dirigir el tratamiento inicial y las evaluaciones de la remisión, como un requisito previo para la administración y los plazos de los posteriores ciclos de tratamiento. Sin embargo, la Sección 9.2.1 define de forma específica los criterios de remisión y los estudios diagnósticos necesarios para evaluar el estado de remisión inicial y en curso. La Sección 8.4 define los plazos, la frecuencia y los estudios diagnósticos necesarios para las evaluaciones de la remisión inicial y en curso.

Después del ciclo de inducción, los pacientes que sean aptos para el TCTH alógenico, de acuerdo con las directrices de cada institución, y que dispongan de un donante familiar o alternativo abandonarán el estudio y procederán al trasplante. Si por cualquier motivo hay que retrasar el trasplante para un paciente candidato al mismo (en caso de búsqueda de un donante), el paciente puede seguir recibiendo ciclos de consolidación hasta que se proceda al trasplante. Los pacientes que no consigan una RC (RC o RCp) después del ciclo de inducción abandonarán el ensayo y se someterán a un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica rutinaria después de la visita de fin del estudio.

7.3.1. Ciclo 1: Inducción (28 días)

7.3.1.1. Administración de la combinación del fármaco del estudio

Fludarabina se administrará a dosis de 30 mg/m^2/día en forma de infusión salina fisiológica de 30 minutos por vía IV durante 4 días consecutivos (Días 1-4). Véanse los criterios de ajuste de dosis en el punto 7.6.2.1.

Citarabina se administrará a dosis de 2 g/m^2/día en forma de perfusión salina fisiológica de 4 horas por vía IV durante 4 días consecutivos (Días 1-4). La perfusión de citarabina comenzará 4 horas después de que haya comenzado la infusión de fludarabina.

Idarubicina se administrará a dosis de 10 mg/m^2/día en forma de bolo salino fisiológico durante 15 minutos por vía IV después de que se haya finalizado la administración de fludarabina durante 3 días consecutivos (Días 1-3).

G-CSF se administrará a dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea durante 4 días consecutivos (Días 1-4). G-CSF se administrará inmediatamente después de la administración de plerixafor.

Plerixafor se administrará por vía IV dos veces al día (cada 12 horas) comenzando la infusión 4 horas antes de comenzar la infusión de fludarabina y a las dosis que se especifican a continuación:

- El primer grupo de 3 pacientes recibirá 120 µg/kg/12 h (240 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.
- El segundo grupo de 3 pacientes recibirá 160 µg/kg/12 h (320 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.
- El tercer grupo de 3 pacientes recibirá 200 µg/kg/12 h (400 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.
- El cuarto grupo de 3 pacientes recibirá 240 µg/kg/12 h (480 µg/kg/día). Esta será la dosis máxima que se administre en el ensayo.
- Una vez que se haya alcanzado la dosis máxima, bien porque se alcance el último nivel del escalado o porque se determine la TLD, todos los demás pacientes, hasta el último paciente nº 55, recibirán plerixafor a esa dosis máxima tolerada.

La dosis prevista de plerixafor se puede reducir en cualquier día durante la administración debido a la observación de toxicidad (véase la Sección 7.5). Las dosis previstas de fludarabina, citarabina, idarubicina y G-CSF se pueden modificar de acuerdo con las situaciones especiales que se describen en la Sección 7.6.

7.3.1.2. Evaluación de la remisión y paso del paciente al Ciclo 2 o retirada del estudio

Desde el Día 14 del Ciclo 1 y si se ha producido la recuperación hematopoyética, no más tarde del día 21 y con independencia de esta recuperación, es necesario un examen de la médula ósea para evaluar la respuesta y dirigir las decisiones de tratamiento. Pueden ser necesarios más exámenes de médula ósea durante el Ciclo 1, tal y como se describe a continuación. Sólo los pacientes con remisión documentada (p. ej., RC o RCp) pueden continuar con un segundo ciclo administrado como consolidación cuando no sean candidatos para el TCTH alogénico o no dispongan de un donante (véase la Sección 9.2.1). Es necesaria la recuperación en el recuento de sangre periférica (que se define aquí como un recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $\geq$ 1,0 x10^9/l y un recuento de plaquetas $\geq$ 50 x 10^9/l sin necesidad de trasfusión) antes de comenzar un ciclo de consolidación. El Ciclo 2 no puede comenzar hasta después del Día 28 del Ciclo 1, pero no más tarde del Día 85. Si el siguiente ciclo de tratamiento no ha comenzado en el Día 85 el paciente deberá abandonar el protocolo y continuar, de acuerdo con la práctica clínica rutinaria, con un seguimiento a largo plazo después de haber efectuado la última visita. Antes de cualquier ciclo adicional con el tratamiento del estudio se deberá llevar a cabo una evaluación completa de la toxicidad, incorporando modificaciones de dosis según la necesidad (véase la Sección 7.5).

El examen de médula ósea realizado entre los Días 14 y 21 y cualquier examen adicional de médula ósea durante el Ciclo 1 se evaluarán y se permitirá la continuación del tratamiento del estudio de acuerdo con los siguientes criterios:

Si se cumplen los criterios de RC y RCp (véase la Sección 9.2.1), se puede administrar un segundo ciclo de tratamiento (como consolidación), pero no hasta después del Día 28 del Ciclo 1. Si la evaluación de la médula ósea concuerda con la remisión pero los recuentos de sangre periférica no, se pueden repetir los recuentos de sangre periférica con tanta frecuencia como permita la indicación clínica, hasta 14 días después del examen de la médula ósea para la evaluación de la respuesta. Después del intervalo de 14 días, es necesaria una repetición del examen de médula ósea para la evaluación de la remisión.
Si el paciente no cumple los criterios de RC o RCp no se pueden administrar más ciclos de tratamiento. En este caso, el paciente deberá abandonar el protocolo y continuar, de acuerdo con la práctica clínica rutinaria, con el seguimiento a largo plazo después de efectuar la última visita.
Si la evaluación de la médula ósea impide una decisión definitiva sobre el tratamiento (p. ej., médula hipocelular o destruida), repetir el examen de médula ósea cada 7-14 días hasta que se pueda tomar una determinación, hasta el Día 84. Si en el Día 84 no se ha podido tomar una decisión definitiva sobre el tratamiento, el paciente deberá abandonar el protocolo y continuar, de acuerdo con la práctica clínica rutinaria, con el seguimiento a largo plazo después de efectuar la visita de fin de tratamiento. Si se cumplen los criterios de RC o RCp (véase la Sección 9.2.1), el paciente puede pasar a tratamiento de consolidación.

7.3.2. Ciclos 2 y 3: Consolidación (para pacientes que han conseguido una RC o RCp)

7.3.2.1. Administración de la combinación del fármaco del estudio

Citarabina se administrará a dosis de 3 g/m^2/12 horas en forma de perfusión salina fisiológica un día sí y otro no (Días 1, 3 y 5). La perfusión de citarabina comenzará 4 horas después de que haya comenzado la infusión de plerixafor.

G-CSF se administrará a dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea durante 5 días consecutivos (Días 1-5) inmediatamente después de la administración de plerixafor.

Plerixafor se administrará por vía IV dos veces al día 4 horas antes de cada dosis de citarabina (días 1, 3 y 5) a la misma dosis que la que se administra durante la inducción.

La dosis prevista de plerixafor se puede reducir en cualquier día durante la administración debido a la observación de toxicidad (véase la Sección 7.6). Las dosis previstas de citarabina y G-CSF se pueden modificar de acuerdo con las situaciones especiales que se describen en la Sección 7.6.

7.3.2.2. Evaluación de la remisión y paso del paciente al Ciclo 3: Consolidación

Se deberá seguir el siguiente requisito de evaluación para la remisión y el consiguiente tratamiento: No se administrarán ciclos adicionales de consolidación si se comunica recaída de la enfermedad. La definición de recaída de la enfermedad (es decir, recurrencia morfológica) se facilita en la Sección 9.2.4. El estado de remisión se monitorizará clínicamente según los recuentos de sangre periférica, necesarios antes de cada ciclo de consolidación.

7.4. Medidas de apoyo durante el tratamiento

Se recomienda encarecidamente la monitorización y el tratamiento profiláctico para la lisis tumoral, incluyendo la hidratación adecuada, la alcalinización y la profilaxis con alopurinol. Se puede valorar el uso de rasburicasa, según el criterio del investigador, en los casos en los que considere necesario.

La incidencia de síntomas gastrointestinales graves y de oscilaciones en la frecuencia cardiaca y en la tensión arterial, aunque es poco frecuente, puede aumentar con dosis de plerixafor >240 µg/kg. Además, en esta población de pacientes, existe una mayor incidencia de trombocitopenia. Por lo tanto, cualquier episodio o síncope vasovagal se puede relacionar con consecuencias clínicas significativas. La mayoría de los acontecimientos vasovagales que se han comunicado se han producido en la hora posterior a la administración del tratamiento. Se piensa que una adecuada hidratación y la colocación en decúbito durante la infusión y durante entre 1 y 4 horas después de la administración del fármaco reducen el riesgo de estos acontecimientos. Como precaución, los pacientes que estén en la fase de escalada de dosis se someterán a un período de observación ampliado. Se recomienda que estos pacientes se sometan a observación de la siguiente forma:

Durante las 2 primeras dosis del producto en investigación

- Se deberá documentar la frecuencia cardiaca antes de la infusión, después de 15 minutos y al final de la infusión en las 2 primeras dosis.

- Debido al riesgo de reacciones vasovagales y a la posibilidad de consecuencias graves, se recomienda que el paciente permanezca en decúbito durante entre 3 y 4 horas tras el inicio de la infusión. Sin embargo, si el paciente no presenta hipotensión ortostática después de 1 hora se permite que se levante.

  Los requisitos anteriores se aplicarán a todos los pacientes que estén en la parte de confirmación de seguridad de la dosis.

  Para todas las dosis del producto en investigación

- A lo largo de todo el estudio, los pacientes deben permanecer en decúbito durante 1 hora después de comenzar la infusión del producto en investigación.
- Se deberán tomar los signos vitales ortostáticos (de supino a sedestación) antes de levantarse y en cualquier momento en el que se observen síntomas de reacción vasovagal.
- Los signos vitales ortostáticos se deberán tratar con un bolo líquido y se deberán valorar de nuevo después de 30 minutos. Los pacientes con oscilaciones en la TA ortostática o en la frecuencia cardiaca no deberán levantarse hasta que estas se hayan resuelto.
- Se deberá realizar un electrocardiograma (ECG) con cualquier frecuencia cardiaca <50 latidos por minuto (lpm).
- En el caso de los pacientes con pruebas de bradicardia sinusal que surja con el tratamiento, bloqueo auriculoventricular u otra arritmia durante la infusión, se deberá detener la infusión y no se deberá administrar más fármaco del estudio.

Si se produjese síncope, hipotensión ortostática sintomática o mareo, los pacientes deben permanecer en decúbito hasta que los síntomas se resuelvan. En este caso, se deberá obtener un ECG.

Los pacientes con hipotensión ortostática sintomática (descenso >20 mm Hg en la TA sistólica o >10 mm Hg en la TA diastólica en un plazo de 3 minutos) deberán permanecer en decúbito hasta que ésta se resuelva y se deberá administrar hidratación adicional si esta es clínicamente aceptable.

A lo largo del estudio se facilitarán otras medidas de apoyo necesarias para una atención médica óptima, según indiquen la evaluación de las necesidades médicas del paciente por parte del médico que lo trate y las directrices médicas institucionales y generales para la atención de pacientes que se someten a un tratamiento contra la leucemia mieloide aguda.

Todas las medicaciones concomitantes y los tratamientos de apoyo pertinentes se deben registrar en el correspondiente cuaderno de recogida de datos (CRD) desde el inicio del tratamiento hasta la visita de fin de tratamiento.

7.5. Escalado de dosis del fármaco del estudio (plerixafor)

En una primera fase del estudio, la dosis de plerixafor se someterá a un escalado en grupos de 3 pacientes, como se enumera a continuación:

- El primer grupo de 3 pacientes recibirá 120 µg/kg/12 h (240 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.

- El segundo grupo de 3 pacientes recibirá 160 µg/kg/12 h (320 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.
- El tercer grupo de 3 pacientes recibirá 200 µg/kg/12 h (400 µg/kg/día). Si no se observa TLD se puede hacer un escalado de dosis.
- El cuarto grupo de 3 pacientes recibirá 240 µg/kg/12 h (480 µg/kg/día). Esta será la dosis máxima que se administre en el ensayo.

Si se observa TLD con la dosis de inicio de plerixafor, se permite el desescalado de dosis tal y como se describe a continuación:

- El primer grupo de 3 pacientes recibirá 80 µg/kg/12 h (160 µg/kg/día). Si se observa TLD se debe desescalar la dosis.
- El segundo grupo de 3 pacientes recibirá 240 µg/kg/día si no se ha tolerado ninguna administración en régimen de dos dosis al día.

La toxicidad limitante de la dosis se define como cualquiera de las toxicidades que se enumeran a continuación que se produzca desde la primera dosis de plerixafor hasta el periodo de observación de la TLD que se comenta a continuación y que se considere posiblemente relacionada con plerixafor. Los pacientes no deben presentar leucemia persistente después de la inducción para que se les considere evaluables para las TLDs hematológicas. Los pacientes que tengan leucemia persistente siguen siendo pacientes potencialmente evaluables para la seguridad y el avance de cohortes basándose en los criterios de TLD no hematológica que se enumeran más adelante.

<u>Toxicidades hematológicas:</u>

Para los pacientes sin leucemia persistente después de la inducción:

- Neutropenia de grado 4 que persiste >42 días después de la última dosis de plerixafor (p. ej., el Día 49) y que no es atribuible a la leucemia persistente.

<u>Toxicidades no hematológicas:</u>

Para todos los pacientes, dentro de los primeros 28 días o hasta que se administre un tratamiento de re-inducción alternativo:

- AAs de grado 4 o superior atribuibles a leucostasis o a síndrome de lisis tumoral que no responden al tratamiento médico (es decir, no hay mejora en 48 horas a pesar del tratamiento, incluyendo rasburicasa si procede).
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o superior relacionadas con el fármaco, <u>excluyendo</u>:
    - Anorexia, fatiga, ácido úrico, fiebre con o sin neutropenia, o hemorragia durante un periodo de trombocitopenia de grado 4.
    - Diarrea, náuseas, meteorismo, vómitos o mucositis que se resuelve a ≤ grado 1 o al basal dentro de los 7 días posteriores a la aparición con el mejor tratamiento médico (Sección 8.4).
    - Aumento en AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina que vuelve a ≤ grado 2 o al basal dentro de los 14 días posteriores a la aparición.
    - Rash o aumento de la amilasa o la lipasa que vuelve a ≤ grado 2 o al basal dentro de los 7 días posteriores a la aparición.

- Infecciones o complicaciones de infecciones debidas a neutropenia.
- Episodios vasovagales que se resuelven sin secuelas clínicas persistentes (sólo grado 3).

Los acontecimientos adversos que cumplan los criterios de TLD se notificarán al promotor en un plazo de 24 horas desde que el investigador haya tenido conocimiento de la aparición del TLD. Todas las toxicidades se clasificarán de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI) versión 3.0 (véase el Apéndice B).
Los siguientes pacientes serán sustituidos:

- Los pacientes que no consigan finalizar el periodo de observación de TLD por motivos distintos a una TLD u otro(s) AA(s) relacionado(s) con el fármaco, por ejemplo:
  - Pacientes que no presenten leucemia persistente, que no consigan la recuperación de neutrófilos y que finalicen el periodo de evaluación antes del Día 49 por motivos distintos a una TLD.
  - Pacientes que experimenten AAs que den lugar al abandono del estudio, que no cumplan los criterios de TLD pero que salgan del estudio por decisión del investigador o por su propia elección;
- Pacientes que no sean aptos o que no completen al menos 3 de las 4 dosis de plerixafor y que se retiren por motivos distintos a un TLD; y
- Pacientes que de alguna otra forma no son evaluables para las TLDs.

Se permitirá el escalado de dosis de plerixafor si ningún paciente, o solo un paciente de cada grupo, experimenta una TLD. En el caso de que más de un paciente experimente una TLD, esta cohorte se ampliará a 8 pacientes. Si más de 2 de estos 8 pacientes experimentan una TLD, se elegirá la dosis anterior como dosis del estudio. Si 2 o menos de estos 8 pacientes experimentan una TLD, la dosis de esta cohorte se elegirá como dosis del estudio. Al menos 6 pacientes se incorporarán a la dosis tolerable más alta probada antes de seleccionar la dosis para el resto del estudio. Una vez que se haya alcanzado la dosis máxima, bien porque se alcance el último nivel del escalado o porque se determine la TLD, todos los demás pacientes, hasta el último paciente nº 55, recibirán plerixafor a esa dosis máxima tolerada.

El comité de datos de seguridad será el responsable de tomar la decisión de incrementar el nivel de dosis en la escalada de dosis de la fase I y fijar la dosis para la fase II. De acuerdo a lo expuesto anteriormente, los criterios para pasar de la fase I a la fase II del estudio son los siguientes:

- Se pasará a la fase II cuando se alcance el último nivel de escalado de dosis previsto o se haya determinado la TLD.
- Al menos un mínimo de 6 pacientes hayan sido tratados con la dosis definida para la fase II del estudio, aún cuando se haya alcanzado la dosis máxima prevista en el escalado sin que se haya determinado la TLD.

La modificación de estos criterios implicaría la autorización de una enmienda relevante.

7.6. Modificaciones de dosis del fármaco del estudio

Todos los retrasos, reducciones y omisiones de dosis por toxicidades hematológicas y no hematológicas se evaluarán de acuerdo con las Secciones 7.6.1 y 7.6.2.

7.6.1. Toxicidad hematológica

No está prevista la reducción de dosis de plerixafor dentro de un ciclo o entre un ciclo y otro basándose en la toxicidad hematológica del ciclo anterior. Los Ciclos 2 y 3 no se administrarán hasta que se haya resuelto la toxicidad hematológica del ciclo anterior. En los ciclos de citarabina a altas dosis, se omitirá una dosis de citarabina si la recuperación hematopoyética del ciclo anterior (que se define como un RAN $\geq$ 1,0 x 10^9/l y un recuento de plaquetas $\geq$ 50 x 10^9/l sin necesidad de trasfusión) ha sido más larga de 28 días.

7.6.2. Toxicidad no hematológica

7.6.2.1. Modificaciones de dosis durante el ciclo de tratamiento (intraciclo)

Para los pacientes que experimenten una toxicidad no hematológica de grado 3 o superior relacionada con plerixafor durante cualquier periodo de administración de plerixafor se deberá suspender el tratamiento con el fármaco del estudio hasta la recuperación al basal o a grado 1, antes de retomar el tratamiento.

De esto se excluyen:

- El rash / la descamación cutánea no hacen necesario suspender el fármaco del estudio.
- La anorexia, la infección, los aumentos transitorios y aislados de las aminotransferasas hepáticas (AST y ALT) o de la fosfatasa alcalina de grado 3 o superior no hacen necesario suspender el fármaco del estudio.
- Las náuseas, los vómitos, la diarrea o la mucositis de grado 3 o superior no hacen necesario suspender el fármaco del estudio.

La movilización de células leucémicas es un efecto deseado en este protocolo. Por lo tanto, un aumento en el número o en el porcentaje de blastos en sangre periférica no constituye un motivo para abandonar el tratamiento con plerixafor. La combinación de G-CSF y plerixafor puede producir leucocitosis. Este síntoma se debe monitorizar estrechamente y hará falta interrumpir el tratamiento con plerixafor y G-CSF si:

- El recuento de blastos es superior a 50 x 10^9/l (se podría retomar el tratamiento con G-CSF y plerixafor si el recuento de blastos cae por debajo de 50 x 10^9/l).
- El recuento de leucocitos es superior a 100,0 x 10^9/l y hay signos o síntomas de leucostasis o de síndrome de lisis tumoral (se podría retomar el tratamiento con G-CSF y plerixafor si el recuento de leucocitos cae por debajo de 100,0 x 10^9/l, los síntomas de leucostasis desaparecen y los signos de lisis tumoral retroceden).

En ningún caso se tomarán las dosis de plerixafor que se hayan perdido.

La dosis de fludarabina se ajustarán de acuerdo con los siguientes criterios:

- Aclaramiento de creatinina > 70 ml/h: dosis completa.
- Aclaramiento de creatinina 30-70 ml/h: reducción de la dosis del 50%.
- Aclaramiento de creatinina < 30 ml/h: no administrar fludarabina.
- En caso de insuficiencia renal grave durante la administración de fludarabina: suspender hasta que el aclaramiento de creatinina se resuelva hasta alcanzar un valor > 30 ml/h.

7.6.2.2. Modificaciones de dosis para los ciclos posteriores de tratamiento del estudio (interciclo)

Una vez que se haya establecido la dosis máxima de plerixafor para este estudio, no está prevista la reducción interciclo en los Ciclos 2 y 3 con respecto a la dosis recibida en el ciclo anterior.

En los ciclos de ara-C a altas dosis, se puede reducir una dosis si:

- La recuperación hematopoyética en el ciclo anterior ha sido superior a 28 días.
- Hay antecedentes de rash maculopapular confluente producido por el fármaco o descamación en los ciclos anteriores.
- Aparecen fotofobia o conjuntivitis producidas por ara-C que no se resuelven en 24 horas con corticosteroides.
- Hay más de cuatro episodios de diarrea líquida al día.
- Se produce un aumento de cuatro veces por encima del valor basal normal en las aminotransferasas o en la fosfatasa alcalina en cualquier ciclo.
- La bilirrubina total es superior a 3 mg/dl en cualquiera de los ciclos.

El tratamiento con ara-C a altas dosis se abandonará permanentemente con la aparición de ataxia cerebelosa, confusión o cualquier otro síntoma del sistema nervioso central sin otra explicación.

7.7. Tratamiento de apoyo

Todas las medicaciones concomitantes y los tratamientos de apoyo pertinentes se deben registrar en el correspondiente cuaderno de recogida de datos (CRD).

7.7.1. Hemoderivados

Todos los hemoderivados deben ser irradiados y con reducción de leucocitos.

7.7.2. Profilaxis de la infección

Se recomienda el uso de fármacos profilácticos antibacterianos, antifúngicos y antivirales de acuerdo con las directrices de cada institución. En todos los casos se debe realizar profilaxis contra la infección causada por *Pneumocistiis carinii*.

7.7.3. Tratamiento de la fiebre y la neutropenia

La fiebre (p. ej., $\geq$ 38,5˚C en una única ocasión o bien $>$ 38˚C en 2 ocasiones en 12 horas) en un escenario de neutropenia (que se define como un RAN $<$ 0,50 $\times$ 10^9/l) es una complicación potencialmente grave, y muy reconocida, tanto de la leucemia aguda como de su tratamiento. Las directrices institucionales y del investigador deberán guiar la evaluación y el tratamiento de este escenario clínico previsto. Se recomienda que la cobertura antibiótica empírica consista en un tratamiento de amplio espectro según las directrices de la institución y que la hospitalización se rija por la situación clínica. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento antifúngico en el caso de persistencia de la fiebre o de aparición de nueva fiebre en pacientes neutropénicos después de 3 días de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. También se deberán realizar radiografías de control de los lugares de la infección según la indicación clínica.

7.7.4. Factores estimulantes de colonias

Se permiten los factores de crecimiento hematopoyético después de la quimioterapia (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) para los pacientes basándose en las situaciones clínicas específicas.

7.7.5. Tratamiento concomitante

No se permite ningún tratamiento concomitante citotóxico o en investigación durante el estudio. No se permite el uso de tratamientos alternativos (p. ej., fitoterápicos o productos botánicos con fines antitumorales) durante todo el periodo del estudio.

8. EVALUACIONES DEL ESTUDIO

Véase por favor el Apéndice A para disponer de un programa detallado de los acontecimientos. Las evaluaciones durante los ciclos de tratamiento hacen referencia a evaluaciones mínimas en pacientes sin complicaciones y sin perjuicio de las evaluaciones habituales que cada centro lleve como política propia en pacientes tratados con quimioterapia intensiva. A título orientativo, y como recomendación, se aconseja evaluación con hemograma, bioquímica, constantes vitales y exploración física al menos tres veces por semana durante los periodos de hospitalización para tratamiento.

8.1. Evaluaciones de laboratorio

Todas las pruebas de hematología, análisis bioquímicos de sangre, aspirados y biopsias de médula ósea se deben realizar de acuerdo con la práctica habitual de los laboratorios locales en cada centro de la investigación.

La respuesta al tratamiento debe venir determinada por el investigador local y será la base de las decisiones de tratamiento. En el mes posterior a la evaluación de la respuesta deberá enviarse la siguiente información al Comité de Morfología central (A/A: Dra. Senent o Dr. Gomis, Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario la Fe, 46009,

Valencia, España, teléfono +34 963862700, ext. 50201) para una segunda evaluación de la respuesta, solo para los fines de los estudios de eficacia:

- Informes y muestras del momento del examen diagnóstico de la médula ósea (p. ej., aspirado, biopsia), y frotis de sangre periférica.
- Informes y muestras del momento del examen de la médula ósea para la evaluación de la respuesta (p. ej., aspirado, biopsia), y frotis de sangre periférica.
- Informes de datos diagnósticos de apoyo o de evaluación de la respuesta adicionales (p. ej., análisis citogenéticos, inmunofenotipado y pruebas moleculares).

Los preparados entregados deben contener frotis sin teñir de biopsia o aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica.

La decisión del tratamiento depende de la evaluación local, no de la evaluación del Comité de Morfología. Los coordinadores utilizarán la evaluación de la respuesta (cuando esté disponible), los resultados de laboratorio, los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves (AAGs) en su evaluación de los riesgos y beneficios del estudio.

8.2. Consideraciones especiales sobre las evaluaciones

8.2.1. Evaluaciones no programadas

Las evaluaciones no programadas del protocolo se recogerán de la siguiente forma: para cada valor anormal de laboratorio, se registrarán las fechas que representan la duración total del tiempo durante el que el valor es anormal y el valor y las fechas que representan el grado más grave de los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos (CTCAE 3.0). Las evaluaciones de laboratorio no especificadas en el protocolo que cumplan los criterios de significación clínica se recogerán en el CRD de AA de acuerdo con el protocolo (Sección 10.1). Sin embargo, los valores anormales de laboratorio de estas pruebas no se recogerán en el CRD como resultados de laboratorio no programados.

8.2.2. Medidas bioquímicas

- Grupo A – Electrolitos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y lactato deshidrogenasa (LDH).
- Grupo B – Magnesio, fosfato, calcio y ácido úrico.
- Grupo C – Albúmina, proteína total, amilasa y lipasa.

8.2.3. Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos se evaluarán según lo que se define en la Sección 10.

8.3. Evaluaciones anteriores al tratamiento

Para minimizar la exposición del paciente a procedimientos invasivos relacionados con el estudio, se recomienda que el aspirado de médula ósea para la selección así como la punción lumbar (si se obtiene) para los fines del estudio se realicen solo después de que todas las demás evaluaciones de idoneidad se hayan completado y revisado.

Las pruebas de selección son necesarias para evaluar/confirmar la idoneidad y se deberán realizar en los 7 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (Ciclo 1, Día 1). Los estudios diagnósticos o de laboratorio realizados únicamente para determinar la idoneidad para este estudio se deben llevar a cabo solo después de haber obtenido el consentimiento informado por escrito. Si a cualquier paciente se le han realizado pruebas necesarias para el estudio antes de firmar el consentimiento informado como parte del "patrón de tratamiento" (considerado un patrón para el paciente y dentro de la práctica médica rutinaria basándose en el estado que presenta el paciente en ese momento) y estas pruebas son requeridas en el momento de la selección y SE CUMPLEN TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES, se puede permitir que estos datos formen parte de los datos del estudio:

- Las pruebas cumplen todos los parámetros del estudio (es decir, son completas y siguen los procedimientos que se describen en el estudio).
- Las pruebas se han efectuado en los 7 días anteriores al Ciclo 1, Día 1.
- La repetición de pruebas/procedimientos es médicamente poco aconsejable o representa un riesgo adicional indebido para el paciente del estudio.

Las pruebas basales se deben realizar en los 3 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (Ciclo 1, Día 1) y son necesarias para evaluar el estado clínico del paciente antes de recibir el fármaco del estudio. Las pruebas de selección pueden servir como pruebas basales si se obtienen en los 3 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (Ciclo 1, Día 1).

La documentación sobre el consentimiento informado obtenida antes de la selección se mantendrá en el archivo de investigación del paciente.

8.3.1. Procedimientos / Evaluaciones de selección

Estas evaluaciones se deben realizar en los 7 días anteriores al comienzo del ciclo de inducción o Ciclo 1 con el fármaco del estudio y se deben revisar atentamente para determinar la idoneidad del paciente para el estudio (véanse las Secciones 6.1 y 6.2):

1. Consentimiento informado por escrito: Se debe rellenar el consentimiento antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
2. Exploración física completa y constantes vitales.
3. Peso, estatura y superficie corporal.

4. Historial médico, incluyendo la documentación detallada de la enfermedad y el historial del tratamiento con los resultados.
5. Estado general ECOG.
6. Patologías médicas concurrentes.
7. Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
8. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas y hemostasia.
9. Bioquímica sérica: Grupos A, B y C.
10. Análisis de orina (sedimento y anormales).
11. MUGA o ecocardiograma.
12. Rayos X de tórax posteroanterior.
13. Estudios de imagen (estudios radiográficos adecuados para documentar y evaluar la enfermedad extramedular, según la indicación clínica).
14. Aspirado y biopsia de médula ósea, incluyendo análisis citogenético, molecular (FLT3ITD y NPM1) e inmunofenotipado. Se remitirá una muestra para estudio de expresión de CXCR4 al Comité del Laboratorio de Citometría de Flujo (A/A: Dra. Sempere o Dra. Cordón, Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario la Fe, Bulevard del Sur s/n, 46026 Valencia, España, teléfono 963862700, ext. 50201). Se deberán realizar otros estudios diagnósticos de apoyo (p. ej., análisis citogenético mediante hibridación fluorescente in situ [FISH] o evaluaciones moleculares de los puntos de rotura cromosómica u otras anomalías genéticas) según su indicación, basándose en las características de la enfermedad, las prácticas estándar de la institución u otros factores clínicos relevantes en el momento de la selección para el estudio.
15. Punción lumbar con recuento celular en el LCR y citología con Cytospin solo si existen pruebas clínicas que sugieran afectación del SNC por la leucemia.

    Observación sobre el tratamiento: Se puede administrar profilaxis intratecal con citarabina, metotrexato y esteroides en el momento de la punción lumbar según el criterio del investigador.

16. Evaluación de los acontecimientos adversos graves (AAGs) relacionados con el estudio desde el momento en el que se firma el consentimiento informado hasta el momento de la incorporación (es decir, durante el periodo de selección, registrar solo los AAGs relacionados con el procedimiento).

8.3.2. Evaluación basal (3 días antes de cada ciclo de tratamiento)

Estas pruebas se utilizan para determinar la situación médica del paciente antes de comenzar con el tratamiento del estudio y se exigen por lo tanto dentro de los 3 días anteriores a cada ciclo. Las pruebas de selección pueden servir como pruebas basales si se obtienen dentro de los 3 días anteriores al inicio de ese ciclo.

La idoneidad del paciente se basará en los exámenes de selección. Sin embargo, para la seguridad del paciente los exámenes basales se deberán comparar también con los criterios

de inclusión/exclusión de las Secciones 6.1 y 6.2 antes de la administración del fármaco del estudio para asegurar que el paciente sigue cumpliendo los criterios de idoneidad.

La evaluación basal incluye:

1. Constantes vitales.
2. Exploración física.
3. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
4. Hemostasia.
5. Bioquímica sérica: Grupo A y B.
6. Medicamentos concomitantes y transfusiones.
7. AAs.

8.4. Evaluaciones durante el tratamiento de inducción

Sin perjuicio de las evaluaciones habituales en el manejo de los pacientes con LMA sometidos a tratamiento con quimioterapia intensiva que cada centro lleve como política habitual, los días 1 a 4 del ciclo de tratamiento de inducción se realizarán las siguientes evaluaciones:

1. Constantes vitales.
2. Exploración física.
3. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
4. Hemostasia (en los días 1 y 3).
5. Bioquímica sérica: Grupos A y B (añadir grupo C los días 1 y 3).
6. Registro de medicamentos concomitantes y transfusiones (días 1 y 3).
7. AAs.
8. En el Día 1 del ciclo de inducción, se obtendrá una muestra de sangre periférica inmediatamente antes de la administración de plerixafor y 4 horas después (inmediatamente antes de la administración de fludarabina). Ambas muestras se deben remitir para al análisis de CTL al Comité del Laboratorio de Citometría de Flujo (A/A: Dra. Sempere o Dra. Cordón, Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario la Fe, Bulevard del Sur s/n, 46026 Valencia, España, teléfono 963862700, ext. 50201).

Del mismo modo y sin perjuicio de las evaluaciones habituales en el manejo de los pacientes con LMA sometidos a tratamiento con quimioterapia intensiva, los días 7, 14, 21 y 28 (éste último si no se ha recuperado la neutropenia) del ciclo de inducción (+/- 1 día) se realizarán controles que incluirán:

1. Constantes vitales.
2. Exploración física.
3. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
4. Hemostasia.
5. Bioquímica sérica: Grupos A y B.
6. Registro de medicamentos concomitantes y transfusiones.
7. AAs

8.5. Examen de la médula ósea y estudios de evaluación de la respuesta durante el tratamiento de inducción (Ciclo 1)

(1) Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas ± 7 días después de otros estudios de evaluación de la respuesta. Se puede usar un hemograma completo obtenido durante la visita semanal que cumpla los criterios de respuesta para este fin.

(2) Son necesarios exámenes de médula ósea para los fines de evaluación de la respuesta de acuerdo con la Sección 7.3.

(3) Si en la selección para el estudio se ha documentado enfermedad extramedular, estos lugares se deberán volver a valorar, utilizando la misma técnica de imagen utilizada en la selección para el estudio para cada evaluación de la respuesta.

8.6. Evaluaciones durante el tratamiento de consolidación

Sin perjuicio de las evaluaciones habituales en el manejo de los pacientes con LMA sometidos a tratamiento con quimioterapia intensiva que cada centro lleve como política habitual, durante los días 1, 3 y 5 del ciclo de consolidación (durante la administración del tratamiento) se llevarán a cabo las siguientes evaluaciones:

1. Constantes vitales.
2. Exploración física.
3. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
4. Hemostasia (en el Día 3).
5. Bioquímica sérica: Grupo A y B (añadir el Grupo C el Día 3).
6. Registro de medicamentos concomitantes y trasfusiones (Días 1, 3 y 5)
7. AAs.

Del mismo modo y sin perjuicio de las evaluaciones habituales en el manejo de los pacientes con LMA sometidos a tratamiento con quimioterapia intensiva que cada centro lleve como política habitual, los días 7, 14, 21 y 28 (éste último si no se ha recuperado la neutropenia) de los ciclos de consolidación (+/- 1 día) se realizarán controles que incluirán:

1. Constantes vitales.
2. Exploración física.
3. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
4. Hemostasia.
5. Bioquímica sérica: Grupo A.
6. Registro de medicamentos concomitantes y trasfusiones
7. AAs.

8.7. Última visita

La visita de fin del estudio debe tener lugar no más tarde de 45 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio. Para los pacientes que lo abandonen prematuramente por los motivos que se describen en la Sección 6.4, la visita de fin del estudio

se deberá producir en las 2 semanas posteriores a la decisión de no continuar con más fármaco del estudio. La última visita se deberá producir en las dos semanas posteriores a la visita del último ciclo de tratamiento.

(1) Constantes vitales (tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura).
(2) Estado general ECOG.
(3) Exploración física completa.
(4) ECG de 12 derivaciones.
(5) Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas y hemostasia.
(6) Bioquímica sérica: Grupo A
(7) Análisis de orina.
(8) AAs.
(9) Trasfusiones y medicamentos concomitantes.
(10) En la última visita se llevará a cabo un aspirado de médula ósea. La muestra se debe presentar para el análisis de enfermedad mínima residual y CTL al Comité del Laboratorio de Citometría de Flujo (A/A: Dra. Sempere o Dra. Cordón, Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario la Fe, Bulevard del Sur s/n, 46026 Valencia, España, teléfono 963862700, ext. 50201).
(11) Si en la selección para el estudio se ha documentado enfermedad extramedular, estos lugares se deberán volver a valorar, utilizando la misma técnica de imagen utilizada en la selección para el estudio para cada evaluación de la respuesta.

Con independencia de cuándo abandone un paciente el tratamiento del estudio o finalice la fase de tratamiento del protocolo, todos los pacientes se deben someter a un seguimiento durante 45 días después de la última dosis del fármaco del estudio para realizar evaluaciones de seguridad (véase la Sección 10). Si la visita de fin del estudio se produce antes de este momento, el paciente debe volver al menos 45 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio solo para la evaluación de AA/AAG. Sin embargo, en el caso de cualquier paciente que proceda a un tratamiento alternativo para su LMA durante este periodo de 45 días solo se evaluarán y notificarán los AAGs relacionados con el fármaco del estudio.

8.8. Evaluaciones de seguimiento a largo plazo

El programa de seguimiento a largo plazo comienza a partir de la visita de fin de tratamiento y continúa hasta la recaída de la enfermedad o el fallecimiento. Todos los pacientes que reciban al menos una dosis del fármaco del estudio se someterán a seguimiento de acuerdo con la práctica clínica rutinaria durante un máximo de 2 años desde la visita de fin de tratamiento o hasta el fallecimiento. Este seguimiento se realizará mensualmente durante el primer año y al menos cada tres meses durante el segundo año. No obstante, las visitas pueden ser más frecuentes según el juicio de cada centro o basándose en las características clínicas.

8.8.1. Pacientes en remisión (RC o RCp)

Las siguientes evaluaciones y/o recogida de datos se realizarán en la práctica clínica rutinaria durante las visitas de seguimiento:

- Confirmación del estado de remisión continuado.
- Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
- Aspirado y biopsia de médula ósea de acuerdo con el siguiente programa:
  - Nota: Aunque no es necesario para la evaluación de la respuesta, se deberá considerar la repetición de los análisis citogenéticos y de inmunofenotipado si estos son anormales en el momento de la selección. Se deberán realizar otros estudios diagnósticos de apoyo (p. ej., análisis citogenéticos mediante FISH o evaluaciones moleculares de los puntos de rotura cromosómica u otras anomalías genéticas) según su indicación, basándose en parte en factores que se conozcan en el momento de la selección para el estudio.
  - Cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses posteriormente.
  - Además, si el recuento de sangre periférica es anormal en cualquier momento, según las definiciones siguientes: se comunican blastos periféricos, citopenias sin explicación o nuevos cambios displásicos o hay cualquier otra sospecha clínica de recaída de la enfermedad.
- Si se ha documentado enfermedad extramedular anteriormente, estos lugares se deberán volver a valorar utilizando la misma técnica de imagen utilizada antes. Estos estudios de imagen repetidos se deben utilizar para confirmar la RC o RCp si se sospecha que hay recaída de la enfermedad.
- En el caso de los pacientes que han recibido un tratamiento alternativo para su LMA, si procede, sin pruebas de recaída de la enfermedad, registrar el agente(los agentes) y el resultado(los resultados).
- En el caso de los pacientes que han procedido a un TCTH, registrar las fechas del régimen de acondicionamiento, la fecha del trasplante, el tipo de trasplante, los peores grados de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y/o de la enfermedad venooclusiva, la fecha del injerto o la fecha del fracaso.
- Fecha de recaída de la LMA o de la enfermedad relacionada(las enfermedades relacionadas).
- Fecha y causa del fallecimiento.

8.8.2. Todos los demás pacientes

Los pacientes que no consigan una RC o RCp o que tengan una recaída de la enfermedad después de haber conseguido una RC o RCp se someterán a un seguimiento, fuera del protocolo, cada 3 meses (± 2 semanas) desde la visita de fin del estudio o el momento de recaída de la enfermedad, durante un mínimo de 2 años hasta el fallecimiento. Se realizarán las siguientes evaluaciones y/o recogida de datos:

- Tratamiento alternativo para su LMA, si procede: registrar el agente(los agentes) y el resultado(los resultados).
- En el caso de los pacientes que han procedido a un TCTH, registrar las fechas del régimen de acondicionamiento, la fecha del trasplante, el tipo de trasplante, los peores grados de la EICH y/o de la enfermedad venooclusiva, la fecha del injerto o la fecha del fracaso.
- Fecha de recaída de la LMA o de la enfermedad relacionada(las enfermedades relacionadas).
- Fecha y causa del fallecimiento.

8.9. Estudio de las células troncales leucémicas

El compartimento de las células troncales leucémicas se estudiará mediante citometría de flujo multiparamétrica. Se prevé que las células troncales leucémicas estén en el compartimento de las células CD34+CD38- y de las células SP (SPC; CD34-CD38-). Las células SP se identificarán utilizando marcadores específicos. Para distinguir las células troncales normales de las leucémicas se utilizarán CLL-1, CD123 y expresión de antígenos anómalos que pueden incluir CD2, CD5, CD7, CD11b, CD11c, CD13, CD19, CD22, CD33, CD56, CD117 y DR. Además para distinguir las células madres que se encuentran en la SP se utilizarán marcadores por extrusión y para diferenciar las linfoides de las mieloides se utilizará CD48. Para el estudio de la expresión de CXCR4 se empleará el anticuerpo CD184.

9. EFICACIA

9.1. Definiciones del estudio

9.1.1. Criterios de valoración del estudio

RG: RC morfológica o RCp morfológica.

SLE: Tiempo desde la fecha de la primera documentación objetiva de RC o RCp hasta la fecha de la primera documentación objetiva de recaída de la enfermedad o fallecimiento debido a cualquier causa, lo primero que suceda**.**

SG: Tiempo desde la fecha de incorporación hasta la fecha del fallecimiento debido a cualquier causa.

Mortalidad a los treinta días: Fallecimiento del paciente que se produce entre el Ciclo 1, Día 1 de la administración del fármaco del estudio y el Ciclo 1, Día 30 (con independencia de la causa).

9.1.2. Otras definiciones:

Evaluación(evaluaciones) del tratamiento durante la fase de tratamiento:

Interpretación del examen(de los exámenes) de médula ósea llevada a cabo con el fin de aclarar o confirmar un resultado temprano del tratamiento o una decisión temprana sobre el tratamiento.

Evaluación de la respuesta: Se realizarán evaluaciones de la respuesta, basadas en la interpretación de los exámenes de la médula ósea, en momentos especificados por el protocolo durante la fase de tratamiento y durante la fase de seguimiento a largo plazo del estudio. En el caso del examen(de los exámenes) de médula ósea llevado(s) a cabo para una evaluación temprana del tratamiento durante el ciclo de inducción, la evaluación de la respuesta no procederá. En la Sección 8.5 se definen los estudios diagnósticos completos necesarios para una evaluación total de la respuesta. Las evaluaciones en curso del protocolo que requieren recuentos de sangre periférica pretenden guiar desde un punto de vista clínico la evaluación de la remisión, no confirmar el estado de la remisión.

Progresión leucémica: Se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios:

Un aumento de al menos el 50% en el recuento absoluto de blastos leucémicos en sangre periférica en comparación con el valor del Ciclo 1, Día 1 antes del tratamiento;

Un aumento de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos en médula ósea (mediante la evaluación del aspirado o de la biopsia de médula ósea) en comparación con el examen de la médula ósea antes del tratamiento; o

La reaparición o el desarrollo nuevo de enfermedad extramedular demostrada desde un punto de vista citológico.

9.2. Criterios de respuesta

La definición de las respuestas en el caso de RC, RCp, RP, fracaso terapéutico y recaída de la enfermedad para este estudio se basan en las recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para los criterios de respuesta.[54]

9.2.1. Criterios de remisión

Consideraciones generales

Algunos pacientes pueden mostrar un fenotipo exclusivo de su leucemia, según la evaluación mediante citometría de flujo realizada como parte de los estudios diagnósticos realizados en el diagnóstico inicial del paciente. No es necesaria la repetición de pruebas de fenotipo mediante citometría de flujo como parte de la evaluación de la respuesta en el caso de la remisión, ya que la remisión se evalúa basándose en criterios morfológicos. Sin embargo, estos estudios se repiten a menudo en los momentos(momento) en los(el) que se evalúa la respuesta. En estos casos, si se observase una expresión fenotípica exclusiva de una población de blastos que fuese idéntica a la que se determinó antes del tratamiento, esta representaría muy

probablemente una leucemia persistente y sería necesaria la evaluación de la recaída morfológica de la enfermedad.

Además, en pacientes en los que hay disponibles datos citogenéticos o moleculares en el momento de la evaluación de la respuesta, estos datos no se incorporarán a los criterios de RC morfológica. Sin embargo, se pueden llevar a cabo análisis exploratorios en los que se utilicen estos datos, según lo que se define en el plan de análisis estadístico.

Remisión completa

Se define de la siguiente manera, basándose en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Un aspirado o biopsia evaluable de médula ósea con <5% de blastos, con pruebas de hematopoyesis normal.
- Ausencia de bastones de Auer en los blastos que están presentes.
- Ausencia de enfermedad extramedular (las imágenes solo son necesarias si se han obtenido antes del tratamiento en zonas conocidas de la enfermedad).
- No hay pruebas de blastos circulantes. Si estos están presentes, se deben conseguir pruebas que respalden el diagnóstico de una médula ósea en regeneración (como estudios de inmunofenotipado).
- Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l y RAN $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l) sin necesidad de transfusión.

Remisión completa sin recuperación total de plaquetas

Se define de la siguiente manera, basándose en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$/l).

Remisión parcial

Se define de la siguiente manera, basándose en criterios morfológicos en una única evaluación de la respuesta:

- Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/y y RAN $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l)
- Descenso de al menos un 50% en el porcentaje de blastos leucémicos, hasta entre un 5% y un 25% en el aspirado o en la biopsia de la médula ósea, o bien un aspirado o una biopsia de la médula ósea con hasta un 5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.

9.2.2. Fracaso terapéutico

Para los fines del análisis de la eficacia de la remisión (RC o RCp), los pacientes que como mejor respuesta global hayan alcanzado remisión parcial (RP) se clasificarán como fracaso

terapéutico, enfermedad resistente. El fracaso terapéutico se subclasificará en las siguientes categorías, que no se excluyen entre sí:

Tabla 9.1 Evaluación del fracaso terapéutico

Categoría	**Definición**
Enfermedad resistente	Después del Ciclo 1, el paciente sobrevive ≥ 7 días después del tratamiento; blastos leucémicos de forma constante en sangre o médula ósea.
Aplasia	Después del Ciclo 1, el paciente sobrevive ≥ 7 días después del tratamiento; fallecimiento cuando hay citopenia, con médula ósea aplásica.
Mortalidad a los 30 días	Pacientes que fallecen entre el Día 1 y el Día 30, inclusive, del ciclo de inducción.
Causa indeterminada	Desde el Día 1, Ciclo 1, pacientes que fallecen < 7 días después del tratamiento o pacientes que fallecen ≥ 7 días después del tratamiento sin blastos leucémicos en sangre periférica pero sin evaluación de la médula ósea.

9.2.3. No evaluable

Pacientes que no reciben ningún tratamiento con el fármaco del estudio, que no se incorporan y que no van a considerarse evaluables para la respuesta. Se registrará(n) el(los) motivo(s) por el(los) que no ha recibido tratamiento de inducción.

9.2.4. Recaída de la enfermedad (recurrencia morfológica)

La recaída de la enfermedad después de la RC o RCp se define como la primera fecha en la que se produce al menos una de los siguientes:

- Reaparición de blastos leucémicos en la sangre periférica, confirmada mediante ≥5% blastos en la médula ósea, no atribuible a ninguna otra causa (p. ej. regeneración de la médula ósea después del tratamiento de consolidación). La fecha de recaída se define como la fecha del primer examen de la médula ósea después de la RC o RCp que concuerde con recaída de la enfermedad. En el contexto de un tratamiento reciente, si la médula ósea contiene entre un 5% y un 20% de blastos, hace falta repetir el examen al menos una semana después para distinguir la recaída de la enfermedad de la regeneración de la médula ósea. En estos casos, la fecha de la recaída se define como la primera fecha en la que se observa ≥ 5% de blastos en la médula ósea, una vez que se ha descartado la regeneración de la médula como explicación.
- Aparición de nuevos cambios displásicos sin explicar.

- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada desde un punto de vista citológico.

10. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

El investigador es el responsable de monitorizar la seguridad de los pacientes que participen en el estudio.
La FUNDACIÓN PETHEMA COMO PROMOTOR notificará la información de seguridad relativa a los pacientes, a través de la CRO del ensayo, al grupo de farmacovigilancia de Genzyme a través de la dirección de correo electrónico pharmacovigilancesafety@genzyme.com (preferiblemente) o del número de fax +1 (617) 761-8506 lo siguiente:

Todos los AAGs (evaluados como relacionados o no relacionados) serán notificados por la FUNDACIÓN PETHEMA, a través de su CRO al grupo de farmacovigilancia de Genzyme (véase la sección 10.3).

En el caso de los AAs que se produzcan durante el período de selección (es decir, después de que el paciente haya firmado el DCI y hasta la fecha de la incorporación), solo se deberán recoger los AAGs relacionados con el procedimiento en el CRD oportuno (y se deberán notificar en el formulario de AAG). Después de la incorporación, todos los AAs y AAGs se deberán recoger en el CRD oportuno. Se debe realizar un seguimiento de cualquier AA o AAG relacionado con el fármaco del estudio hasta su resolución o hasta que el investigador y los coordinadores decidan de mutuo acuerdo interrumpir la notificación. Después de abandonar el tratamiento del estudio, la notificación de todos los AAs debe continuar durante 45 días o hasta que el paciente reciba un tratamiento alternativo para su LMA. Cualquier AAG que se produzca después de un tratamiento alternativo se notificará solo si el médico investigador que esté tratando al paciente en ese momento han valorado el AAG como relacionado con el tratamiento del estudio. Los AAGs relacionados con el fármaco del estudio seguirán siendo notificados por la FUNDACIÓN PETHEMA como promotor y a través de su CRO al grupo de farmacovigilancia de Genzyme durante todo el tiempo que el paciente se esté sometiendo a un seguimiento por cualquier motivo (Sección 10.3). Los acontecimientos adversos se valorarán utilizando los criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI CTCAE).

También es importante documentar y notificar todos los AAs que produzcan el abandono permanente del producto en investigación que se esté estudiando, tanto si es grave como si no.

Además, los coordinadores del ensayo llevará a cabo una revisión periódica de los datos de seguridad.

10.1. Acontecimientos adversos no graves

Un AA se define como cualquier efecto indeseable físico, fisiológico o de conducta que experimenta un paciente durante su participación en un estudio de investigación, a la vez que se utiliza el(los) fármaco(s) del estudio, tanto si está relacionado con el producto como si no. Esto incluye cualquier signo o síntoma adverso que experimente el paciente desde el momento en el que firma el consentimiento informado hasta que finaliza el estudio. (Sin embargo, desde el momento del consentimiento informado hasta la incorporación solo se deben recoger en el CRD los AAGs relacionados con el procedimiento [No graves durante el período de selección].)

Los AAs pueden incluir, pero sin limitarse a ellos:

- Síntomas subjetivos u objetivos que de forma espontánea muestre el paciente y/u observen el investigador o el personal médico.
- Valores anormales y clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio.
- Empeoramiento significativo del estado del paciente desde la entrada en el estudio.
- Signos y síntomas de enfermedad y/o valores anormales en las pruebas de laboratorio que existían antes de utilizar el tratamiento del estudio y que se habían resuelto, pero que han vuelto a aparecer después del tratamiento.
- Signos y síntomas de enfermedad y/o valores anormales en las pruebas de laboratorio que existían antes de utilizar el tratamiento del estudio y cuya gravedad o frecuencia aumenta o cambia significativamente después de que comience el tratamiento.

Se espera que algunos valores de laboratorio queden fuera del intervalo normal de referencia debido a la enfermedad subyacente. Al igual que en la práctica clínica rutinaria, los investigadores utilizarán su criterio clínico cuando valoren su significación clínica. La significación clínica de los valores de laboratorio se define como cualquier variación en los parámetros de laboratorio que tiene una relevancia médica que produce una alteración en la atención médica. Los valores de laboratorio de significación clínica pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, a aquellos que cumplan los criterios de AAG (véase la Sección 10.2), aquellos que provoquen modificaciones y/o retraso en las dosis del fármaco del estudio o aquellos que sean el motivo de que un paciente abandone la participación en el estudio. Cuando sea posible, se deben recoger según corresponda en el CRD de AA los síndromes clínicos relacionados con las anomalías de laboratorio, antes que la anomalía de laboratorio aislada.

La recaída o la progresión de la enfermedad se consideran un parámetro de los resultados de eficacia, y para los fines de notificación de AA se excluyen de la definición de AA, a menos que la recaída o la progresión de la enfermedad cumplan los criterios de un AAG (Sección 10.2).

Un AA no grave es cualquier suceso médico adverso que no cumple ninguno de los criterios de AAG.

Se deberán dar instrucciones a los pacientes para que notifiquen cualquier AA que experimenten al investigador. Los investigadores deberán evaluar la aparición de AA en cada visita. Los acontecimientos adversos que se produzcan durante el ensayo clínico, incluyendo el periodo de seguimiento de 45 días (antes de recibir un tratamiento alternativo para la LMA) se deberán registrar en el oportuno CRD de AA. Para recoger la información de seguridad potencialmente más relevante durante un ensayo clínico, es importante que los investigadores registren unos términos precisos en los CRDs. Siempre que sea posible, el investigador deberá identificar y registrar en el CRD una enfermedad o un síndrome específicos en vez de signos y síntomas individuales relacionados. Sin embargo, si el investigador considera que un signo o síntoma que se ha observado o notificado no forma parte de una enfermedad o de un síndrome específicos, este se deberá registrar como un AA aparte en el CRD.

10.1.1. Evaluación de la relación de causalidad

Cuando registre y notifique un AA, el investigador proporcionará una evaluación de la relación entre el AA y el(los) fármaco(s) del estudio(s) y/o el procedimiento del estudio. Los AAs relacionados son aquellos que el investigador considera probablemente, posiblemente o claramente relacionados.

Los AAs no relacionados son aquellos que el investigador considera improbablemente relacionados o no relacionados con el(los) fármaco(s) del estudio(s). El CRD firmado por el investigador constituirá la documentación de origen de la relación del AA con el fármaco del estudio.

10.2. Acontecimientos adversos graves

Un AAG es cualquier experiencia adversa con el fármaco que se produce a cualquier dosis y que da lugar a cualquiera de los siguientes resultados:

- Fallecimiento.
- Experiencia farmacológica adversa que supone una amenaza para la vida.
- Exige la hospitalización o la prolongación de la hospitalización existente.
- Discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- Exige la intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados anteriores

10.2.1. Evaluación de la relación de causalidad

Cuando registre y notifique un AAG, el investigador facilitará una evaluación de la relación entre el AAG y el(los) fármaco(s) del estudio y/o el procedimiento del estudio. Los AAGs relacionados son aquellos que el investigador considera probablemente, posiblemente o claramente relacionados. Los AAGs no relacionados son aquellos que el investigador considera improbablemente relacionados o no relacionados con el(los) fármaco(s) del estudio. El CRD firmado por el investigador constituirá la documentación de origen de la relación del AAG con el fármaco del estudio.

10.3. Notificación de acontecimientos adversos graves

En el caso de todos los AAGs, una descripción detallada y por escrito en la que se incluyan copias de los registros del paciente, informes de autopsias y otros documentos relevantes será enviada por la FUNDACIÓN PETHEMA como promotor y a través de su CRO al grupo de farmacovigilancia de Genzyme.

Todos los AAGs (evaluados como relacionados o como no relacionados) deben ser notificados por los investigadores a la CRO del promotor dentro de un plazo de 24 horas desde que se tiene conocimiento de su aparición (esto se refiere a cualquier AA que cumpla uno o más de los criterios de gravedad que se han mencionado antes). Se incluyen aquí también los AAGs relacionados con el procedimiento que se produzcan durante el período de selección.

Se debe realizar un seguimiento de todos los AAGs hasta la resolución o hasta el momento que el investigador y los coordinadores decidan de mutuo acuerdo. Después de abandonar el tratamiento del estudio, la notificación de todos los AAGs debe continuar durante 45 días o hasta que el paciente reciba un tratamiento alternativo para su LMA. Cualquier AAG que se produzca después de un tratamiento alternativo se notificará solo si el investigador o el médico que esté tratando al paciente en ese momento han valorado el AAG como relacionado con el tratamiento del estudio. Los AAGs relacionados con el fármaco del estudio se seguirán notificando durante todo el tiempo que el paciente se esté sometiendo a un seguimiento por cualquier motivo (10.3).

Todos los AAGs se notificarán enviando un formulario de notificación de AAG o mediante la comunicación directa por teléfono. Cuando la notificación inicial se realice verbalmente o por teléfono, se debe realizar la confirmación por escrito en las 24 horas posteriores. El fax de la CRO de la FUNDACIÓN PETHEMA está disponible para la notificación de AAG las 24 horas y se revisa durante el horario normal de oficina.

CABYC, S.L.
Tel.: +34.91.659.04.33
Fax.: +34.91.654.89.69
Avda. Somosierra, 12 Portal izq. 2º-G
28700 - S.S. de los Reyes - Madrid

Se solicitará al investigador que proporcione información detallada con respecto al acontecimiento en el momento del contacto inicial. Todos los acontecimientos adversos graves se notificarán al Comité Ético de Investigación Clínica en el informe anual de seguimiento del ensayo clínico.

10.4. Notificación de acontecimientos adversos graves (AAGs) a las autoridades

La FUNDACIÓN PETHEMA como promotor y a través de su CRO notificará lo siguiente a las autoridades sanitarias y comités éticos competentes:

- Toda la información relevante referente a acontecimientos adversos graves e imprevistos que se sospeche que guardan relación con el fármaco del estudio y que sean letales o una amenaza para la vida, lo antes posible y en cualquier caso dentro de los siete días posteriores al conocimiento del acontecimiento. La información relevante de seguimiento para estos casos se notificará posteriormente dentro de un plazo adicional de ocho días.
- Cualquier otro acontecimiento grave e imprevisto que se sospeche que guarda relación con el fármaco del estudio, lo antes posible, pero como máximo, dentro de los quince días posteriores al conocimiento del mismo por parte del investigador.

10.5. Notificación expeditiva de acontecimientos adversos

El promotor notificará debidamente las reacciones farmacológicas adversas que sean **graves, no referenciadas/no previstas y al menos posiblemente relacionadas con el fármaco** y que no se hayan notificado antes en el cuaderno del investigador o en el documento de información de referencia sobre seguridad a la AEMPS, al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Comunidad Autónoma, por escrito y dentro de los plazos que exige la ley y posteriormente a todos los médicos/investigadores implicados en la investigación clínica.
El investigador debe conservar copias de toda la información sobre AA en sus registros, incluyendo la correspondencia con el promotor y con el Comité de Revisión Institucional/Comité Ético de Investigación Clínica.

11. ASPECTOS ÉTICOS

11.1. Aprobación del Comité Ético

El protocolo para este estudio se ha diseñado de acuerdo con los principios éticos generales de la Declaración de Helsinki. La revisión de este protocolo por parte del comité ético y la puesta en marcha de todos los aspectos del estudio, incluyendo los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado, deben cumplir los principios que aparecen en esta declaración y en las directrices de la CIA.
El investigador debe estar perfectamente familiarizado con el uso correcto del fármaco del estudio, tal y como se describe en el protocolo y en el manual del investigador. Se conservarán los documentos clínicos fundamentales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos. Los registros principales se deben determinar al comienzo del estudio, se deben mantener durante el transcurso del mismo y se deben almacenar de acuerdo con las normativas aplicables.
El Comité Ético de Investigación Clínica examinará toda la documentación para el estudio con el fin de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar del paciente. El estudio sólo se llevará a cabo en los centros que hayan obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.
La aprobación tanto del protocolo como del consentimiento informado debe especificar la

fecha en la que este se ha aprobado, su número y versión o el número de la enmienda.

Una vez que el protocolo haya sido aprobado por el Comité Ético, cualquier enmienda al mismo se debe presentar al investigador y al comité ético para su aprobación. El investigador también es el responsable de notificar al comité ético cualquier desviación grave con respecto al protocolo o cualquier otro asunto que pueda implicar un riesgo adicional para los pacientes.

11.2. Consentimiento Informado

El investigador debe obtener el consentimiento informado del paciente, o de su representante, antes de realizar cualquier procedimiento específico relacionado con el estudio conforme a la buena práctica clínica (BPC) y según establecen las directrices de la CIA.

La documentación a partir de la que se ha obtenido el consentimiento informado antes de que el paciente se incorpore al estudio y el proceso de consentimiento informado se deben registrar en el historial médico del paciente. El impreso original del consentimiento, firmado y fechado por el paciente y por la persona que llevó a cabo el proceso de consentimiento antes de que el paciente se incorporase al estudio, se deben conservar en los archivos del estudio del investigador.

11.3. Confidencialidad del paciente

Con el fin de respetar la intimidad de los pacientes, éstos serán identificados y se les asignará un número de paciente en todos los cuadernos de recogida de datos, registros de recuento del fármaco del estudio, informes y documentos del estudio. El investigador facilitará el acceso a los registros médicos originales del paciente a los inspectores y a las posibles auditorías de los Investigadores Principales del promotor o a las personas designadas y a las autoridades reguladoras para que verifiquen los datos del cuaderno de recogida de datos y auditen el proceso de recogida de datos. Se mantendrá la confidencialidad y la identidad del paciente no se hará pública, dentro de lo que permitan las leyes y normativas pertinentes.

11.4. Cumplimiento del protocolo

El investigador llevará a cabo el estudio de acuerdo con el protocolo que facilite el promotor y una vez que se haya obtenido la aprobación o la respuesta favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y de las autoridades reguladoras respectivas. No se debe cambiar el protocolo sin el consentimiento tanto de los coordinadores como del promotor. Los cambios en el protocolo requieren la aprobación o la opinión favorable, por escrito, del Comité Ético de Investigación Clínica antes de su puesta en práctica excepto en los casos en los que los cambios sean necesarios para evitar riesgos inminentes para los pacientes. El Comité Ético de

Investigación Clínica puede facilitar, si las autoridades reguladoras respectivas así lo permiten, una revisión y aprobación u opinión favorable tan pronto como sea posible, con el fin de realizar pequeños cambios en los estudios en curso que dispongan de la aprobación o de la opinión favorable del Comité Ético de Investigación Clínica. El promotor presentará todos los cambios realizados en el protocolo a las autoridades reguladoras de acuerdo con las normativas vigentes.

Cuando sea necesario apartarse del protocolo de forma inmediata con el fin de evitar un riesgo inminente para los pacientes, el investigador contactará con el promotor, si las circunstancias lo permiten, para comentar las medidas que tiene previsto tomar. Cualquier desviación con respecto al protocolo se debe registrar en detalle en el CRD y en la documentación original.

11.5. Requisitos para el registro del ensayo

El investigador(los investigadores) se debe(n) asegurar de mantener archivados los registros y los documentos pertinentes para llevar a cabo el estudio y la distribución de la medicación del estudio, es decir, copias del cuaderno de recogida de datos y documentos de origen, datos y registros (p.ej., registros hospitalarios, gráficos clínicos y de la consulta, notas de laboratorio, memorandos, diarios del paciente o listas de comprobación para evaluación, registros de dispensación de la farmacia, datos registrados por medios automatizados, copias certificadas o transcripciones después de la verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o soportes magnéticos, rayos x, archivos del paciente, y registros archivados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médicos-técnicos implicados en el estudio clínico, documentos referentes al tratamiento del paciente y al recuento del fármaco del estudio, consentimientos informados originales con firma, etc.) durante el tiempo necesario para cumplir con las normativas nacionales e internacionales. El investigador está de acuerdo con cumplir los procedimientos de almacenamiento de los documentos/registros al firmar el protocolo.

11.6. Finalización prematura del estudio

El investigador clínico a cargo, así como el promotor, tienen derecho a interrumpir la participación de un centro individual en cualquier momento a lo largo del estudio por motivos de razonable justificación médicos o administrativos. Los motivos posibles para finalizar un estudio podrían incluir, pero sin limitarse a ellos, los siguientes:

- Incorporación insatisfactoria de pacientes, en términos cuantitativos o cualitativos.
- Recogida de datos imprecisa o incompleta.
- Falsificación de registros.

- Falta de cumplimiento del protocolo del estudio.

Habría que documentar adecuadamente cualquier posible interrupción prematura, señalando los motivos, y esta información se facilitará de acuerdo con los requisitos locales (p. ej., comités éticos, autoridades reguladoras, etc.).

11.7. Responsabilidad legal y seguro

El promotor ha contratado una póliza de seguro que cubre, de acuerdo a sus términos y condiciones, la responsabilidad legal por daños en la que incurran los participantes y que se produzca a consecuencia del tratamiento recibido en el ensayo en los términos que la ley establece.

12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

12.1. Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo

12.1.1. Investigador

Las responsabilidades del investigador se enumeran en las directrices de buena práctica clínica (BPC) de la CIA y se especifican en el Artículo 37 del Real Decreto español 223/2004.
Los investigadores deben seguir el protocolo tal y como se detalla en este documento y deben estar de acuerdo en que el promotor debe aprobar cualquier cambio en este protocolo antes de buscar la aprobación del Comité Ético respectivo. Cada investigador será el responsable de incorporar sólo a aquellos pacientes que hayan cumplido los criterios de idoneidad del protocolo.
Los investigadores deben introducir los datos del estudio en los cuadernos de recogida de datos o en otro sistema de recogida de datos. El investigador permitirá visitas de monitorización del estudio y las auditorías del promotor o de sus representantes, las revisiones de los Comités Éticos y la(s) inspección(inspecciones) reguladora(s) facilitando el acceso directo a las instalaciones en las que se está llevando a cabo el estudio, a los documentos originales, a los cuadernos de recogida de datos y a todos los demás documentos del estudio.
El investigador -o el miembro del personal que designe el investigador- debe estar disponible en algún momento de la visita de monitorización para revisar los datos y resolver cualquier consulta y para permitir el acceso directo a los registros del paciente (p. ej., registros médicos, gráficos de la consulta, gráficos del hospital y gráficos relacionados con el estudio) con el fin de verificar los datos originales. La recogida de datos debe finalizar antes de cada visita y

estos se deben poner a disposición del representante del promotor con el fin de comprobar que son exactos y están completos.

El investigador debe presentar la hoja de información del paciente al paciente y le debe ayudar a comprender las explicaciones que aparecen en ella. Es importante comentarle al paciente que su participación en el estudio es completamente voluntaria y que no va a afectar a la relación médico-paciente, así como garantizar que todas las personas involucradas en el estudio van a respetar la confidencialidad de cualquier información relacionada con el paciente.

El investigador principal, o uno de sus colaboradores, será el encargado de recoger, registrar y notificar los datos correctamente y se asegurará de que los acontecimientos adversos graves o imprevistos se notifiquen al promotor (o a la persona en la que delegue) en un plazo de 24 horas.

El investigador es el responsable de informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica sobre la evolución del estudio y de trabajar con el promotor en la preparación del informe definitivo.

12.1.2. Monitor

El monitor estará a cargo de la realización de un seguimiento directo del ensayo conforme a las directrices sobre buena práctica clínica (BPC). Las obligaciones del monitor se especifican en el Artículo 36 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero de 2004.

El monitor llevará a cabo visitas al centro para inspeccionar los datos del estudio, los registros médicos del paciente y los CRDs conforme a las BPCs de la CIA, a los procedimientos de trabajo estándar (PTE) del promotor y a las respectivas regulaciones o directrices nacionales o de las autoridades competentes.

Los registros médicos se comprobarán de forma que quede garantizada la confidencialidad del paciente.

Cualquier caso de datos que falten o de datos que no se puedan interpretar se solucionará consultando con el investigador.

12.1.3. Promotor

El promotor del ensayo clínico es la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, que firma la solicitud de autorización dirigida al Comité Ético de Investigación Clínica y/o a la Agencia Española del Medicamento y que es responsable del mismo, incluyendo su realización, comienzo y finalización. El promotor será el responsable de garantizar el cumplimiento de la legislación pertinente.

La Fundación PETHEMA asume las obligaciones del promotor que se establecen en el Artículo 35 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero de 2004, proporcionando todos los recursos y los colaboradores necesarios para cumplir con plenas garantías con esa responsabilidad.

12.2. Auditorías

Las autoridades reguladoras, el Comité Ético de Investigación Clínica y el grupo de control de calidad clínica de Genzyme Corporation o el representante que se designe (tras las oportunas autorizaciones), pueden solicitar el acceso a todos los documentos originales, a los cuadernos de recogidas de datos de los pacientes y a cualquier otra documentación del estudio para llevar a cabo una auditoría o inspección en el centro. El investigador debe garantizar el acceso directo a estos documentos en todo momento durante la realización de estas actividades.

12.3. Recuento del fármaco

Genzyme suministrará el plerixafor y la fludarabina (fármacos del estudio) necesarios para la realización de este estudio (Genzyme suministra tales medicamentos a la Fundación PETHEMA). La Fundación PETHEMA ha pedido a Genzyme que solicite a un distribuidor autorizado, Penn Pharmaceutical Services Limited, que re-etiquete y/o re-envase y envíe el producto en nombre de la Fundación PETHEMA y de sus delegaciones. La Fundación PETHEMA colaborará plenamente a la hora de mantener el recuento y la trazabilidad de los fármacos del estudio y proporcionará la documentación que le puedan solicitar las autoridades reguladoras. La Fundación PETHEMA acusará recibo de los fármacos del estudio indicando el contenido y el estado del envío. Los suministros dañados se sustituirán. Se deben mantener registros precisos de todo el fármaco del estudio dispensado desde o devuelto al centro del estudio. El centro del estudio deberá proporcionar una copia de su política de destrucción del fármaco al promotor para oportuna información de dicho proceso a Genzyme.

12.4. Mantenimiento de registros

El investigador debe conservar los registros y documentos relacionados con la realización de este estudio, los documentos de origen, los formularios de consentimiento, los resultados de las pruebas de laboratorio y los registros de inventario del medicamento durante un periodo de al menos 5 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región de la CIA y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes o que se estén considerando en una región CIA o hayan pasado al menos 5 años desde el abandono

formal del desarrollo clínico del producto en investigación. No se deben destruir registros del estudio sin la autorización previa del promotor.

12.5. Publicaciones de los resultados del ensayo y uso de la información

Los resultados de este ensayo clínico se comunicarán en congresos científicos y se publicarán en una revista científica. Los resultados del ensayo y un original de la publicación se enviarán al promotor al menos 30 días antes de su presentación para publicación.

12.5.1. Normas básicas del ensayo

El investigador principal y/o el HOSPITAL están obligados a no utilizar, transmitir a terceras partes o revelar y/o publicar los resultados que se obtengan en este ensayo sin el consentimiento previo por escrito de la FUNDACIÓN PETHEMA, que es el único promotor del ensayo. En cualquier caso, se deben respetar las siguientes condiciones:

a) Los resultados del presente estudio no se pueden publicar hasta la finalización del ensayo o antes, por acuerdo entre las dos partes.
b) El promotor no mencionará los nombres de los investigadores sin su autorización, excepto como referencia a trabajos ya publicados.
c) El promotor permitirá la publicación de los datos obtenidos en este ensayo en revistas de reconocido prestigio científico y su difusión en seminarios y conferencias dentro del ámbito profesional de la medicina, siempre conforme a las disposiciones del párrafo A) de esta sección y siempre que al promotor se le permita la revisión del borrador definitivo en un plazo de treinta días.

12.5.2. Condiciones de publicación del grupo PETHEMA

Los artículos que surjan de estudios de PETHEMA deben seguir las siguientes indicaciones:

a) Todos los artículos deben mencionar los nombres de los centros participantes y enumeran como autores a todos los participantes en el diseño, el seguimiento, el análisis de resultados y la redacción del texto.
b) Las personas a cargo del protocolo estarán también a cargo de comunicar los resultados en encuentros de PETHEMA y en congresos científicos, así como de redactar cualquier artículo que surja del protocolo. Para esta tarea, las personas a cargo del protocolo pueden buscar ayuda, si es necesaria, a la hora de redactar los artículos.
c) El borrador final del artículo se puede presentar para su revisión y aprobación a cualquier miembro de PETHEMA de reconocida experiencia. Sus sugerencias y

cambios pueden contribuir a mejorar la calidad del trabajo. Esta persona puede aparecer como co-autor según el criterio de las personas a cargo del protocolo. Si no se menciona a esta persona como co-autor, se la puede mencionar en la sección de agradecimientos.

d) La inclusión del gestor de datos como co-autor queda al criterio de las personas a cargo del protocolo. Si no se menciona a esta persona como co-autor, se le puede mencionar en la sección de agradecimientos.

e) Se puede mencionar al estadístico (si procede) como co-autor o en la sección de agradecimientos, dependiendo del grado de participación y del criterio de las personas a cargo del protocolo.

f) El estadístico y el gestor de datos no contarán en el número máximo de autores según el número de casos incluidos por cada centro.

g) Se determinará un número máximo de autores incluidos en el encabezamiento del artículo por cada centro del estudio. Esta selección se basará en el número de casos incluidos y realizados de acuerdo con el criterio de casos que contribuyen al estudio (siempre que sean evaluables y que se les haya seguido hasta la última actualización) y de acuerdo con la siguiente norma:

    - Protocolos que hayan incorporado a menos de doscientos pacientes: cada centro tendrá derecho a un autor por cada cinco por ciento de pacientes incorporados del total de pacientes incorporados al estudio. En cualquier caso, habrá un límite de quince autores por publicación. Esta restricción se aplicará también a las publicaciones para congresos.
    - Protocolos que hayan incorporado a doscientos pacientes o más: todos los centros que hayan incluido a diez casos tendrán derecho a un autor. Por cada quince casos adicionales, el centro tendrá derecho a otro autor. En cualquier caso, habrá un límite de veinticinco autores por publicación. Esta restricción se aplicará también a las presentaciones para congresos.

h) Si el número de autores se ve limitado por la organización del congreso o por la revista, el número se reducirá a partir de los últimos que tienen derecho a firmar como tales. En caso de discrepancia prevalecerá el criterio de la persona a cargo.

i) Todas las instituciones así como los individuos que hayan participado en el protocolo aparecerán en un apéndice.

Antes de que se presente el artículo para su publicación se enviará una copia a cada autor, que podrá hacer los cambios que considere necesarios. Si el autor no responde en el periodo máximo que establezca la persona a cargo del protocolo, se entenderá que el autor está de acuerdo con el contenido del texto. Puesto que puede haber un número considerable de autores y, en algunos casos, las sugerencias pueden ser redundantes, contradictorias o irrelevantes, la versión definitiva del artículo quedará bajo la responsabilidad de las personas que hicieron el borrador del mismo.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

13.1. Consideraciones estadísticas generales

Este es un estudio de fase I-II, de un solo grupo, abierto y multicéntrico en pacientes adultos con LMA. Se considerará que los pacientes son evaluables en el estudio cuando hayan cumplido todos los criterios de entrada (según determine el investigador) y se les haya administrado al menos una dosis de plerixafor. El diagnóstico de LMA será confirmado por el investigador (antes de la incorporación). Los grupos de análisis se definirán de la siguiente manera:

- El grupo de análisis completo (FAS) se basará en el principio de intención de tratar y lo compondrán todos los pacientes incorporados que dispongan de una evaluación centralizada de la respuesta al tratamiento, con independencia del cumplimiento por parte del paciente de los procedimientos del protocolo después de la incorporación. El grupo de análisis completo será el principal grupo de análisis para todos los análisis y resúmenes de datos, tanto si son de eficacia como de seguridad, demográficos, de distribución o exploratorios.
- El grupo de análisis por protocolo (PPS) lo compondrán los pacientes del grupo de análisis completo que hayan finalizado al menos 1 ciclo de tratamiento y que no hayan presentado excepciones importantes con respecto al protocolo, desviaciones o ambas cosas (infracciones de protocolo). Si el grupo de análisis por protocolo no es considerablemente distinto del grupo de análisis completo (según se define en el plan de análisis estadístico) no se pueden realizar análisis por separado del grupo de análisis por protocolo.

Además, se definirá un grupo de datos para rastrear los resultados de los pacientes que se incorporaron pero que no tuvieron una confirmación de la respuesta al tratamiento por parte del Comité de Morfología. Cualquier resultado de estos pacientes se comunicará por separado con respecto a los pacientes con una confirmación de la respuesta al tratamiento. Este grupo de datos se denominará grupo no idóneo de LMA (AIS).

13.2. Determinación del tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta que este estudio va a incluir a pacientes tanto con resistencia como con recurrencia temprana (menos de 12 meses de recurrencia) y considerando la tasa de respuesta aproximada del esquema FLAG-IDA basándose en los datos anteriores, se han asumido los siguientes factores para la estimación del tamaño de la muestra:

- Una tasa de respuesta inferior al 30% se considerará ineficaz.
- La tasa de respuesta prevista en la población del estudio será del 60%.
- La tasa de falsos positivos (1 cola) no deberá ser superior al 5% (es decir, α=0,05).

Asumiendo estos factores, un tamaño de muestra de 55 pacientes sería suficiente para establecer una tasa de respuesta del 60% con un IC al 95% de entre el 47% y el 63% para una precisión absoluta y de entre el 39% y el 81% para una precisión relativa, que permita definir el tratamiento como “eficaz”.

13.3. Asignación de tratamiento y ciego

No procede en este estudio.

13.4. Responsabilidades del promotor

La Fundación PETHEMA será responsable de lo siguiente:

- Introducción y edición de la Base de Datos.
- Revisión de toda la información registrada en los CRDs.
- Análisis estadístico.
- Generación del informe del estudio clínico.

Para ello contará con la estrecha colaboración de los coordinadores del estudio, Dr. Federico Moscardó y Dr. Pau Montesinos, y de la CRO del promotor. Se desarrollará un informe estadístico detallado tan pronto como sea posible después de la finalización del protocolo.

13.5. Estado del paciente

La descripción detallada de la inclusión del paciente en el grupo de análisis completo (FAS) incluirá:

- Un resumen de la exposición al fármaco.
- Un resumen de los datos sobre el abandono del paciente.
- Una relación de todas las desviaciones importantes con respecto al protocolo que se identifiquen.

13.6. Características del paciente

Las características del paciente se resumirán para el grupo de análisis completo (FAS) e incluirán:

- Características demográficas del paciente.
- Características basales de la enfermedad.
- Patologías pre-existentes.
- Tratamientos anteriores.
- Medicaciones y tratamientos concomitantes.

Otras características del paciente se resumirán según lo que se considere adecuado.

13.7. Análisis de eficacia

Se realizará un análisis de eficacia basándose en el grupo de análisis completo. Si existen diferencias considerables entre el grupo de análisis completo y el grupo de análisis por protocolo, se puede repetir el análisis de eficacia del grupo de análisis completo en el grupo de análisis por protocolo, como complemento al análisis del grupo de análisis completo. El criterio de valoración principal de eficacia es la TRG, que se estimará dividiendo el número total de pacientes en el grupo de análisis completo que consiguen una RG por el número total de pacientes del grupo de análisis completo. Se proporcionará un intervalo de confianza exacto al 95% para la tasa de respuesta, utilizando el método de Clopper y Pearson. Como queda claro a partir de la definición de grupo de análisis completo, todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de plerixafor y cuya respuesta al tratamiento haya sido confirmada centralmente serán incluidos en el análisis principal de la TRG, con independencia del cumplimiento de los procedimientos del protocolo. En este sentido, un paciente de este grupo se considera un “fracaso” hasta que se demuestre que responde.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia se describirán utilizando el método de Kaplan-Meier. Se proporcionarán estimaciones puntuales e intervalos de confianza al 95% para la mediana, el percentil 25, y el percentil 75 de las distribuciones de cada criterio de valoración secundario. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyen:

- La supervivencia libre de enfermedad (SLE), que se define como el tiempo desde la primera documentación de la remisión hasta la documentación de recaída de la enfermedad o fallecimiento.
- La supervivencia libre de acontecimientos (SLA), que se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, la falta de respuesta o la recaída.
- La supervivencia global (SG), que se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Los cálculos para la duración de la remisión y la SLE se basarán en la recaída de la enfermedad según se determine a partir de las evaluaciones de médula ósea. La “fecha de parada” de estos criterios de valoración será la fecha de la valoración más temprana de médula ósea que establezca la recaída de la enfermedad o la fecha del fallecimiento, lo primero que ocurra.

El análisis principal de este ensayo se producirá cuando el estado de la respuesta confirmado por el Comité de Morfología esté disponible para todos los pacientes incorporados. Los pacientes se someterán a un seguimiento durante al menos dos años después del inicio del tratamiento o hasta el fallecimiento. Se realizarán análisis a largo plazo después de que estos datos de seguimiento a largo plazo estén disponibles.

Tras finalizar la fase I del estudio y después de haber alcanzado un número de 30 pacientes evaluables, incluidos aquellos tratados durante la fase I, se realizará un análisis intermedio para la variable principal o TRG. Si la TRG en este momento del estudio fuese menor del 30% se procedería a la finalización prematura del estudio.

13.8. Análisis de seguridad

Se realizarán análisis de seguridad en el grupo de análisis completo, que incluirán los siguientes:

- La incidencia, gravedad (clasificada de acuerdo con la última versión de los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos, véase el Apéndice G), duración, causalidad y tipo de AA.
- Cambios en los resultados clínicos de laboratorio.
- Fallecimientos (incluyendo la mortalidad a los 30 días).
- AAGs.
- Retiradas debidas a AAs.

13.9. Cumplimiento del paciente

Los fármacos del estudio, plerixafor y fludarabina, serán administrados mediante inyección por el personal cualificado y formado del centro. Por lo tanto, se asumirá que el cumplimiento es del 100% a menos que se documente lo contrario. Se deben mantener registros precisos de todo el fármaco del estudio dispensado desde y devuelto al centro del estudio con el fin de documentar el cumplimiento y mantener un recuento estricto del fármaco del estudio.

13.10. Garantía de calidad

El estudio comenzará y se llevará a cabo bajo la supervisión de PETHEMA y CETLAM. PETHEMA entregará plerixafor, fludarabina, y los materiales del ensayo (CRDs). El promotor velará porque el estudio sea monitorizado adecuadamente en los datos del estudio y los registros médicos de los CRDs conforme a las BPCs de la CIA y a las respectivas regulaciones o directrices locales y nacionales.

13.11. Administración del estudio

Los nombres, títulos y direcciones de los investigadores y del personal del estudio se enumerarán en la lista de contactos del centro del Protocolo PLERIFLAG y estarán disponibles para el promotor o el personal que este designe. Cualquier pregunta relacionada con los antecedentes de este estudio se deberá dirigir al promotor.

14. BIBLIOGRAFÍA

(1) Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood. 1998;92:2322-2333.

(2) Webb DK. Management of relapsed acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1999;106:851-859.

(3) Grigg AP, Szer J, Beresford J et al. Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia. Br J Haematol. 1999;107:409-418.

(4) Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R et al. Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2006.

(5) Breems DA, van Putten WL, Huijgens PC et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23:1969-1978.

(6) Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. Leukemia. 2000;14:476-479.

(7) Giles F, O'brien S, Cortes J et al. Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2005;104:547-554.

(8) Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2005;129:18-34.

(9) Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA et al. Impact of cytogenetics on the prognostic of adults with de novo AML in first relapse. Leukemia. 2004;18:293-302.

(10) Kern W, Schoch C, Hiddemann W. Prognostic significance of cytogenetics in relapsed acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2000;109:671-672.

(11) Kern W, Schoch C, Haferlach T et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. Leukemia. 2000;14:226-231.

(12) Giles F, Verstovsek S, Garcia-Manero G et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse. Br J Haematol. 2006;134:58-60.

(13) Kern W, Aul C, Maschmeyer G et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. Leukemia. 1998;12:1049-1055.

(14) Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GP. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1985;3:992-997.

(15) Brown RA, Herzig RH, Wolff SN et al. High-dose etoposide and cyclophosphamide without bone marrow transplantation for resistant hematologic malignancy. Blood. 1990;76:473-479.

(16) Ho AD, Lipp T, Ehninger G et al. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia--an active and well-tolerated regimen. J Clin Oncol. 1988;6:213-217.

(17) Daenen S, Lowenberg B, Sonneveld P et al. Efficacy of etoposide and mitoxantrone in patients with acute myelogenous leukemia refractory to standard induction therapy and intermediate-dose cytarabine with amsidine. Dutch Hematology-Oncology Working Group for Adults (HOVON). Leukemia. 1994;8:6-10.

(18) Sternberg DW, Aird W, Neuberg D et al. Treatment of patients with recurrent and primary refractory acute myelogenous leukemia using mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine: a pharmacologically based regimen. Cancer. 2000;88:2037-2041.

(19) Jackson G, Taylor P, Smith GM et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. Br J Haematol. 2001;112:127-137.

(20) Hiddemann W, Martin WR, Sauerland CM, Heinecke A, Buchner T. Definition of refractoriness against conventional chemotherapy in acute myeloid leukemia: a proposal based on the results of retreatment by thioguanine, cytosine arabinoside, and daunorubicin (TAD 9) in 150 patients with relapse after standardized first line therapy. Leukemia. 1990;4:184-188.

(21) Archimbaud E, Thomas X, Leblond V et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. J Clin Oncol. 1995;13:11-18.

(22) de la Rubia J, Regadera A, Martín G, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. Leuk Res. 2002. 26(8):725-30.

(23) Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JO, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomised trial. Blood. 2006.

(24) Vogler WR, McCarley DL, Stagg M et al. A phase III trial of high-dose cytosine arabinoside with or without etoposide in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. A Southeastern Cancer Study Group trial. Leukemia. 1994;8:1847-1853.

(25) Ohno R, Naoe T, Kanamaru A et al. A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. Kohseisho Leukemia Study Group. Blood. 1994;83:2086-2092.

(26) Thomas X, Fenaux P, Dombret H et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA91 Trial). Leukemia. 1999;13:1214-1220.

(27) Gale RP, Horowitz MM, Rees JK et al. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. Leukemia. 1996;10:13-19.

(28) Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD et al. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. Blood. 1983;61:949-953.

(29) Sierra J, Storer B, Hansen JA et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. Bone Marrow Transplant. 2000;26:397-404.

(30) Sanz MA, Sanz GF. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults. Leukemia. 2002;16:1984-1991.

(31) Moscardó F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult hematological malignancies. Leuk Lymphoma. 2004;45:11-18.

(32) Rocha V, Labopin M, Sanz G et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med. 2004;351:2276-2285.

(33) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med. 2004;351:2265-2275.

(34) Valcárcel D, Martino R, Caballero D et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. J Clin Oncol. 2008;26:577-584.

(35) Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood. 1997;89:4531-4536.

(36) Martino R, Caballero MD, Simon JA et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. Blood. 2002;100:2243-2245.

(37) Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2005;130:256-264.

(38) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2005;23:5675-5687.

(39) Sayer HG, Kroger M, Beyer J et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. Bone Marrow Transplant. 2003;31:1089-1095.

(40) Taussig DC, Davies AJ, Cavenagh JD et al. Durable remissions of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after reduced-intensity allografting. J Clin Oncol. 2003;21:3060-3065.

(41) van Besien K, Artz A, Smith S et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2005;23:5728-5738.

(42) Tauro S, Craddock C, Peggs K et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J Clin Oncol. 2005;23:9387-9393.

(43) Wong R, Giralt SA, Martin T et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. Blood. 2003;102:3052-3059.

(44) Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. Blood. 2004;104:1616-1623.

(45) de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2004;104:865-872.

(46) Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. J Exp Med. 2005; 18;201(8):1307-18.

(47) Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. Transfusion. 2005; 45(3):295-300.

(48) Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005. 1;106(5):1867-74.

(49) DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009;113:5720-6.

(50) DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2009. 27:4767-4773.

(51) Nervi B, Ramirez P, Rettig MP, et al. Chemosensitization of acute myeloid leukemia (AML) following mobilization by the CXCR4 antagonist AMD3100. Blood. 2009 11;113(24):6206-14.

(52) Fei F, Stoddart S, Müschen M, et al. Development of resistance to dasatinib in Bcr/Abl-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010 Jan 28. [Epub ahead of print].

(53) Uy GL, Retting P, McFarland K, et al. A phase I/II study of chemosensitization with the CXCR4 antagonist plerixafor in relapsed or refractory AML. Abstract 787. ASH 2009.

(54) Cheson BD, Bennett JM, Bloomfield CD, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21:4642-4649.

Apéndice A: Programa de acontecimientos

	Selección	Basal	Fase de inducción					
Evaluación	**Primeros 7 días[a]**	**Primeros 3 días antes de cada ciclo**	**D1[r]**	**D2**	**D3**	**D4**	**Días 7, 14, 21 y 28[s]**	**Evaluación de la respuesta**
Consentimiento informado	X							
Historial médico/patologías concurrentes	X							
Estatura	X							
Peso	X							
Superficie corporal	X							
Constantes vitales	X	X	X	X	X	X	X	
Exploración física	X[b]	X[b]	X	X	X	X	X	
Estado general ECOG	X							
Electrocardiograma de 12 derivaciones[c]	X							
MUGA o ecocardiograma	X							
Hematología (hemograma completo, diferencial, plaquetas)	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemostasia (TP, APTT, fibrinógeno, dímeros D)	X	X	X		X		X	
Análisis de sangre - Grupo A[d]	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de sangre - Grupo B[e]	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de sangre - Grupo C[f]	X		X		X			
Análisis de orina	X							
Punción lumbar	X[g]							
Rayos X de tórax posteroanterior	X							
Estudios de imagen[h]	X		X	X	X	X	X	
Aspirado y frotis de médula ósea	X[i]							X[i]
Recuento de CTL[r] en SP			X					
Evaluación de la respuesta/confirmación de un estado de remisión continuado[q]								X
Administración de plerixafor			X	X	X	X		
Medicaciones concomitantes/transfusiones		X	X		X		X	
Evaluación de acontecimientos adversos[k]	X	X	X	X	X	X	X	
Tratamiento alternativo para la LMA[p]								
Estado de supervivencia								

Apéndice A: Programa de acontecimientos (continuación)									
	Antes de cada ciclo de consolidación	**Fase de consolidación (Máximo de 2 ciclos en total)**						**Visita de fin del estudio**	**Fase de seguimiento a largo plazo[m,n]**
Evaluación	**Primeros 3 días antes de cada ciclo**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**Días 7, 14, 21 y 28[s]**		
Consentimiento informado									
Historial médico/patologías concurrentes									
Estatura									
Peso									
Superficie corporal									
Constantes vitales	X	X		X		X	X	X	
Exploración física	X[b]	X		X		X	X	X[b]	
Estado general ECOG								X	
Electrocardiograma de 12 derivaciones[c]								X	
MUGA o ecocardiograma									
Hematología (hemograma completo, diferencial, plaquetas)	X	X		X		X	X	X	X
Hemostasia (TP, APTT, fibrinógeno, dímeros D)	X			X			X	X	
Análisis de sangre - Grupo A[d]	X	X		X		X	X	X	X
Análisis de sangre - Grupo B[e]	X	X		X		X	X		
Análisis de sangre - Grupo C[f]				X					
Análisis de orina								X	
Punción lumbar									
Rayos X de tórax posteroanterior									
Estudios de imagen[h]		X		X		X	X	X	
Aspirado y frotis de médula ósea								X[i]	X[o]
Recuento de CTL[r] en SP									
Evaluación de la respuesta/confirmación de un estado de remisión continuado[q]								X	X
Administración de plerixafor		X		X		X			
Medicaciones concomitantes/transfusiones	X	X		X		X	X	X	
Evaluación de acontecimientos adversos[k]	X	X		X		X	X	X[k]	
Tratamiento alternativo para la LMA[p]									X
Estado de supervivencia									X

Apéndice A: Programa de acontecimientos (continuación)

Notas a pie de tabla:
Precaución: Este es un programa de acontecimientos previsto para pacientes sin complicaciones y sin perjuicio de las evaluaciones que cada centro lleve por política habitual en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva. Los médicos son responsables del tratamiento del paciente, incluyendo las pruebas adicionales en función del estado clínico del paciente y de su propio criterio. A modo de recomendación al margen de los controles programados para el ensayo, se aconseja hacer tres controles por semana por práctica clínica habitual que incluyan bioquímica, hemograma, exploración física y constantes vitales en pacientes que estén recibiendo quimioterapia intensiva.

[a] No hay que repetir en el basal las pruebas realizadas en los tres días anteriores al primer tratamiento.

[b] Se debe realizar al menos una exploración física completa del paciente del estudio antes de que este reciba cualquier tratamiento del estudio (p. ej., en la selección o en el basal), todas las demás pueden ser breves. También es necesaria una exploración física completa en la visita de fin del estudio después de haber finalizado el ciclo (los ciclos) de tratamiento.

[c] Repetir según la indicación clínica durante el estudio y en la evaluación de fin de tratamiento.

[d] **Grupo A**: Electrolitos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato(s)), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y LDH.

[e] **Grupo B**: Magnesio, fosfato, calcio y ácido úrico.

[f] **Grupo C**: Albúmina, proteínas totales, amilasa y lipasa.

[g] Con recuento celular en LCR y citología con Cytospin solo si hay pruebas clínicas que sugieran implicación del SNC con leucemia. Se puede administrar profilaxis intratecal con ara-C + metotrexato + esteroides en el momento de la punción lumbar según el criterio del investigador.

[h] Estudios radiográficos para documentar y evaluar la enfermedad extramedular o las complicaciones del tratamiento, según la indicación clínica.

[i] En la médula ósea de la fase de selección se debe enviar muestra para el análisis de expresión de CXCR4. Los momentos de los exámenes de la médula ósea, según sean necesarios para la evaluación de la respuesta, se define en las Secciones 7.3.1.2...

[k] Los AAs se deben evaluar hasta el Día 45 después de la última dosis del fármaco del estudio como mínimo, a menos que se administre un tratamiento alternativo para la LMA. Después del Día 45 desde la última dosis del fármaco del estudio o del inicio de un tratamiento alternativo para su LMA, evaluar solo los AAGs relacionados con el fármaco del estudio. Solo es necesario notificar los AAGs relacionados con el procedimiento durante el período de selección.

[l] Si la visita de fin de tratamiento se produce antes del 45 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio, el paciente deberá volver 45 días después solo para la evaluación de AA.

[m] Fuera del protocolo, todos los pacientes que reciban al menos una dosis del fármaco del estudio se someterán a un seguimiento durante un máximo de 2 años desde la visita de fin del tratamiento.

[n] El seguimiento, fuera del protocolo en la práctica clínica rutinaria, se realizará mensualmente durante el primer año y al menos cada tres meses durante el segundo año. No obstante, las visitas pueden ser más frecuentes según el juicio de cada centro o basándose en las características clínicas, hasta la recaída de la enfermedad o el fallecimiento.

[o] Son necesarios un aspirado y una biopsia de médula ósea cada 3 meses durante el primer año y a partir de ahí cada 6 meses. Se obtendrán un aspirado y una biopsia de médula ósea si el recuento de sangre periférica es anormal de la siguiente manera: se comunican blastos periféricos, citopenia(s) sin explicación o nuevos cambios displásicos o hay cualquier otra sospecha clínica de recaída de la enfermedad.

[p] En el caso de cualquier paciente que reciba un tratamiento alternativo, incluyendo TCTH, para su leucemia sin pruebas de recaída de la enfermedad, registrar el agente(los agentes) y el resultado(los resultados) y cualquier dato específico sobre el TCTH.

[q] Los estudios diagnósticos necesarios para la evaluación/confirmación de la respuesta o del estado de remisión continuado se definen en las Secciones 8.5 y 8.7 en el caso de la fase de tratamiento y en la Sección 8.8 en el caso de la fase de seguimiento a largo plazo.

[r] Se obtendrá una muestra de sangre periférica justo antes de la administración de plerixafor y otra 4 horas después, justo antes de la administración de fludarabina para estudio de CTL..

[s] El día 28 se hará el control si no se ha producido la recuperación de la neutropenia.

Apéndice B: Clasificación de la leucemia mieloide aguda de acuerdo con la OMS[9]

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes

Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22), (*LMA1/ETO*)

Leucemia mieloide aguda con eosinófilos anormales en médula ósea inv(16);(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22), (*CBFβ/MYH11*)

Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12), (*PML/RARα*) y variantes

Leucemia mieloide aguda con anomalías 11q23 (*MLL*)

Leucemia mieloide aguda con displasia multilinaje

Después de SMD o SMD/SMP (síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo)

Sin antecedentes de SMD o SMD/SMP, pero con displasia en al menos el 50% de las células en 2 o más linajes mieloides

Leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos relacionados con el tratamiento

Tipo relacionado con agente alquilante/ radiación

Tipo relacionado con inhibidor de la topoisomerasa II (algunas pueden ser linfoides)

Otros

Leucemia mieloide aguda, no clasificada de otra forma

Clasificar como:

- Leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada
- Leucemia mieloide aguda sin maduración
- Leucemia mieloide aguda con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda (eritroide/mieloide y eritroleucemia pura)
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide

Apéndice C: Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda[38]

Subtipo (Incidencia)	Morfología de la médula ósea	Inmunofenotipo	Genotipo asociado	Comentarios
LMA-M0, LMA indiferenciada (5% de las LMA)	Blastos tipo I >30%; citoquímica negativa	CD13, 33, 34, HLA-DR	N/P	Mal pronóstico
LMA-M1, LMA con mínima maduración (15% de las LMA)	Blastos tipo I y II >90%; negro Sudán o peroxidasa positivo; cuerpos de Auer presentes ocasionalmente	CD13, 14, 15, 33, 34, HLA-DR	Ocasional mente inv(3)	Inv(3) se asocia a trombocitosis
LMA-M2, LMA con maduración (25% de las LMA)	Blastos tipo I, II y III >30% y <90%; células monocíticas <20%; negro Sudán, peroxidasa o cloroacetato estearasa muy positivos; posible presencia de muchos cuerpos de Auer	CD13, 15, 33, 34, HLA-DR	t(8;21) en la mitad de los casos	t(8;21) tiene un pronóstico favorable; se observa en adultos jóvenes; se asocia a implicación extramedular y esplenomegalia
LMA-M3, leucemia promielocítica (LPA; 10% de las LMA)	Blastos y promielocitos anormales >30%; múltiples cuerpos de Auer, a veces en haces; intensa granulación; fuerte citoquímica positiva	CD13, 33, 15, menor CD34, HLA-DR negativo	t(15;17)	El mejor pronóstico de todas las leucemias mieloides agudas; capaz de diferenciación con tratamiento con ácido retinoico; alto riesgo de coagulación intravascular diseminada; se observa en adultos jóvenes
LMA-M3v (variante)	Promielocitos anormales no tienen granos o cuerpos de Auer; tinciones citoquímicas más débiles	Mismo que M3, CD2(+)	Mismo que M3	Mismo que M3, se puede confundir con leucemia monocítica
LMA-M4, leucemia mielomonocític a (25% de las LMA)	Lo mismo que M2, excepto en que las células de linaje monocítico son >20% y <80%; la sangre periférica tiene >5.000 monocitos/µL; tinción con alfa-naftol es positiva	CD13, 14, 15, 33, 34, HLA-DR positivo	N/P	Pruebas de diferenciación monocítica y granulocítica; se puede observar implicación extramedular

Apéndice C: Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda[38] (cont.)

Subtipo (Incidencia)	Morfología de la médula ósea	Inmunofenotipo	Genotipo asociado	Comentarios
LMA-M4eo, leucemia mielomonocítica con eosinofilia	Se observan eosinófilos anormales, basofílicos en la médula, similares a los de M4	Mismo que M4	inv(16); otras 16 anomalías	Buen pronóstico; a menudo se observa implicación extramedular
LMA-M5 A, leucemia monocítica (5% de las LMA)	Blastos grandes con >80% de células de linaje monocítico; >80% de las células son monoblastos; tinción con alfa-naftol es positiva	CD13, 14, 33, 34, HLA-DR	11q23 anormal	Mal pronóstico; a menudo se observa en adultos mayores; enfermedad extramedular (implicación de la piel, gingival y del sistema nervioso central) frecuente
LMA-M5 B, leucemia monocítica con diferenciación (5% de las LMA)	Misma que M5 excepto en que <80% del linaje monocítico son blastos	Mismo que M5 A, CD34 (-)	Mismo que M5 A	Mismo que M5 A; t(8.16) se asocia a eritrofagocitosis
LMA-M6, leucemia eritroide (5% de las LMA)	>50% de células nucleadas son eritroides; a menudo dismórfica; >30% de células no eritroides son blastos; ácido periódico de Schiff es positivo	CD13, 33, 41, 71, HLA-DR, glucoforina A	A menudo se observan deleciones 5 y 7	Mal pronóstico; peor pronóstico; a menudo precedida de síndrome mielodisplásico; se observa en pacientes mayores
LMA-M7, leucemia megacarioblástica (10% de las LMA)	>30% blastos de origen megacariocítico; micro-megacarioblastos a menudo presentes; se observan fragmentos megacariocíticos en la sangre; peroxidasa normalmente negativa; alfa-naftol y ácido periódico de Schiff pueden ser positivos; diferencial leucocitario con peroxidasa es positivo	CD41, 61	Ocasionalmente inv(3); t(3;3) trisomía 21; t(9;22); t(1;22) en bebés	Mal pronóstico; a menudo una médula ósea fibrótica hace que el diagnóstico sea difícil; se asocia a menudo a síndromes mielodisplásicos anteriores, crisis blástica en leucemia mieloide aguda, o trastornos mieloproliferativos

Apéndice D: Escala del estado general ECOG

Criterios de estado general:
Escala de estado general ECHO y Karnofsky

ECHO (Zubrod)		Karnofsky	
Puntuación	**Descripción**	**Puntuación**	**Descripción**
0	Plenamente activo, capaz de llevar a cabo las mismas actividades que antes de la enfermedad sin limitaciones.	100	Normal, sin quejas, sin pruebas de enfermedad.
		90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad.
1	Limitado para las actividades físicamente agotadoras pero capaz de desplazarse y de llevar a cabo tareas ligeras o de naturaleza sedentaria p. ej., tareas ligeras del hogar, trabajo de oficina.	80	Actividad normal con esfuerzos, signos o síntomas menores de enfermedad.
		70	Se vale por sí mismo, incapaz de llevar a cabo una actividad normal o de realizar un trabajo activo.
2	Capaz de desplazarse y de valerse completamente por sí mismo pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad que implique trabajo. De pie o en movimiento más del 50% de las horas que permanece despierto.	60	Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo a la mayor parte de sus necesidades.
		50	Necesita una asistencia considerable y una atención médica frecuente.
3	Solo capaz de valerse por sí mismo limitadamente, en la cama o en un sillón más del 50% de las horas que permanece despierto.	40	Discapacitado, necesita una asistencia y una atención especiales.
		30	Muy discapacitado, está indicada la hospitalización. Fallecimiento no inminente.
4	Completamente discapacitado. No puede valerse por sí mismo en absoluto. Totalmente limitado a la cama o el sillón.	20	Muy enfermo, está indicada la hospitalización. Fallecimiento no inminente.
		10	Moribundo, procesos fatales que progresan rápidamente.
5	Fallecimiento.	0	Fallecimiento.

Apéndice E: Criterios de la enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Escala de clasificación de la enfermedad injerto contra huésped (EICH)

La clasificación de la EICH aguda se basará en las siguientes tablas y se registrará como I, II, III o IV.

Tabla E-1: Clasificación de la EICH aguda

Grado general	Estadío[a]		
	Piel	Hígado	Intestino
I (leve)	1 ó 2	Ninguno	Ninguno
II (moderada)	3 ó	1 ó	1
III (severa)		2 ó 3 ó	2-4
IV (amenaza para la vida)	4 ó	4 ó	4[b]

[a] Véase la Tabla E-2.

[b] El Grado IV puede incluir también una menor implicación de los órganos con un estado general de Karnofsky del 50%, por lo tanto, los pacientes con EICH en intestino son por lo general de Grado IV. (Przepiorka, D et al Consensus conference on acute GvHD grading. *Bone Marrow Transplant 1995;*15:825)

Tabla E-2: Clasificación de la EICH aguda

Estadio	Piel	Bilirrubina hepática (mg/dl)	Gastrointestinal
1	Rash maculopapular en <25% de la superficie corporal[a]	2-3[b]	Diarrea >500 ml/día[c] o náuseas constantes[d]
2	Rash maculopapular en 25-50% de la superficie corporal	3,1-6	Diarrea >1.000 ml/día
3	Rash >50%, eritrodermia generalizada	6,1-15	Diarrea >1.500 ml/día
4	Eritrodermia generalizada con formación de ampollas y descamación	>15	Intenso dolor abdominal con o sin íleon

[a] Uso de la "regla de los nueve" o de un cuadro de quemaduras para determinar el alcance del rash.

[b] El intervalo se facilita como bilirrubina total. Reducir un estadio si se ha documentado una causa adicional del aumento en la bilirrubina.

[c] El volumen de la diarrea se refiere a los adultos. Reducir un estadio si se ha documentado una causa adicional de la diarrea.

[d] Náuseas persistentes con pruebas histológicas de EICH en el estómago o el duodeno.

La clasificación de la EIC crónica se basará en la Tabla E-3.

Tabla E-3: Clasificación clínica de la EICH crónica

EICH crónica limitada **Uno de los siguientes o ambos (sin implicación de otros órganos):**	**EICH crónica extensiva** **Uno de los siguientes:**
1. Implicación localizada de la piel que se asemeja a esclerodermia localizada 2. Insuficiencia hepática debida a EICH crónica	1. Implicación generalizada de la piel 2. Implicación localizada de la piel y/o insuficiencia hepática debida a EICH crónica, más: • Histología hepática que muestra una hepatitis crónica agresiva, necrosis en puente; o • Implicación del ojo: prueba de Schirmer mojando menos de 5 mm; o • Implicación de glándulas salivares menores o de membranas mucosas de la cavidad oral según la demostración de una biopsia labial; o • Implicación de otro órgano diana en cualquier estadio.

De acuerdo con el Manual para los Profesionales de la Investigación Clínica, del Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea http://www.ibmtr.org: Evaluación de la gravedad:

Leve: los signos y síntomas de la EICH crónica no interfieren considerablemente con el funcionamiento y no progresan una vez que se han tratado adecuadamente con tratamiento local o con el tratamiento sistémico estándar (p. ej., esteroides).

Moderada: los signos y síntomas de la EICH crónica interfieren algo con el funcionamiento a pesar del tratamiento adecuado o son progresivos durante el tratamiento sistémico de primera línea, que se define como esteroides.

Grave: los signos y síntomas de la EICH crónica limitan considerablemente el funcionamiento a pesar del tratamiento adecuado o son progresivos durante el tratamiento de segunda línea.

Apéndice F: Ecuación de la tasa de filtración glomerular que se obtiene a partir del estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal

(TFG) prevista (ml/min/1,73 m^2) = 186 $\times$ $(CrS)^{-1,154}$ $\times$ $(\text{edad en años})^{-0,203}$ $\times$ (0,742 si el paciente es una mujer) $\times$ (1,212 si el paciente es de raza negra)

Donde CrS es la creatinina sérica medida en mg/dl

Apéndice G: Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI CTC)

La toxicidad se clasificará de acuerdo con la última versión de los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE. UU. que están disponibles en Internet y de los que se puede conseguir una copia en el siguiente vínculo del NCI: http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html

Apéndice H: DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

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

A. INTRODUCCIÓN

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 sub-representadas 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.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION 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 apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro

profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y 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 sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público..En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

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

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
- 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 I: Lista de centros e investigadores

Hospital Universitario La Fe Valencia	Dr. Pau Montesinos Fernández
Hospital Duran i Reynals - ICO L'Hospitalet Barcelona	Dr. Rafael Duarte Palomino
Hospital Universitari Germans Trials i Pujol Badalona	Dr. Jose Maria Ribera Santasusana
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona	Dr. Jordi Sierra Gil
Hospital Universitario de Salamanca Salamanca	Dra. Belén Vidriales Vicente
Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba	Dr. Antonio Torres Gómez
Hospital Universitario Vall d'Hebron Barcelona	Dra. Olga Salamero García
Hospital Clínic de Barcelona Barcelona	Dr. Jordi Esteve Reyner
Hospital Clínico San Carlos Madrid	Dr. Eloy del Potro Gómez
Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid	Dra. Mª Pilar Martínez Sánchez

Apéndice J: Lista de comités éticos

CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE (COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE REFERENCIA)
Avda.Campanar, 21
46009 Valencia

CEIC DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Departamento de Farmacología Clínica - Pabellón 19
Avda. Sant Antoni Mª Claret, 167
08025 Barcelona

CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D´HEBRÓN
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
Institut de Recerca, 3ª planta
08035 Barcelona

CEIC DEL HOSPITAL DURAN I REYNALS – ICO L'HOSPITALET
Av. Gran Vía s/n, Km 2.7
08907 L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona

CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL
Secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica)
Planta Baja Hospital Materno-Infantil
Ctra. de Canyet, s/n
08916 Badalona

CEIC AUTONÓMICO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE ANDALUCIA
Consejería de Sanidad. Secretariado de Calidad y Eficiencia.
Avda. Innovación, s/n Edif. Arena 1
41020 Sevilla

CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA
Edificio Consultas Externas pl. -1.
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

CEIC ÁREA 11 – HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Avda. De Córdoba, s/n
28041 Madrid

CEIC ÁREA DE SALUD DE SALAMANCA
Hospital Clínico Universitario de Salamanca 2ª planta. Antiguo Edificio de Maternidad
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca

CEIC ÁREA 7 – HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 MADRID

CEIC DEL HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA
C/ Villaroel 170. Escalera 6ºB sótano
08036 Barcelona

Apéndice K: Hoja de Información al Paciente Y Consentimiento Informado

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente**.**

Nombre del centro:

Datos de contacto del(/de los) Investigador(/es):

Antecedentes y propósito

Se le ha pedido que participe en este ensayo clínico de un fármaco llamado plerixafor (también conocido como MOZOBIL®), actualmente autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes en los que se precisa recolectar en la sangre células madre que proceden de la médula ósea. Aunque se han realizado ensayos clínicos iniciales que utilizaron plerixafor en pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda (LMA), plerixafor no está autorizado por la EMA para el tratamiento de la LMA y se encuentra todavía en fase de investigación para el tratamiento de esta enfermedad. Su médico le ha realizado un análisis de sangre y/o de su médula ósea y ha llegado a la conclusión de que presenta usted un diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) que se encuentra en situación de recidiva o refractariedad (insuficiente respuesta al tratamiento recibido). El "tratamiento de referencia" para su enfermedad, es decir el que se le aplicaría fuera de este ensayo, en la situación que presenta en la actualidad tiene una eficacia limitada en lo que se refiere a la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de su enfermedad así como en lo que se refiere a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Por este motivo, la LMA en situación de recidiva o refractariedad es objeto de investigación clínica y por eso se le ofrece el tratamiento de este estudio.

Diversos estudios sugieren que plerixafor puede hacer que parte de las células leucémicas se liberen de su hábitat normal en la médula ósea haciéndolas más sensibles al tratamiento con quimioterapia. Los Ensayos Clínicos han demostrado que plerixafor se puede administrar en combinación con quimioterapia y G-CSF en pacientes con LMA. Aunque los datos preliminares sugieren que la administración de plerixafor junto con quimioterapia no aumenta de forma significativa la toxicidad de ésta última, este aspecto, así como la dosis idónea de plerixafor en dicha combinación, siguen siendo objeto de estudio. También lo es su eficacia en términos de respuestas completas y supervivencia. En este estudio nos gustaría averiguar la dosis más idónea de plerixafor para ser combinada con la quimioterapia, la eficacia que tiene dicha combinación y la toxicidad que presenta en pacientes adultos con LMA en situación de recidiva o refractariedad.

El presente estudio es un estudio de un solo grupo de pacientes, lo que significa que cada paciente que participe en el estudio recibirá tratamiento con plerixafor, G-CSF y quimioterapia. El G-CSF es un fármaco usado habitualmente en LMA y otras enfermedades para la recuperación de los glóbulos blancos tras un ciclo de quimioterapia. La quimioterapia de este estudio se compone de idarubicina, citarabina y fludarabina.

Este es el proceso de consentimiento informado y esta hoja de consentimiento pretende facilitarle información detallada sobre el estudio de investigación en el que se le propone participar. Tómese el tiempo que crea oportuno para formularle a su médico todas las preguntas que puedan surgirle con respecto a este estudio. Una vez haya comprendido en qué consiste el estudio, si desea participar en el mismo, se le pedirá su consentimiento expreso mediante la firma de este documento, del que podrá conservar una copia. Puede hablar con su médico y discutir la posibilidad de recibir otros tratamientos. Asimismo, puede discutir acerca de la opción de no recibir ningún tratamiento para su enfermedad y tomar la decisión junto con su médico de tratar los síntomas individuales de su enfermedad. Si decide participar en este estudio, puede cambiar de opinión en cualquier momento y cancelar su participación en el mismo sin temer en modo alguno el padecer merma alguna en la calidad de la atención sanitaria recibida.

El promotor de este estudio es Fundación PETHEMA, y cuenta con la colaboración en la investigación del grupo cooperativo CETLAM. En este estudio de investigación hemos previsto incluir aproximadamente 55 pacientes en 10 centros de España y tardaremos aproximadamente 12 meses en incluir el número planificado de pacientes.

El objetivo principal del estudio es hallar las respuestas a las siguientes preguntas:

(1) ¿Cuál es la dosis más adecuada de plerixafor para ser usada en combinación con quimioterapia y G-CSF?

(2) ¿Cuáles son los efectos secundarios de esta combinación?

(3) ¿Cuántos pacientes alcanzan remisión completa después de haber recaído de su enfermedad o de no haber respondido al tratamiento previo?

(4) ¿Cuánto tiempo durará la remisión?

(5) ¿Cuánto tiempo sobreviven los pacientes con LMA en situación de recidiva o refractariedad después de haber sido tratados con esta pauta?

Criterios de selección

Su médico o un miembro del personal del estudio le informarán sobre los requisitos para su participación. Para ser candidato y poder participar en el estudio debe ser mayor de edad, y su edad debe ser igual o menor a 65 años. Su médico del estudio revisará con usted otros criterios tales como los resultados de las pruebas de laboratorio (análisis de sangre).

Usted no puede participar en el estudio si se cumplen, entre otros que:

- Padece una LMA que se ha extendido al cerebro y al sistema nervioso.
- Tiene constancia de ser VIH positivo (el virus que causa el SIDA).
- Padece alguna infección, enfermedad o trastorno que podrían complicar el tratamiento de su LMA o ha padecido otros tipos de cáncer que podrían excluirle de participar en el estudio.

Todos los pacientes que participen en el estudio deben aceptar utilizar un método de control de la natalidad (en el caso de que sean fértiles) desde el momento en que el paciente es incluido en el estudio hasta finalizar la última visita del tratamiento.

Procedimientos

La siguiente información describe su participación activa en este estudio que puede tener una duración de tiempo variable en función de la respuesta y los números de ciclos administrados pero que estará en torno a un máximo de 6 meses.

Selección previa al tratamiento

Si usted decide participar en este estudio y antes de recibir cualquier tratamiento, su médico en el estudio obtendrá la siguiente información para determinar si puede participar en él y para evaluar su leucemia. La mayoría de estas pruebas, se consideran pruebas de rutina y se llevarían también a cabo aunque usted no participara en el estudio.

- Historia clínica y exploración física completa.
- Evaluación de su grado de actividad.
- Electrocardiograma (ECG) – prueba que mide la actividad eléctrica del corazón.
- Análisis de laboratorio- extracción de sangre (cantidad convencional, entre 10 y 20 ml.) para medir parámetros bioquímicos necesarios y los relacionados con la función de sus riñones, hígado y otros órganos vitales, así como el número y distribución de cada tipo de células sanguíneas (denominado hemograma completo).
- Si está clínicamente indicado, a criterio de su médico del estudio, se realizará una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo y comprobar si su LMA ha implicado al sistema nervioso central. Este procedimiento exigirá que usted firme por separado otro documento de consentimiento específico para dicho procedimiento. Si esta prueba muestra que la leucemia se ha extendido al cerebro, entonces usted no podría participar en este estudio.
- Si está clínicamente indicado, a criterio de su médico del estudio, se realizarán estudios radiológicos (p. ej.; rayos X, tomografías computarizadas (escáner) y/o resonancias magnéticas nucleares (RMN) para determinar si su LMA se ha extendido a otros órganos del cuerpo o si existen complicaciones asociadas a la misma, tales como infecciones. El médico responsable le explicará cada una de estas pruebas antes de realizarlas. Si la LMA se ha extendido a otros órganos del cuerpo, salvo al sistema nervioso central, usted aún podrá participar en el estudio. Su médico podrá desear repetir estas pruebas durante el transcurso del estudio para reevaluar la situación de su leucemia si lo considera prudente para su caso.
- Biopsia y aspirado de médula ósea. Se requiere otro documento de consentimiento separado para informarle de los posibles riesgos de este procedimiento. Un aspirado de médula ósea es un procedimiento durante el cual se anestesia un área del hueso de la cadera o del tórax con un anestésico y se extrae con una jeringa una pequeña muestra de líquido de la médula ósea. Una biopsia de médula ósea es un procedimiento similar con la diferencia de que en la biopsia se extrae una muestra de hueso a través de una aguja especial.

- Se extraerá una pequeña cantidad de sangre (cantidad convencional) justo antes o después del examen de médula ósea. Un médico experto extenderá una pequeña cantidad de esta sangre sobre una placa de vidrio para examinar al microscopio el número de células leucémicas que circulan por su sangre (fuera del espacio de la médula ósea) y observar su aspecto.
- En las muestras de sangre y médula ósea se intentará identificar la presencia de células madre leucémicas.
- Ecocardiograma (ultrasonidos del corazón) o escáner MUGA. A continuación le facilitamos más información sobre la prueba MUGA:

  Un escáner MUGA se realiza para obtener información sobre la entrada de sangre al corazón y para observar la eficacia de los latidos cardiacos. Se le inyectará en una vena del brazo una pequeña cantidad de una sustancia química no radiactiva. Al circular por el torrente sanguíneo alcanza los glóbulos rojos en un proceso que tarda aproximadamente 20-30 minutos. Posteriormente se administra una inyección de material radioactivo que también se adhiere a una pequeña cantidad de sus glóbulos rojos. El material radiactivo desprende una pequeña cantidad de energía que puede ser detectada por una máquina denominada cámara gamma. La cámara toma fotos especiales del corazón que muestran exactamente la forma en que el material circulante entra y sale del corazón. Se le conectará a una máquina de ECG mientras se toman las fotografías. Podría producirse sangrado, enrojecimiento, hinchazón, dolor o infección en la zona de la inyección. Hay una probabilidad muy pequeña de que se produzca una arritmia o un infarto. La cantidad de radiación que reciba será pequeña y segura.

Si alguna de las pruebas anteriores ya se le hubieran realizado antes de firmar este consentimiento informado, es posible que los resultados de estas pruebas puedan utilizarse para iniciar el estudio y no haya necesidad de repetirlas; su médico del estudio le hará saber si estas pruebas han de repetirse o no. Es posible que después de revisar dichas pruebas, usted no pudiera participar en este estudio. Pueden existir otras razones por las que usted tampoco pueda participar; en tal caso, el médico responsable le explicará dichas razones.

<u>Pruebas adicionales para la investigación</u>

No todos los diagnósticos de LMA son iguales; existen diferentes tipos de células leucémicas. Por norma, en la actualidad se recomienda a los médicos que realicen estudios especiales sobre sus células leucémicas para analizar la información genética (los cromosomas) y que se identifiquen marcadores sobre sus células leucémicas que se incluirán como parte del diagnóstico de su enfermedad ya que estos factores se han convertido en una parte esencial del conocimiento de las células leucémicas y del efecto del tratamiento sobre su enfermedad. Su médico utilizará algunas de sus muestras de sangre o de médula ósea para realizar estudios especiales con el objeto de conocer en mayor profundidad su leucemia durante el tiempo en que usted esté siendo evaluado para participar en el estudio.

Parte de las muestras recogidas de sangre y de médula ósea (preservadas en láminas de cristal) así como sus resultados, podrán ser enviados fuera para realizar investigaciones adicionales en el campo de la LMA. Estas muestras e informes serán almacenados para su consulta en los centros participantes en este estudio. No se escribirá su nombre en dichas muestras ni en los informes, solamente un código que se asignará a sus registros del estudio.

Además, el comité de revisión central que participa en el estudio que puede tener acceso a las muestras y/o informes está constituido por un grupo de médicos que revisará su respuesta al tratamiento (una comisión de revisión de respuesta independiente o IRRP en sus siglas en inglés). Si estas mismas pruebas ya se realizaron en el momento del diagnóstico inicial, entonces, los informes de dichas pruebas también podrán ser compartidos por las partes implicadas que acabamos de mencionar. Sus muestras (y los datos que las acompañan) de todas las pruebas de médula ósea en este estudio serán enviadas a la comisión IRRP para evaluar si usted ha respondido al tratamiento. Sus muestras de médula ósea no serán utilizadas para otro tipo de investigación ni para otras pruebas genéticas no relacionadas con la leucemia mieloide aguda o con los tratamientos recibidos sin que usted haya otorgado expresamente su permiso por escrito.

Fase de tratamiento del estudio - Fase basal previa al tratamiento

Su médico efectuará las siguientes evaluaciones en los 3 días previos a recibir la mediación:

Exploración física que incluye altura, peso y constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura) y nivel de actividad.

Análisis de laboratorio – extracción de sangre (cantidad convencional) y muestras de orina para determinar elementos y minerales en su sangre, así como su función renal y hepática, y el hemograma completo.

Revisión de los síntomas que pueda estar experimentando y de la medicación que esté tomando en la actualidad.

Tratamiento y medidas paliativas

Dado su trastorno, la asistencia médica estándar y los tratamientos del estudio, se requiere su hospitalización. Durante su participación en el estudio, será sometido a una vigilancia estrecha, y en caso necesario puede que reciba otros tratamientos, como por ejemplo medicación para controlar los vómitos, líquidos para prevenir la deshidratación, antibióticos para prevenir o combatir signos de infección, derivados sanguíneos como transfusiones de glóbulos rojos, de glóbulos blancos o plaquetas para facilitar la restauración de estos componentes de su sangre, o factores de crecimiento para facilitar la estimulación especial de glóbulos blancos para combatir las infecciones.

Su tratamiento será administrado diariamente durante 4 o 5 días (lo que se denomina un ciclo) y durante el estudio podrá recibir hasta 3 ciclos de tratamiento separados por tiempos de varias semanas de descanso. Los 3 ciclos de tratamiento se administrarán aproximadamente a lo largo de un máximo de 6 meses, pero pueden durar más tiempo si usted y/o su médico del estudio deciden que necesita un tiempo adicional entre los ciclos para que haya una recuperación completa de sus células sanguíneas o que usted necesite recuperar fuerzas o su salud entre los ciclos.

En cualquier momento del estudio y según sea su evolución, su médico puede considerar oportuno plantear la realización de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Su médico responsable le aclarará todas las dudas respecto a este procedimiento que implicará el fin del tratamiento del ensayo.

Todos los pacientes que participen en el estudio recibirán el siguiente tratamiento:

Ciclo de inducción:

Fludarabina se administrará a dosis de 30 mg/m^2/día en forma de infusión salina fisiológica de 30 minutos por vía IV durante 4 días consecutivos (Días 1-4).

Citarabina se administrará a dosis de 2 g/m^2/día en forma de perfusión salina fisiológica de 4 horas por vía IV durante 4 días consecutivos (Días 1-4).

Idarubicina se administrará a dosis de 10 mg/m^2/día en forma de bolo salino fisiológico durante 15 minutos por vía IV durante 3 días consecutivos (Días 1-3).

G-CSF se administrará a dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea durante 4 días consecutivos (Días 1-4).

Plerixafor se administrará por vía IV dos veces al día a dosis que pueden oscilar entre 120 µg/kg/12 h y 240 µg/kg/12 h que se especifican a continuación:

La cantidad del fármaco del estudio se preparará de acuerdo con su peso. Usted recibirá la misma cantidad de fármaco cada día de tratamiento, a menos que su médico tema que haya algún efecto secundario que le obligue a justar la dosis, en cuyo caso se reducirá o se interrumpirá completamente la cantidad del fármaco administrada.

Antes de su tratamiento, su médico realizará las siguientes evaluaciones para asegurarse que usted se encuentra lo suficientemente bien como para recibir los tratamientos:

Constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura)

Exploración física, incluyendo el peso.

Análisis de laboratorio – extracción de sangre (cantidad convencional) parámetros bioquímicos necesarios y los relacionados con la función de sus riñones, hígado y otros órganos vitales, así como el número y distribución de cada tipo de células sanguíneas (denominado hemograma completo).

Revisión de síntomas y de la medicación actual.

Estas evaluaciones volverán a repetirse concierta periodicidad hasta su recuperación tras el ciclo de tratamiento.

Se efectuará un aspirado o biopsia de médula ósea tras el primer ciclo recibido (de inducción a la remisión) para evaluar su respuesta al tratamiento y para determinar si recibirá tratamiento adicional tal y como se describe más adelante. De ser necesario, las pruebas de médula ósea podrán repetirse cada 2 semanas, antes de que su médico decida proseguir el tratamiento. Si el tratamiento fracasa, su médico valorará otras opciones terapéuticas consultándolas con usted. Si se produce mejoría, usted podrá recibir hasta 2 ciclos de tratamiento de consolidación a continuación. Si es necesario, también se harán análisis de sangre para evaluar la recuperación de la médula ósea. Se necesitará una prueba de médula ósea final en el momento en que recupere el recuento de sangre completamente y se registre una remisión completa de su leucemia.

Asimismo, podrá ser necesario repetir los estudios radiológicos y/o estudios especiales realizados al inicio del estudio para evaluar de nuevo el estado actual de su leucemia. Se trata de un requisito del estudio, si los resultados de la prueba fueron anormales al inicio del estudio, con el fin de poder evaluar el efecto del tratamiento del estudio.

Ciclos posteriores: Si se logra una remisión después del tratamiento de inducción, usted junto con su médico decidirán si puede tolerar hasta 2 ciclos más de tratamiento. El propósito de administrar tratamiento adicional es eliminar cualquier célula leucémica que pudiera permanecer, que aunque no siendo activa, podría volver a crecer y causar una recaída. El tratamiento durante estos ciclos posteriores consiste en:

Citarabina se administrará a dosis de 3 g/m^2/12 horas en forma de perfusión salina fisiológica un día sí y otro no (Días 1, 3 y 5).

G-CSF se administrará a dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea durante 5 días consecutivos (Días 1-5).

Plerixafor se administrará por vía IV dos veces al día a la misma dosis que la que se administra durante la inducción.

La dosis prevista de plerixafor se puede reducir en cualquier día durante la administración debido a la observación de toxicidad. Las dosis previstas de citarabina se pueden modificar de acuerdo con situaciones especiales.

Cada día (a menos que más adelante se especifique algo diferente), antes de su tratamiento, su médico realizará las siguientes evaluaciones para asegurarse que usted se encuentra lo suficientemente bien como para recibir los tratamientos:

Constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura)

Exploración física, incluyendo el peso (solo antes del tratamiento del Día 1).

Análisis de laboratorio cada día – extracción de sangre (aproximadamente una cucharada) para determinar elementos y minerales de su sangre, y su función renal y hepática, así como un hemograma completo (sólo antes de del tratamiento de los Días 1, 3, y 5).

Revisión de síntomas y de la medicación actual.

Estas evaluaciones volverán a repetirse concierta periodicidad hasta su recuperación tras el ciclo de tratamiento.

Si su recuento sanguíneo no se ha recuperado después del último ciclo, su médico podrá volver a hacer un examen de médula ósea no más tarde de 10 semanas a partir del último ciclo. Se necesita un examen de médula ósea final en el momento en que haya una recuperación de su recuento sanguíneo completo y la remisión completa de su enfermedad.

Visita de final de tratamiento: Cuando usted finalice los tratamientos del estudio, acudirá a una visita al final de la fase de tratamiento. El día de la visita dependerá del momento en que haya una recuperación de su recuento sanguíneo completo después del tratamiento y se haya completado el examen final de médula ósea. La visita del final de tratamiento tendrá lugar 45 días después de haber recibido la última dosis o como máximo 2 semanas después desde su última visita de tratamiento (lo que ocurra más tarde). Su médico realizará estas pruebas para documentar su estado de salud después del tratamiento:

- Exploración física, incluyendo peso y constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura) y nivel de actividad.
- Electrocardiograma (ECG)- una prueba que mide la actividad eléctrica de su corazón
- Análisis de laboratorio-extracción de sangre (cantidad convencional) y análisis de orina.
- Revisión de síntomas y de medicación actual.

Es posible que se le pida un nuevo aspirado y biopsia de médula ósea finales (prueba de médula ósea).

Seguimiento a largo plazo

Fuera del protocolo, todos los pacientes que reciban al menos una dosis del fármaco del estudio se someterán a un seguimiento durante un máximo de 2 años desde la visita de fin del tratamiento.

El seguimiento, fuera del protocolo en la práctica clínica rutinaria, se realizará mensualmente durante el primer año y al menos cada tres meses durante el segundo año. No obstante, las visitas pueden ser más frecuentes según el juicio de cada médico o basándose en las características clínicas. Se extraerá una muestra de sangre en cada visita y se realizarán análisis de médula ósea si su médico lo cree necesario. En caso necesario, se harán estudios de radiología y/o estudios especiales que habían sido realizados al inicio del estudio para evaluar la situación actual de su leucemia, pero todo eso pertenece al criterio de la normal asistencia médica que usted requiera.

Usted seguirá siendo controlado hasta que el último paciente haya completado 2 años de seguimiento a partir de su última visita del tratamiento (durante un periodo de hasta posiblemente 4 años).

Finalización de su participación en el estudio

Su participación en la fase de tratamiento del estudio podrá terminar con o sin su consentimiento en cualquier momento por cualquiera de las siguientes razones:

- Su leucemia no responde al tratamiento o hay recaída.
- Su médico del estudio opina que lo mejor para usted es suprimir su participación en el estudio.
- Se desarrollan efectos secundarios graves o que suponen una amenaza para la vida. En cualquier caso, siempre se le proporcionará la asistencia médica apropiada.
- No ha recibido tratamiento durante más de 12 semanas (aproximadamente 3 meses) debido a efectos secundarios relacionados con el fármaco.
- Usted no ha seguido las instrucciones de la participación en el estudio.
- Usted se ha quedado embarazada, o si es fértil no ha utilizado un método aceptable para el control de la natalidad.

- Usted necesita un tratamiento que no está contemplado como combinable en el protocolo.
- Por interrupción del estudio por parte del promotor o de las autoridades sanitarias, bajo las condiciones de suspensión contempladas en el Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero, por el que se regula la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Si esto ocurre, se le informará sobre las razones para la finalización del mismo.

Su decisión para participar en este estudio es totalmente voluntaria. Usted es libre de decidir no participar en cualquier momento sin que ello implique perder ningún beneficio al que usted tuviera derecho en condiciones normales y tampoco afectará bajo ningún concepto a sus tratamientos médicos futuros. Se le explicarán siempre otras posibles opciones terapéuticas y su médico le propondrá siempre lo más conveniente médicamente para su caso. Si usted desea dejar de participar en el estudio, todo lo que tiene que hacer es comunicarlo al médico del estudio.

Si usted decidiera abandonar el estudio por cualquier razón, por su propia seguridad se le pedirá realizar unas pruebas no más tarde de 2 semanas después de su retirada del estudio como se ha descrito previamente para controlar su nivel de leucemia. Asimismo se le pedirá que nos autorice a contactar con usted 45 días después de que haya recibido la última dosis del fármaco para hacerle unas preguntas sobre los síntomas que pudiera estar experimentando. Esta información sería de gran valor para la investigación pero usted no estaría obligado a prestarla si no lo desea.

Posibles riesgos/molestias

Mientras esté participando en este estudio, corre el riesgo de presentar los efectos secundarios que se enumeran más adelante. Deberá discutir estos posibles efectos secundarios con su médico o el personal del estudio o su médico de cabecera. Asimismo, pueden existir riesgos adicionales, molestias o efectos secundarios relacionados con los procedimientos del estudio o los fármacos del estudio que no son previsibles.

Las náuseas y los vómitos son los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento planificado y, cuando no se controlan, pueden producir deshidratación o lo que es lo mismo, escasez de agua en el organismo. Se le suministrarán líquidos durante la administración del fármaco del estudio para prevenir la deshidratación y ayudar a que su cuerpo elimine los productos químicos y el material que se descompone y libera a su torrente sanguíneo cuando se destruyen las células tumorales. Se controlarán cuidadosamente los líquidos que se le administran para asegurar que no recibe demasiada agua, lo que también podría constituir un problema en el caso de algunos pacientes con determinadas enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca congestiva.

Los fármacos del estudio se administran directamente en vena bajo la supervisión de un médico experto u otro personal cualificado. Pueden producirse molestias o sangrado en el lugar de la inyección. Si usted observa que hay hinchazón o dolor durante la infusión en el lugar de la inyección, deberá notificarlo al médico o a la enfermera.

Plerixafor

Se han concluido diversos ensayos clínicos en los se administrado plerixafor a pacientes adultos. Usted puede o no, experimentar algunos de los efectos secundarios que se enumeran a continuación; pero deberá notificarle inmediatamente a su médico si experimenta alguno de ellos u otros diferentes.

Reacciones adversas que se producen más a menudo con Mozobil (Plerixafor) que con placebo y que se consideran relacionadas con Mozobil durante la movilización y la recolección de células madre en estudios de fase III.

Trastornos del sistema inmunitario	
Infrecuentes	Reacciones alérgicas*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias gástricas, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección y de la infusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

* Estas reacciones incluyeron una o más de las siguientes: urticaria (n = 2), edema periorbitario (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos acontecimientos fueron por lo general entre leves y moderados y se produjeron aproximadamente 30 min después de la administración de Mozobil.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en pacientes oncológicos según la enfermedad, la edad o el sexo.

Hiperleucocitosis

Aumento del número de glóbulos blancos. En los estudios de fase III se observaron recuentos de leucocitos de 100 X 10^9/l o más, en el día anterior a cualquier día de aféresis (recogida de células madre de médula ósea), en el 7% de los pacientes que recibieron Mozobil y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones o síntomas clínicos de leucostasis (acúmulo excesivo de glóbulos blancos en los vasos sanguíneos y obstrucciones).

Reacciones vasovagales

Mareos o lipotimias. En los estudios clínicos con Mozobil en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) después de la administración subcutánea de dosis de plerixafor ≤ 0,24 mg/kg. La mayoría de estos acontecimientos se produjeron dentro de la hora posterior a la administración de Mozobil.

Quimioterapia

La quimioterapia no sólo ataca las células indeseables de la enfermedad, sino que también perjudica a algunas células normales del organismo. Sobre todo, a las que se multiplican con rapidez. Estas son principalmente, las células del aparato digestivo, las del pelo y las células normales de la sangre. Por ello, podrían aparecer alopecia (caída del cabello), náuseas, vómitos, infertilidad irreversible, inflamación de mucosas (boca, garganta, tubo digestivo,

vejiga, etc.) y empeoramiento del hemograma (análisis que mide la cantidad de nuestras células sanguíneas), el cual podría ya estar previamente deteriorado por la propia enfermedad. También se pueden producir alteraciones de las funciones del hígado o el riñón,

La disminución de los glóbulos rojos de la sangre (anemia) puede causar cansancio, peor tolerancia al esfuerzo y dificultad respiratoria. Este efecto se controla bien mediante la transfusión de concentrados de hematíes (glóbulos rojos). Por otro lado, también pueden disminuir las plaquetas sanguíneas (lo que se llama trombopenia). Esto se relaciona con el riesgo de hemorragias que pueden llegar a amenazar la vida, porque las plaquetas son imprescindibles para reparar las roturas de los vasos sanguíneos. Si disminuye el número de plaquetas, también se pueden recibir transfusiones, que aporten esas células, y disminuir así el riesgo de hemorragias. La reducción del recuento de glóbulos blancos (que denominamos leucopenia) se asocia muy claramente al riesgo de aparición de infecciones, que pueden ser serias. Estas infecciones pueden provocar numerosas complicaciones. Para tratar este problema su médico dispone de potentes antibióticos de amplio espectro con los que intentar protegerle de la acción de los agentes infecciosos mientras dure la neutropenia.

Interacciones farmacológicas

Es importante que informe a su médico con el mayor detalle sobre cualquier medicamento que esté consumiendo actualmente.

Desconocemos todos los efectos secundarios de los fármacos del estudio surgidos a raíz de posibles interacciones con otras sustancias o alcohol. Por lo tanto, usted deberá informar siempre a su médico sobre el uso de alcohol o cualquier fármaco (obtenido sin receta o de herbolario, fármacos de prescripción o sustancias ilegales) que tome durante su participación en el estudio.

Riesgos asociados al aspirado y la biopsia de médula ósea

El examen de médula ósea puede producir sangrado, dolor, hinchazón, moratones o infección en el lugar de la punción de la aguja. Al igual que con cualquier procedimiento quirúrgico, pueden producirse complicaciones durante una biopsia de medula ósea. Entre las complicaciones posibles se encuentran, aunque no son todas, hematomas, molestias, sangrado prolongado en el lugar de la biopsia, y/o infección próxima al lugar de la biopsia. Puede haber otros riesgos dependiendo de su situación médica concreta; asegúrese de consultar cualquier con su médico cualquier temor que pudiera tener antes de iniciar el procedimiento.

Riesgos asociados a la extracción de sangre

Los pacientes pueden experimentar dolor, hinchazón, moratones, sangrado o infección en el lugar de la punción venosa. También puede ocurrir que se sienta mareado, desfallecido, o perder el conocimiento tras la extracción de sangre.

Riesgos asociados con la fertilidad y el embarazo:

Dado que el fármaco del estudio puede ser perjudicial para el niño no nacido, usted deber estar de acuerdo en utilizar un método adecuado para el control de la natalidad (los métodos de barrera eficaces incluyen condones de látex, diafragmas, capuchas cervicales,) durante su participación en el estudio. Algunos centros pueden requerir el uso de un doble método de barrera como forma adecuada de control de la natalidad. El médico o la enfermera del estudio discutirán con usted esta posibilidad. En las mujeres postmenopáusicas o las que han sido sometidas a histerectomía los métodos de control de natalidad no serán necesarios.

Posibles beneficios

Los beneficios que se podrían derivar para usted, aunque no hay garantía de que esto sea así, serían la mejoría de su leucemia y/o sus síntomas. Es posible que usted no obtenga ningún beneficio por participar en el estudio; en ese caso, aunque usted no se beneficiara personalmente, la información que se obtenga de este estudio podrá beneficiar a otros pacientes con leucemia en el futuro.

Tratamientos alternativos y nueva información

Su médico le explicará los beneficios y los efectos secundarios de terapias alternativas incluyendo la opción de tratar exclusivamente síntomas, sin administrar un tratamiento adicional para el cáncer. Puede que se disponga para su leucemia de otros protocolos de investigación que incluyan quimioterapia o métodos terapéuticos, o nuevos agentes contra el cáncer. Pregunte todo lo se le ocurra y tómese el tiempo que necesite para decidirse.

Confidencialidad

Si decide participar en el estudio, su historia clínica podrá ser revisada, en relación con el estudio clínico, por los representantes del promotor y, posiblemente, por personas de las autoridades reguladoras para comprobar que el estudio se realiza de manera correcta. No obstante, su nombre no será divulgado fuera del hospital (es decir, en informes o publicaciones).

Sus datos médicos recogidos durante el estudio y cualquier dato del estudio que pudiera utilizarse en los informes del estudio, en reuniones científicas, en artículos para revistas, material pedagógico un informes de salud pública donde se combinan los datos de todos los pacientes participantes en este estudio, serán únicamente identificados con sus iniciales y un código numérico. Diversas Agencias reguladoras internacionales (FDA norteamericana, Agencias del medicamento europeas, etc.) así como determinados colaboradores del promotor implicados en el ensayo podrían tener acceso a su historia clínica relacionada con el estudio. En caso de producirse esta circunstancia debe saber que existe idéntica obligación estricta de confidencialidad para cualquiera de ellos bajo la legislación vigente en nuestro país, y que tales inspecciones sólo tendrían lugar con el objeto de supervisar y comprobar que los métodos de la investigación son los adecuados y que se ajustan ética y legalmente a los estándares obligados expresados en las normas de buena práctica clínica.

El promotor procesará todos los datos del estudio recogidos hasta la fecha de la visita del final de tratamiento o hasta la retirada del estudio y recogerá datos adicionales después de la visita del final del tratamiento como se ha descrito anteriormente en la sección de seguimiento a largo plazo. El promotor también podrá enviar sus datos a terceras partes entre las que se incluye el financiador del estudio (Genzyme Corporation), y consultores externos para su análisis, garantizando en cualquier caso el nivel de protección de la confidencialidad especificado por la legislación nacional en materia de protección de datos.

En todos los casos, el promotor controlará todos los datos recogidos en el estudio y cumplirá con todas las leyes vigentes en el lugar en que se hayan recabado los datos, incluidas la Ley Orgánica española 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, y el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la LOPD 15/99, la cual reconoce el derecho de toda persona al acceso, oposición, cancelación y rectificación de los datos que sean considerados personales, así como a conocer la identidad del responsable del tratamiento de los mismos o su representante.

Publicación de los datos

Todos los datos obtenidos de la investigación serán publicados en sus conclusiones en forma de uno o más artículos científicos, sin que exista mención alguna de la identidad de los pacientes que colaboraron en el estudio en cumplimiento del adecuado deber de confidencialidad.

Cobertura de seguro

La Fundación Pethema como promotor de este estudio ha suscrito una póliza de seguros con la compañía HDI Hanover International España Nº 130/001/007291 cuya cobertura, en términos y provisiones, abarca su responsabilidad legal frente a hipotéticas lesiones claramente derivadas de la participación en el mismo y que cumple de modo estricto con las exigencias legales establecidas en el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos.

Preguntas

Es posible que una vez su médico le haya explicado el estudio y haya contestado a sus primeras preguntas, a usted le surjan preguntas adicionales más adelante. Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el estudio, puede llamar al teléfono_____, del Hospital _____ para obtener información

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE

Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente

Código de protocolo: *PLERIFLAG*

Yo, _____ *(nombre y apellidos)*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. _____ *(nombre del Investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

_____ _____

Firma del paciente Fecha

_____ _____

Nombre del investigador y firma Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL DEL PACIENTE EN PRESENCIA DE TESTIGOS

Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente

Código de protocolo: *PLERIFLAG*

Yo, _____ *(nombre completo)*

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

he sido informado por el Dr. _____ *(nombre del investigador)*

declaro bajo mi responsabilidad que: _____ *(nombre del paciente que participa en el ensayo clínico)*

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

_____ _____

Firma del testigo Fecha

_____ _____

Nombre del investigador y firma Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo y de fase I-II para analizar el tratamiento de inducción con una combinación de fludarabina, idarubicina, citarabina, G-CSF y plerixafor para el tratamiento de pacientes jóvenes con LMA recurrente o resistente

Código de protocolo: *PLERIFLAG*

Yo, _____ *(nombre y apellidos)*

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. _____ *(nombre del investigador)*

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede abandonar el estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a _____ *(nombre del participante)*, toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____ *(nombre del participante)* participe en el estudio.

_____ _____

Firma del representante Fecha

_____ _____

Firma del Investigador Fecha