

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 613**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C12N 15/863 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09784704 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2313784**

54 Título: **Método inmunoterapéutico**

30 Prioridad:

15.07.2008 US 81024 P

09.01.2009 US 143600 P

29.05.2009 US 182525 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2015

73 Titular/es:

**OXFORD BIOMEDICA (UK) LIMITED (100.0%)
Medawar Centre Robert Robinson Avenue Oxford
Science Park Oxford
OX4 4GA , GB**

72 Inventor/es:

**HARROP, RICHARD;
SHINGLER, WILLIAM;
MCDONALD, MICHAEL y
NAYLOR, STUART**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 535 613 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método inmunoterapéutico

5 Campo de la invención

La solicitud se refiere a métodos para controlar la eficacia de una inmunoterapia en pacientes con cáncer.

Antecedentes de la invención

10

Las células tumorales son inmunógenos notoriamente escasos a pesar del hecho de que se han identificado muchos antígenos que se sobreexpresan o son únicos para las células tumorales (antígenos asociados a tumor). Las razones para esta falta de inmunogenicidad evidente pueden ser que los antígenos del cáncer por lo general no se presentan al sistema inmune en un microentorno que favorece la activación de células inmunes que conduciría a la

15

determinación de las células tumorales. Aunque ningún mecanismo conocido individual puede explicar la inmunogenicidad tumorales escasa en todos los modelos experimentales estudiados, la base molecular se puede separar de forma conceptual en grupos distintos: i) falta de expresión de moléculas coestimuladoras esenciales para la inducción inmune eficaz, ii) producción de sustancias inmunoinhibidoras y iii) variabilidad en la expresión de antígeno por tumores.

20

25

Se han realizado muchos avances en la identificación de antígenos asociados a tumor (AAT) que son potencialmente útiles en el desarrollo de vacunas anticáncer recombinantes. Los AAT se pueden dividir en tres categorías principales: i) antígenos no autovirales por ejemplo E6/E7 del virus del papiloma humano (VPH), ii) autoantígenos alterados por ejemplo MUC-1 y iii) autoantígenos no mutados por ejemplo 5T4 y antígeno carcinoembrionario (ACE).

30

35

El virus vaccinia (VV), un miembro de la familia de poxvirus, se ha desarrollado como un vector de expresión recombinante para la administración genética de antígenos. Se ha mostrado que los animales inyectados con un VV recombinante (rVV) producen respuestas tanto a anticuerpo como a CTL a las proteínas exógenas. Por el contrario a las células tumorales, la infección por VV parece que crea un entorno óptimo para la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz. También se ha mostrado que el VV recombinante que expresa homólogos murinos de AAT, que se clasifica como autoantígenos, induce respuestas inmunes específicas de AAT en modelos murinos, lo que ilustra que tales constructos son potencialmente capaces de superar la tolerancia inmune a los autoantígenos. Los modelos *in vivo* demuestran que tales respuestas son capaces de prevenir el establecimiento del tumor y en algunos casos

40

45

son capaces de tratar de forma activa los tumores establecidos. Estos datos también indican que, a través de la presentación de un AAT, en el contexto de antígenos virales, es posible transformar una respuesta antiviral en una respuesta anticáncer.

50

Se han construido vectores de VV recombinantes que expresan el autoantígeno CEA y se ha evaluado su toxicidad y en menor medida la eficacia en el estadio terminal del cáncer colorrectal. Tales vectores de rVV fueron bien tolerados y se informó de respuestas inmunes mediadas tanto por anticuerpos como por células al autoantígeno de CEA. La falta de datos de respuesta tumoral en estos ensayos se puede deber a la población de pacientes que presentaban tumores muy avanzados y que ya habían fracasado antes de la quimioterapia. Hasta la fecha, se han vacunado más de 700 personas con rVV y otros poxvirus que expresan los AAT en un espectro de ensayos clínicos de inmunoterapia para el cáncer. No se han producido informes de toxicidad del virus en sí mismo o como resultado de la respuesta inmunitaria inducida hacia el AAT más allá de reacciones en el sitio por la inyección local y pirexia transitoria. Sin embargo, existe una necesidad de métodos adecuados para evaluar la eficacia de la inmunoterapia y marcadores clínicos adecuados que puedan guiar los métodos terapéuticos.

55

60

El documento de patente EP 0707071 se refiere a vectores recombinantes derivados de un adenovirus en los que al menos se ha suprimido la región E1 del ADN que codifica el adenovirus y al menos una parte funcional de la región E3 está presente en el vector.

El documento de patente WO 00/63406 describe un vector adenoviral recombinante que comprende un genoma de adenovirus del que se ha suprimido al menos la región del adenovirus E1, en la que se inserta al menos un ácido nucleico que codifica una molécula inmunomoduladora en la supresión, en la que el vector libera el ácido nucleico que codifica la molécula inmunomoduladora y expresa el ácido nucleico que codifica la molécula inmunomoduladora en las células de un individuo al que se administra el vector y en las que el vector reduce o evita la respuesta inmunitaria del huésped de las células del individuo.

65

El documento de patente WO 2007/034188 describe un método para tratar o prevenir una enfermedad, comprendiendo el método administrar a un sujeto, de forma simultánea, secuencial o separada, un antígeno y un agente o agentes quimioterapéuticos que comprende las etapas de: administrar el agente o agentes quimioterapéuticos; y administrar un antígeno hasta 6 semanas después de la administración del agente quimioterapéutico.

Harrop *et al.* (2007) (Cancer Immunol Immunother 57 (7): 977-986) describe un estudio que evalúa la seguridad y la inmunogenicidad de TroVax[®] inyectado por vía intramuscular y proporcionado antes, durante y después del tratamiento con 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán.

Sumario

La invención se refiere a métodos para controlar la eficacia de una inmunoterapia en pacientes con cáncer. La mejora del control permite la mejora de la terapia para sujetos individuales; y una determinación más rápida de la que se benefician los sujetos de la terapia. Los sujetos que obtienen menos beneficio se pueden administrar más rápidamente con regímenes terapéuticos modificados o diferentes. Una variación de la invención es un método para controlar la eficacia de la inmunoterapia, un método para controlar la eficacia de una inmunoterapia en un sujeto mamífero que tiene un cáncer que expresa el antígeno 5T4, en el que se ha administrado una inmunoterapia al sujeto, en el que la inmunoterapia comprende un vector viral vaccinia Ankara (MVA) modificado que contiene un polinucleótido que codifica 5T4, en la que el vector viral es capaz de transducir células en el sujeto mamífero para hacer que las células expresen 5T4; el método comprende:

(a) medir, a partir de una muestra biológica aislada del sujeto, una respuesta inmunitaria del sujeto a 5T4 y comparar la respuesta inmunitaria del sujeto a 5T4 hasta una medida promedio o media de la respuesta inmunitaria a 5T4 calculada a partir de una pluralidad de sujetos mamíferos a los que se ha administrado la inmunoterapia;

(b) medir, a partir de una muestra biológica aislada del sujeto, una respuesta inmunitaria del sujeto al vector viral y comparar la respuesta inmunitaria del sujeto al vector viral hasta una medida promedio o media de la respuesta inmunitaria al vector viral calculada a partir de una pluralidad de sujetos mamíferos a los que se ha administrado la inmunoterapia;

(c) determinar la eficacia en base a las comparaciones de (a) y (b), en la que una respuesta inmunitaria elevada a 5T4 y una respuesta inmunitaria reducida al vector viral son indicativas de una inmunoterapia eficaz en la que una medida para el sujeto mamífero anterior sobre la referencia por encima de la medida de referencia se puntúa como elevada, y una medida por debajo de la medida de referencia se puntúa como reducida.

Tal como se usa en el presente documento la medida de una respuesta inmunitaria puede comprender medir una respuesta inmunitaria mediada por humores o por una célula a un antígeno, un vector viral o ambos. Por ejemplo, la medida de una respuesta inmunitaria puede comprender la medida de una respuesta a CTL, una respuesta a linfocito T auxiliar o una respuesta anticuerpo. Los métodos para medir respuestas inmunes tanto mediadas por células como humorales son bien conocidos y una diversidad de sistemas de ensayo disponibles en el mercado está disponible. En algunos aspectos, la medida de una respuesta inmunitaria comprende la obtención de una o más muestras de un sujeto, tal como una muestra de sangre o suero. En determinados aspectos, las muestras de un sujeto pueden incluir una muestra de referencia (antes de la administración de una inmunoterapia al sujeto) y una o más muestras que se recogen después de la administración de una inmunoterapia. Además, en determinados aspectos, la medida de una respuesta inmunitaria en una muestra puede comprender la obtención de una medida de una respuesta inmunitaria a partir de una muestra. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de un sujeto y la muestra o muestras proporcionadas a una tercera parte para medir e informar de una respuesta obteniendo de ese modo una medida de una respuesta inmunitaria.

En ciertos aspectos, la medida de una respuesta inmunitaria comprende medir una respuesta a anticuerpo. Por ejemplo, la concentración de anticuerpos específicos de antígeno en una muestra se puede determinar mediante métodos tales como ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). En algunos aspectos, una muestra se pone en contacto con un antígeno inmovilizado de interés (*por ejemplo*, un antígeno 5T4 o antígeno de poxvirus o una parte del mismo) y se detecta la cantidad de anticuerpo que se une al antígeno (por ejemplo, poniendo en contacto el anticuerpo unido con un segundo anticuerpo que tiene un marcador o agente de señalización detectable). Como alternativa, en algunos aspectos, los anticuerpos de la muestra se pueden inmovilizar y se puede detectar una cantidad de anticuerpos específicos de antígeno poniendo en contacto los anticuerpos inmovilizados con un antígeno marcado (por ejemplo, antígeno 5T4 marcado).

Además en aspectos adicionales, la medida de una respuesta inmunitaria puede comprender medir una respuesta inmunitaria mediada por células. Por ejemplo, se pueden detectar linfocitos T específicos de antígeno y/o epítipo poniendo en contacto una muestra que comprende linfocitos T un epítipo capaz de presentación a un linfocitos T y detectar la activación de los linfocitos T o producción de citoquinas usando, por ejemplo, el ensayo ELISPOT, tinción de citoquina intracelular, citometría de flujo o mediante el uso de tetrámeros o pentámeros de MHC-epítipo. En algunos casos adicionales, se puede medir la actividad citóxica del linfocito T en una muestra, por ejemplo, mediante

un ensayo de liberación de cromo. Además en aspectos adicionales, la medida de una respuesta inmunitaria mediada por células puede comprender medir una respuesta inmunitaria mediada por células a dos o más epítomos de linfocitos T de un antígeno. Se conoce una serie de epítomos de linfocitos T del antígeno 5T4, véase *por ejemplo*, Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 20050123918 y N° 20050118597.

En algunas variantes, una respuesta inmunitaria se puede comparar con una respuesta inmunitaria de referencia tal como una medida promedio o media calculada a partir de una pluralidad de sujetos mamíferos que recibieron la administración de la inmunoterapia. Cuando la referencia es promedio o media, una medida para la respuesta inmunitaria por encima de la medida de referencia se puntúa como elevada y una medida por debajo de la medida de referencia se puntúa como reducida. En otras variantes, una medida que varía estadísticamente a partir de la mediana o media en una cantidad explicativa adecuada (*por ejemplo*, desviaciones estándar de 1 o 1,5 o 2; o en un "valor p" u otra medida estadística de significancia) se puntúa como elevada o reducida.

En otras variantes, una respuesta inmunitaria de referencia puede ser una medida del punto de referencia o cualquier otra medida absoluta para una herramienta de ensayo en particular. En tales variantes, una respuesta inmunitaria elevada o una respuesta inmunitaria reducida pueden representar valores que son determinar los múltiplos o fracciones del valor de referencia. En el caso de una respuesta inmunitaria al antígeno 5T4, por ejemplo, una medida de referencia may be una respuesta inmunitaria promedio para el sujeto que no se está tratando, que responde a una inmunoterapia o que no responde a una inmunoterapia o respuesta inmunitaria media. Por lo tanto, en ciertos aspectos, la determinación de una respuesta inmunitaria a 5T4 comprende medir una respuesta inmunitaria a 5T4 y comparar la respuesta con una medida de referencia. De forma análoga, la determinación de una respuesta inmunitaria a MVA, en ciertos aspectos, comprende medir una respuesta inmunitaria a MVA y comparar la respuesta con una medida de referencia. Por ejemplo, una respuesta inmunitaria elevada se puede definir como una respuesta inmunitaria que es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 50 veces superior a una respuesta inmunitaria del punto de referencia.

De acuerdo con los métodos que se desvelan en el presente documento, el sujeto puede haber recibido al menos tres administraciones de un vector viral. A la inversa, la administración puede comprender no más de 13 administraciones del vector viral a un sujeto.

En algunos casos, un sujeto que comprende un cáncer puede ser un sujeto con un cáncer de células renales o un cáncer colorrectal. Preferentemente, un sujeto un mamífero es un sujeto humano.

Además de la inmunoterapia que se describe en el presente documento, los sujetos se pueden tratar adicionalmente con una o más terapias adicionales tal como una terapia considerada la asistencia médica convencional para una enfermedad en particular tal como cáncer. Por ejemplo, la terapia adicional o terapia de asistencia médica convencional puede ser quimioterapia, terapia de radiación, cirugía, o terapia con citoquinas.

Generalmente, una inmunoterapia se formulará en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede comprender adicionalmente conservantes, sales y/o adyuvantes.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1: Supervivencia de pacientes con TRIST estratificados mediante respuestas al anticuerpo de 5T4 (Fig. 1a) o MVA (Fig. 1b) por encima de la media frente a por debajo de la media en la semana 7.

Fig. 2: Supervivencia de pacientes con TRIST estratificados mediante categoría de respuesta al anticuerpo de 5T4 o MVA (semana 7).

Fig. 3: Representaciones gráficas de la supervivencia de pacientes con TroVax[®] (TRIST) (porcentaje de pacientes con supervivencia total en el ensayo en el tiempo) que muestran un índice de aumento superior a 4 de anticuerpo 5T4 en la semana 10 con respecto al punto de referencia. Los 50 pacientes tratados incluyen 39 pacientes con IFN, 9 pacientes con IL-2 y 2 pacientes con Sutent[®] (malato de sunitinib). La rama de placebo incluye todos los pacientes que se analizaron para niveles de anticuerpo hasta la semana 10 (*es decir*, que habían sobrevivido durante al menos 10 semanas).

Fig. 4: Representaciones gráficas de la supervivencia de pacientes con TroVax[®] (TRIST) (porcentaje de pacientes con supervivencia total en el ensayo en el tiempo) que muestran un índice de aumento superior a 4 de anticuerpo 5T4 en la semana 10 con respecto al punto de referencia. Estos 50 pacientes incluyen 39 pacientes con IFN, 9 pacientes con IL-2 y 2 pacientes con Sutent[®] (malato de sunitinib). La rama de placebo se ha emparejado para que incluya los mismos índices de SOC y ha seleccionado los que tienen el índice de aumento más elevado de anticuerpo 5T4 en la semana 10.

Fig. 5: (A) muestra análisis de ensayo cruzado de la seroconversión acumulativa de 5T4 después de la vacunación con MVA-5T4. (B) muestra análisis de ensayo cruzado de títulos de anticuerpo 5T4 en pacientes con cáncer colorrectal.

Fig. 6: Se presentan representaciones de Kaplan-Meier de supervivencia en el tiempo para pacientes (véase el Ejemplo 5) que aumentaron las respuestas al anticuerpo específicas de MVA o 5T4 por encima o por debajo de la media junto con valores de p asociados.

5 Fig. 7: (A) Análisis de ensayo cruzado de la tasa de seroconversión acumulativa de 5T4 estos de la vacunación con TroVax. (B) Análisis de ensayo cruzado de títulos de anticuerpo 5T4 en pacientes con CRC (cáncer colorrectal), RCC (adenocarcinoma renal de células claras) y cáncer de próstata.

10 Fig. 8: Respuestas inmunológicas frente a supervivencia. La supervivencia de los pacientes (véase el Ejemplo 7) que aumentaron las respuestas al anticuerpo específico para MVA o 5T4 por encima de la media o por debajo de la media se comparó usando el ensayo de clasificación logarítmica y se representaron en representaciones de Kaplan-Meier. (A) análisis de ensayo cruzado en 160 pacientes con cáncer renal, colorrectal y de próstata. (B) análisis de ensayo cruzado en 62 pacientes con cáncer colorrectal.

15 Descripción detallada

I. Antígenos Asociados a Tumor (AAT)

20 La solicitud se refiere a un método para controlar la eficacia de una inmunoterapia que comprende un vector MVA que contiene un polinucleótido decodifica el antígeno 5T4 asociado a tumor. Tal como se usa en el presente documento, las expresiones antígeno asociado a tumor y antígeno tumoral se usan indistintamente. Los AAT se revisan en Cancer Immunology (2001) Kluwer Academic Publishers, Holanda. Los antígenos asociados a tumor adicionales incluyen Her 2, survivina y TERT.

25 El término "antígeno" se refiere a proteína o péptido a introducir en un sujeto. Tal como se describe en el presente documento, se puede proporcionar un antígeno mediante la administración de un péptido o proteína o a través de administración de un ácido nucleico que codifica un péptido o proteína.

30 Por "antígeno" en el contexto de la presente invención también se pretende incorporar un péptido antigénico derivado de un antígeno. En particular, "antígeno asociado a tumor" pretende incluir un péptido derivado de un antígeno asociado a tumor.

35 Se puede proporcionar un antígeno tal como un antígeno asociado a tumor para uso como un medicamento una serie de diferentes vías. Se puede administrar como parte de un vector viral. Una serie de vectores virales adecuados serán familiares para los expertos en la materia e incluyen una serie de vectores que se describen en el presente documento.

II. Vacuna TroVax[®]

40 TroVax[®] (Oxford BioMedica plc) consiste en una cepa altamente atenuada de virus vaccinia (VV), denominado Vaccinia Ankara Modificado, (MVA), y contiene el gen de la glicoproteína 5T4 de AAT humano bajo el control regulador de un promotor modificado, mH5.

45 MVA se desarrolló como una vacuna segura para la viruela y MVA se derivó de la cepa de VV Ankara haciendo pasajes en fibroblastos primarios de embrión de pollo (CEF), tras lo cual se encontró que había replicación defectuosa en todas las líneas celulares de mamífero sometidas a ensayo, excepto en células de Riñón de Hámster Cría (BHK-21). El análisis genético molecular de MVA ha desvelado diferencias básicas a partir del virus vaccinia competente para replicación que indica que la inversión de la atenuación es altamente improbable. El MVA no es patógeno en mamíferos incluyendo ratones, conejos y primates en periodo de lactancia. De forma importante, no se informó de complicaciones cuando MVA se administraba a más de 120.000 sujetos, muchos de los cuales estaban en riesgo de complicaciones por la vacuna. La replicación de cepas competentes de VV se manipula en un Entorno de nivel II de Bioseguridad; sin embargo, el National Institutes of Health Intramural Biosafety Committee de Estados Unidos, el Health and Safety Executive del Reino Unido y las autoridades de bioseguridad de Alemania han asignado el estado de nivel I de Bioseguridad a MVA.

55 5T4 es una glicoproteína oncofoetal de 72 kDa que se expresa en más de un 70 % de los carcinomas de riñón, mama, tracto gastrointestinal, colon y ovarios. A diferencia de otros AAT de autoantígeno tales como CEA, la expresión de 5T4 tal como se detecta por tinción histoquímica parece que es específica del tumor solamente con tinción esporádica de bajo nivel observada en el intestino y la pituitaria. Sin embargo, este nivel de tinción es tan bajo que es difícil determinar si es específico. El análisis inmunohistoquímico indica que la expresión de 5T4 es un indicador de mal diagnóstico en el cáncer colorrectal. Además, cuando las células tumorales se transducen con el ADNc que codifica 5T4, presentan aumento de la motilidad, lo que sugiere que la expresión de esta molécula puede inducir propiedades metastásicas en un tumor.

65 TroVax[®] es capaz de inducir una respuesta al anticuerpo anti-5T4 en ratones. Además, tal respuesta es capaz de prevenir el establecimiento de células tumorales singenéticas que expresan 5T4 humano en dos modelos de tumor

murino. Para hacer el modelo de forma más precisa de los posibles efectos antitumorales de TroVax[®] en seres humanos, se construyeron recombinantes de MVA que expresan el homólogo murino de 5T4 (m5T4). En este modelo de autoantígeno, se observó la inducción por MVA-m5T4 de una respuesta al anticuerpo m5T4. Además, tal respuesta es capaz de retrasar o prevenir el establecimiento de células tumorales singénicas que expresa m5T4.

5 Se han vacunado ratones en cuatro ocasiones con MVA-m5T4 y no se han presentado informes de toxicidad. Además una serie de estudios ha explorado las consecuencias toxicológicas de la inmunización con TroVax[®]. Se han inmunizado ratones con hasta 12 administraciones repetidas de TroVax[®]. No se presentaron muertes ni efectos adversos relacionados con TroVax[®] en signos clínicos, peso corporal, consumo de alimentos, pesos de los órganos o patología clínica. No se encontraron hallazgos macroscópicos ni microscópicos que sugirieran toxicidad sistémica

10 debido a los artículos del ensayo.

Dado que 5T4 es un antígeno oncofetal, se usaron ratones vacunados previamente con MVA-m5T4, para la cría. Se encontró que la inmunidad a m5T4 no tenía un efecto perjudicial en la capacidad de los ratones para quedar preñados o dar a luz a una progenie saludable. En un estudio más detallado, los ratones hembra se administraron con aproximadamente 107 pfu de TroVax[®] o MVA-m5T4 o placebo a los 21 y 14 días antes del apareamiento con machos no tratados y, para las hembras preñadas, el día 6 de la gestación. Las hembras preñadas se mantuvieron hasta el día 18 de gestación y a continuación, los animales inyectados y sus respectivos fetos se analizaron de forma macroscópica en la necropsia. Todas las observaciones clínicas y los hallazgos de necropsia no presentaron complicaciones. La tasa de embarazo fue ligeramente inferior en los grupos que recibieron tanto TroVax[®] como

15 MVA-m5T4 en comparación con el control. La importancia toxicológica de este hallazgo es incierta, pero puede reflejar un impacto del tratamiento en la conducta de apareamiento. No hubo ningún efecto adverso del tratamiento con cualquiera de TroVax[®] o MVA-m5T4 en los datos de útero/implantación o fetales. En resumen, no hubo toxicidad femenina ni materna y ninguna toxicidad embriofetal en ninguno de los grupos. El examen histológico de los tejidos de los animales con MVA-m5T4 no reveló hallazgos microscópicos adversos.

20

A partir de los estudios preclínicos es evidente que TroVax[®] tiene poco potencial para inducir toxicidad, pero es probable que induzca una respuesta inmunitaria eficaz hacia 5T4. Los estudios *in vivo* sugieren que tal respuesta inmunitaria tendrá actividad antitumoral.

25

TroVax[®] se ha administrado a más de 100 pacientes con cáncer colorrectal o renal metastásico. Se han administrado más de 450 dosis. Ni los investigadores ni el patrocinador han informado de ningún suceso adverso grave atribuido a TroVax[®]. Se informa de reacciones transitorias leves en el sitio de inyección en la mayoría de los pacientes junto con pirexia transitoria leve. No se ha informado de otros sucesos adversos notables, comunes o graves en los estudios que usan TroVax[®] como un solo agente en pacientes tratados previamente de forma muy

30 intensa ni en los estudios que combinan TroVax[®] con quimioterapia, (5FU y leucovorina en combinación con oxaliplatino o irinotecán), interferón- α , IL-2 (régimen intravenoso de dosis elevada o inyecciones subcutáneas de dosis baja) o con sunitinib.

35

TroVax[®] indujo una respuesta inmunitaria frente al antígeno 5T4 en > 90 % de los pacientes tratados en todos los estudios. Se observó un anticuerpo o una respuesta inmunitaria celular en prácticamente todos los pacientes después de la segunda o tercera inyección de TroVax[®] y las respuestas celulares a CD8⁺ a menudo eran más elevadas que las observadas con otras vacunas para el cáncer informadas en la bibliografía. De tres estudios en Fase I o II realizados en cáncer colorrectal, dos demostraron una correlación entre respuesta tumoral y la respuesta inmunitaria anti-5T4. Cabe destacar que esta correlación era específica para la respuesta inmunitaria a 5T4 y no

40 había correlación con otros marcadores de inmunocompetencia general. Se han observado respuestas objetivas en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con TroVax[®] en combinación con dosis bajas de IL-2. (Los estudios en fase II con IFN α y sunitinib están en curso y los informes provisionales estarán disponibles para su revisión por parte de los Investigadores, Comités de IRB/Ética y Autoridades Reguladoras antes del inicio de este protocolo).

45

50 III. Inmunoterapia

La inmunoterapia se usa en terapias de cáncer para cánceres que expresan el antígeno 5T4. Por ejemplo, se pueden usar inmunoterapias para tratar sujetos que tienen cánceres que incluyen, pero no se limitan a, tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma o tumores sólidos tales como tumores de los conductos biliares, hueso, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, cuello uterino, endometrio, gástrico, cabeza y cuello,

55 hepático, pulmón, músculo, neuronal, esófago, ovario, páncreas, membranas pleural/peritoneal, próstata, riñón, y al, testículo, tiroides, placenta, útero y vulva. En determinados aspectos preferentes, un sujeto para el tratamiento con los métodos que se desvelan tiene un cáncer renal o colorrectal que responderá al tratamiento con agentes inmunoterapéuticos, tales como TroVax[®] tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

60

60 IV. Muestras

En ciertos aspectos, los métodos que se desvelan se refieren a la medida de una respuesta inmunitaria en una muestra tomada u obtenida de un paciente. Tal como se usa en el presente documento, el término "muestra" pretende indicar cualquier fluido biológico, célula, tejido, órgano o parte del mismo. El término incluye muestras

65 obtenidas o derivadas de un sujeto. Por ejemplo, una muestra puede ser una sección histológica de una muestra

obtenida por biopsia, o muestras que se coloca no se adaptan al cultivo tisular. Además, una muestra puede ser una fracción o extracto subcelular, o una preparación de proteína en bruto o básicamente pura.

En los métodos de la invención, una muestra puede ser, por ejemplo, una célula o tejido obtenidos usando un procedimiento de biopsia o puede ser una muestra de fluido, tal como sangre, suero, semen, orina, o heces, que contenga células. Los expertos en la materia serán capaces de determinar una muestra apropiada, que dependerá del tipo de cáncer, y un método apropiado para obtener una muestra de biopsia, si fuera necesario. Cuando sea posible, será preferente obtener una muestra de un paciente usando al menos medios de obtención invasivos. Por ejemplo, la obtención de una muestra de fluido de un paciente, tal como sangre, saliva, suero, semen, orina o heces, es menos invasiva que la obtención de una muestra de tejido.

Ejemplos

Ejemplo 1: Detalles del Estudio

El estudio se denominó TRIST: TroVax[®] Renal Immunotherapy Survival Trial. Un estudio internacional de grupo paralelo, doble ciego, aleatorio en Fase III para investigar si TroVax[®] añadido a terapia de asistencia médica convencional de primera línea, prolonga la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico.

La finalidad principal de este ensayo es demostrar el efecto de TroVax[®] en la supervivencia de pacientes con adenocarcinomas renales de células claras localmente avanzados o metastásicos. Los adenocarcinomas de riñón de células claras expresan 5T4 de forma uniforme a concentraciones elevadas (80-90 % de tumores examinados) y por lo tanto son un candidato evidente para el tratamiento con una vacuna de 5T4.

Los tiempos medios de supervivencia informados para esta indicación varían entre estudios pero por lo general están en el intervalo de 6 a 18 meses dependiendo del estado del paciente en la entrada y en menor medida durante el tratamiento. Se necesitan urgentemente nuevas formas de tratamiento.

Este estudio evaluará el impacto en la supervivencia de la adición de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea para el cáncer renal. La asistencia médica convencional actual varía entre países e instituciones y se ve influida por el estado del paciente, el estado de regulación nacional de diferentes tratamientos y consideraciones de reembolso locales. Las asistencias médicas convencionales aceptadas normalmente para el cáncer renal incluyen IL-2, IFN α , o un inhibidor de la tirosina quinasa receptora tal como sunitinib. El uso y la disponibilidad de estos tratamientos varían de forma geográfica.

La dosis elevada de IL-2, aunque aprobada para el tratamiento del cáncer renal no se incluye en este estudio debido a que la incidencia elevada sucesos adversos graves y la necesidad de cuidados intensivos limitan su aplicación y la evaluación de TroVax[®] sería complicada.

La razón para el uso simultáneo potencial de IL-2 es que se cree que este compuesto actúa como un adyuvante. IL-2 es en la actualidad uno de los regímenes que asistencia médica convencional para el tratamiento de primera línea de cáncer renal avanzado y metastásico. La comunidad de oncología reconoce bien el programa de dosis de IL-2 elegido y se ha validado en ensayos clínicos en Fase III a gran escala. Se han evaluado más de 30 pacientes tratados con una combinación de TroVax[®] e IL-2 (regímenes intravenoso de dosis elevada o subcutáneo de dosis baja) en estudios en Fase II en pacientes con cáncer renal. La combinación se toleró bien. En comparación con el perfil histórico de sucesos adversos de IL-2 solo, los únicos sucesos adversos adicionales informados fueron reacciones locales sin importancia en el sitio de la inyección con TroVax[®] y una pirexia transitoria leve. Se indujeron respuestas inmunes humorales y/o celulares a 5T4 en casi todos los pacientes y se ha informado de respuestas objetivas por RECIST.

Aunque no queda claro si los efectos biológicos de IFN α se producen totalmente o en gran parte a través de inmunoestimulación, existen evidencias que muestran que nos presenta un efecto clínico discreto en pacientes con cáncer renal con una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 7,5-15 %. Los estudios para determinar si IFN α aumenta la supervivencia de pacientes con cáncer renal han producido resultados sin coherencia. Dado el mecanismo de acción inmunológico de IFN α , es razonable evaluar el efecto de TroVax[®] en la supervivencia de pacientes que reciben esta asistencia médica convencional común. Un estudio en desarrollo ha indicado ningún impacto de seguridad inadecuado resultante de la coadministración de IFN α y TroVax[®].

Los estudios en Fase II que incluyen más de 20 pacientes tratados con una combinación de TroVax[®] e IFN α (régimen subcutáneo de tres veces a la semana) están en desarrollo en pacientes con cáncer renal. Los datos de desarrollo indican que la combinación era bien tolerada. En comparación con el perfil histórico de sucesos adversos de IFN α solo, los únicos sucesos adversos adicionales informados son reacciones locales en importancia en el sitio de inyección con TroVax[®] y pirexia transitoria leve. Se confirmarán las respuestas inmunes humorales y/o celulares esperadas hacia 5T4. Los informes provisionales del estudio estarán disponibles para su revisión por parte de las

autoridades reguladoras, Comités de IRB/Ética e investigadores como parte del proceso de aprobación de este estudio.

5 Los inhibidores de quinasa orales recién desarrollados, tales como sorafenib y sunitinib, se están haciendo cada vez más importante en la gestión del carcinoma de células renales avanzado o metastásico. Los datos de seguridad e inmunología necesarios para apoyar la coadministración de sorafenib y TroVax[®] no están disponibles. A la vista de esto y de la tasa de respuesta global más elevada informada con sunitinib, el último se incluirá en este estudio como un ejemplo de un inhibidor de quinasa usado en el tratamiento del cáncer renal.

10 Por lo tanto, en regiones en las que se aprueba este tratamiento, se puede usar sunitinib como la asistencia médica convencional junto con TroVax[®]/placebo en este estudio. Un estudio en Fase II de pacientes tratados con una combinación de TroVax[®] y sunitinib (50 mg de dosis oral tomada una vez al día, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas libres) está en desarrollo en pacientes con cáncer renal. Los datos de desarrollo indican que la combinación se tolera bien. En comparación con los datos informados de sunitinib solo, los únicos sucesos adversos adicionales informados son reacciones locales sin importancia en el sitio de inyección con TroVax[®] y pirexia transitoria leve. Están por confirmar las respuestas inmunes hacia 5T4 humorales y/o celulares esperadas. Un informe provisional del estudio estará disponible para su reversión por las autoridades reguladoras, Comités de IRB/Ética e investigadores como parte del proceso de aprobación de este estudio.

20 Una vacuna para el cáncer pretende prolongar la supervivencia mediante la inducción de una respuesta inmunitaria a un antígeno asociado a tumor. Los modelos preclínicos indican que las vacunas para el cáncer pueden retrasar el crecimiento del tumor y reducir el número de las metástasis. Todavía no se sabe si una vacuna para el cáncer debe producir una tasa de respuesta al tumor objetiva elevada (por RECIST) para que tenga un efecto clínicamente útil en la prolongación de la supervivencia. Esto solamente se determinará con un estudio aleatorio de supervivencia en
25 pacientes que reciben una vacunación adecuada para inducir de forma fiable una respuesta inmunitaria eficaz. Hasta la fecha, se han informado respuestas tanto de estabilización de la enfermedad como del tumor tardío con diversas vacunas para el cáncer.

30 La respuesta inmunológica máxima hacia la dosis de TroVax[®] no se produce normalmente hasta que el paciente ha recibido un mínimo de tres inyecciones y aún no se ha establecido si la continuación con TroVax[®] a pesar de un avance temprano producirá beneficio terapéutico. Por lo tanto, en este estudio, si se observa evolución del tumor pero al paciente está tolerando TroVax[®]/placebo y su estado de rendimiento permanece en una puntuación de Karnofsky > 60 %, se les preguntará si desean continuar en el estudio que recibe TroVax[®]/placebo hasta que hayan recibido un mínimo de ocho inyecciones de la preparación de estudio. La continuación en el estudio más allá de este
35 estudio para recibir todas las inyecciones de TroVax[®]/placebo se permite para tales pacientes pero es a juicio del investigador o paciente.

40 Un diseño doble ciego, del grupo paralelo, aleatorio es convencional en estudios de eficacia en Fase III. Los análisis estadísticos provisionales realizados por un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente de acuerdo con un acta constitutiva especificará previamente se basarán en estos análisis provisionales de seguridad y eficacia. El DSMB puede recomendar la continuación del estudio, suspensión del estudio o suspensión de la inscripción de pacientes de una celda de tratamiento específico. El DSMB también evaluará si la frecuencia de los sucesos en la rama de control empareja las predicciones usadas para determinar el tamaño de la muestra del estudio y puede recomendar cambios en el número de sucesos (muertes) que desencadenan al análisis final.

45 TroVax[®] es una vacuna frente a un antígeno asociado a tumor. La evaluación de tales vacunas tumorales para pacientes con tumores sólidos es complicada por una serie de factores que influyen en la definición de los objetivos, la vía para conseguir los objetivos y la gestión en desarrollo de pacientes el estudio.

50 A continuación se enumeran características especiales de vacunas tumorales que son relevantes para los objetivos:

-- La inmunoterapia mediada por vacuna requiere administración repetida y tiempo para que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de la vacuna. En estudios en fase II previos se mostró que eran necesarias al menos tres administraciones de TroVax[®] para generar una respuesta inmunitaria significativa. Esto significa que los
55 pacientes a los que se retira la medicación del estudio antes de recibir tres inyecciones de TroVax[®] debido a muerte o avance de forma rápida del cáncer renal, no permiten la evaluación del potencial de una respuesta inmunitaria inducida por TroVax[®] para proporcionar beneficio a los pacientes tratados durante un periodo de tiempo más largo.

-- Las vacunas para el cáncer tales como TroVax[®] pueden ejercer efectos beneficiosos en el retraso del crecimiento tumoral y la metástasis que no se manifiestan como respuestas de RECIST pero pueden prolongar la supervivencia. Esto tiene implicaciones para la gestión de los pacientes porque los pacientes con una clasificación de RECIST de enfermedad progresiva aún se pueden beneficiar de la continuación con TroVax[®].

- Todavía no se sabe si la reducción del tumor predice ventajas de supervivencia. Esto significa que el punto final de
65 eficacia definitiva es la supervivencia.

Objetivos

Objetivo de Eficacia Primaria

- 5 Evaluar si la adición de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea, prolongará la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico cuando se compara con el placebo.

10 El análisis se producirá después de que se hayan producido una serie de muertes predeterminadas necesarias para desencadenar el análisis del punto final primario o cuando lo especifique un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente en base a análisis de datos provisionales.

El análisis se basará en la población con la Intención de Tratar (ITT), formada por todos los pacientes.

15 Objetivo de Seguridad Primaria

Evaluar si la adición de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea altera el perfil de sucesos adversos graves y no graves, cuando se compara con el placebo, en pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico. Esto se evaluará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

20 Objetivo de Eficacia Secundaria

-- Comparar la proporción de pacientes con supervivencia libre de evolución a las 26 semanas (+/- 1 semana) en las ramas de TroVax[®] frente a placebo en base a datos radiológicos. Los datos se analizarán usando la población de ITT y datos radiológicos adjudicados al punto de referencia (evaluación ciega por pares) y en la semana 26.

-- Comparar las tasas de respuesta tumoral, tiempo para la respuesta y duración de la respuesta entre pacientes tratados con TroVax[®] frente a placebo. Esto se analizará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

30 Evaluar si la adición de un mínimo de tres dosis de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea, prolongará la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico cuando se compara con el placebo. Esto será un análisis de exploración en la población Modificada con la Intención de Tratar (MITT).

35 Evaluar si TroVax[®] tiene un impacto en la calidad de vida tal como se mide con cuestionarios de QLQ30 y EuroQOL cuando se compara con el placebo. Esto se analizará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

Puntos finales

40 Punto Final de Eficacia Primaria

La relación de tasa de suceso de supervivencia en la rama de TroVax[®] frente al placebo en la población con la Intención de Tratar (ITT) en base al log de la relación de riesgo derivada del modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox. Se usará un enfoque de control de frecuencia para evaluar la relación de sucesos.

45 El objetivo fundamental de este estudio es determinar si TroVax[®] es capaz de prolongar la supervivencia en pacientes que reciben asistencia médica convencional de primera línea.

50 El análisis se desencadena con un número predeterminado de muertes en la población de estudio o cuando lo especifique un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente en base al análisis de datos provisionales.

Puntos Finales de Seguridad Primaria

55 El número de sucesos adversos (grave y no graves) en la población con Intención de Tratar en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo.

Las variables de laboratorio (recuento de sangre entera y panel de química) en la población con la Intención de Tratar (ITT) en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo.

60 Puntos Finales de Eficacia Secundaria

65 La proporción de pacientes en las ramas de TroVax[®] frente a la de placebo en la población con la Intención de Tratar (ITT) con supervivencia libre de evolución a las 26 semanas en base a una comparación de datos radiológicos del punto de referencia y en la semana 26 (+/- 1 semana) y usando criterios de RECIST. Se adjudicarán los datos (revisión ciega por pares).

Las tasas de respuesta al tumor de acuerdo con la interpretación informada por el investigador de los informes radiológicos en base a criterios de RECIST observados en la población con la Intención de Tratar (ITT).

5 La relación de tasa de sucesos de supervivencia en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo en la población Modificada con la Intención de Tratar (MITT) en base al log de la relación de riesgo derivada del modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox. Se usará un enfoque de control de frecuencia para evaluar la relación de sucesos.

10 La calidad de la puntuación de vida para TroVax[®] frente a placebo tal como se mide con cuestionarios de QLQ30 y EuroQOL en las poblaciones con la Intención de Tratar (ITT) y Por Protocolo.
Immunology Punto final

15 Niveles de anticuerpo anti-5T4 (en algunos centros se investigarán medidas adicionales de la respuesta inmunitaria que incluyen medidas específicas de respuesta celular. Cada una será el objetivo de un protocolo relacionado separado y consentimiento informado para sitios de estudio específicos y serán condicionales después de la aprobación del comité de regulación y de IRB/ética antes de la implementación).

20 El cáncer renal metastásico tiene un mal pronóstico. Se ha informado que la supervivencia media global es tan baja como 6 meses y la supervivencia a cinco años es < 5 %. Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos sistémicos convencionales y las terapias hormonales tienen poco impacto en la supervivencia y las tasas de respuesta son normalmente < 10 %. Las amplias variaciones en la historia natural de la enfermedad y tasas de regresión espontánea de hasta un 6 % han conducido a la investigación de mecanismos inmunes como un factor que influye en respuestas y resultados. Las terapias biológicas e inmunológicas han demostrado las mejores tasas de respuesta con un cierto impacto en la supervivencia global. Sin embargo, la gestión del cáncer renal metastásico sigue siendo un desafío terapéutico.

30 El interferón alfa (IFN α) ha demostrado tasas de respuesta de un 8-26 % con supervivencias medias de 13 meses. La interleuquina-2 (IL-2) induce respuestas en un 7-23 % de los pacientes con una supervivencia media de 12 meses. Se ha confirmado el beneficio de los agentes biológicos mediante ensayos aleatorios controlados, que han mostrado beneficios de supervivencia modestos con IFN α en comparación con medroprogesterona o vinblastina. Motzer, en un análisis retrospectivo de 670 pacientes en 24 ensayos de quimioterapia sistémica o terapias con citoquinas, demostró periodos de supervivencia más largos con terapia con citoquinas. En el grupo en el que se encontraban los supervivientes a largo plazo, un 70 % se encontraba en ensayos que implicaban IFN α y/o IL-2 y un 30 % se había tratado con agentes hormonales o citotóxicos.

35 Los estudios iniciales con IL-2 usaban protocolos en base a los principios de quimioterapia, usando dosis máximas toleradas. Esto estaba asociado con toxicidad renal, cardíaca, pulmonar y hemodinámicas significativas, que a menudo necesitaba la admisión en salas de cuidados intensivos y uso limitado a una subsección seleccionada del grupo de pacientes. Los estudios posteriores de IL-2 han demostrado una eficacia similar, pero con una toxicidad significativamente menor, usando dosis menores administradas por vía subcutánea en una base de paciente externo. En un estudio, la comparación de IL-2 de dosis elevada y baja, se produjo una tasa de respuesta más elevada con el tratamiento a dosis elevada pero esto no se tradujo en beneficio de supervivencia.

45 Negrier *et al.* evaluaron el uso de estos agentes biológicos como terapia con un solo agente o terapia de combinación. Demostraron tasas de respuesta de un 6,5 %, un 7,5 % y un 18,6 % para IFN α , IL-2 o la combinación, respectivamente. Aunque había una diferencia en la supervivencia libre de evolución, esto no se tradujo en una ventaja de supervivencia. La razón para la combinación de estos agentes es que, *in vitro*, IFN α aumenta la expresión de la membrana celular de antígenos de histocompatibilidad principal a los que pueden responder los linfocitos T activados por IL-2.

50 Existe una evidencia bien documentada para sugerir que los factores de selección y pronóstico influyen de forma significativa en los resultados y respuestas a terapias con citoquinas. Motzer ha evaluado el valor pronóstico de una serie de variables en pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico. En estos pacientes, un estado de rendimiento de Karnofsky bajo, nivel bajo de hemoglobina y nivel de calcio en suero corregido al alza indicaban un mal pronóstico. El tiempo medio hasta la muerte en pacientes con factores de riesgo cero era de 22 meses. La supervivencia media en pacientes con uno de estos factores de riesgo fue de 11,9 meses y dos pacientes con 2-3 factores de riesgo presentaban una supervivencia media de 5,4 meses.

60 Recientemente se han desarrollado dos nuevos fármacos para la gestión del cáncer renal: sunitinib y sorafenib. Ambos funcionan inhibiendo múltiples quinasas receptoras. Las tasas de respuesta global (completa y parcial) informadas con sunitinib son básicamente más elevadas (25,5-36,5 %) que las informadas con sorafenib (2 %) aunque todavía está madurando la información en el tiempo de la evolución y la supervivencia tumoral.

65 Los datos de seguridad e inmunológicos necesarios apoyar la coadministración de sorafenib y TroVax[®] no están disponibles. En vista de esto y la tasa de respuesta global más elevada con sunitinib, el último se incluirá en este estudio como un ejemplo de un inhibidor de la tirosina quinasa receptora usado en el tratamiento del cáncer renal.

El malato de sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples tirosina quinasas receptoras (RTK), algunas de las cuales están implicadas en crecimiento tumoral, angiogénesis patológica, y evolución metastásica del cáncer. Se evaluó sunitinib por su actividad inhibitoria frente a una diversidad de quinasas (> 80 quinasas) y se identificó como un inhibidor de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), y receptor del factor de células madre (KIT), tirosina quinasa-3 de tipo Fms (FLT3), receptor del factor de estimulación de colonias de Tipo 1 (CSF-1 R), y la línea de células de la glía derivada del receptor del factor neurotrófico (RET). Se ha demostrado la inhibición de por sunitinib de la actividad de estas tirosina quinasas receptoras (RTK) en ensayos bioquímicos y celulares, y se ha demostrado la inhibición de la función en ensayos de proliferación celular. El metabolito primario presenta una potencia similar hacia sunitinib cuando se compara en ensayos bioquímicos y celulares.

El uso del agente individual sunitinib en el tratamiento de MRCC resistente a citoquinas se investigó en dos estudios de una sola rama, de múltiples centros. Todos los pacientes inscritos en estos estudios experimentaron insuficiencia de la terapia a base de citoquinas anterior. El punto final primario para ambos estudios fue la tasa de respuesta global (ORR). También se evaluó la duración de la respuesta (DR).

Se inscribieron ciento seis pacientes en el Estudio 1, y se inscribieron 63 pacientes en el Estudio 2. A través de los dos estudios, un 95 % of de la población combinada de pacientes presentaba al menos algún componente de histología de células claras. Los pacientes recibieron 50 mg de sunitinib en ciclos de 4 semanas de tratamiento y 2 semanas sin el mismo. La terapia se continuó hasta que los pacientes satisficieron criterios de retirada o presentaban enfermedad progresiva. Hubo 27 PR en el Estudio 1 tal como se evalúa con un laboratorio de radiología núcleo para una ORR de un 25,5 % (95 % de IC 17,5, 34,9). Hubo 23 PR en el Estudio 2 tal como lo evaluaron los investigadores para una ORR de un 36,5 % (95 % de IC 24,7-49,6). La mayoría (> 90 %) de las respuestas objetivas a la enfermedad se observaron durante los primeros cuatro ciclos; en la última respuesta informada se observó en el ciclo 10. Los datos de DR del Estudio 1 son prematuros ya que solamente 4 de 27 pacientes (15 %) que responden al tratamiento habían experimentado evolución de la enfermedad. En el momento del punto de corte de los datos, el Estudio 1 estaba en desarrollo con 44 de 106 pacientes (41,5 %) continuando con el tratamiento, y 11 de los 63 pacientes (17,5 %) inscritos en el Estudio 2 continuaban recibiendo sunitinib en protocolos de continuación.

A partir de marzo de 2006 no hay datos disponibles para determinar si sunitinib (o sorafenib) prolonga la supervivencia en pacientes con cáncer renal.

A pesar del reciente desarrollo de los inhibidores de quinasas, el carcinoma de células renales en estadio IV es un área de necesidad médica sin satisfacer elevada. El uso de vacunas en esta área es nuevo pero saca el máximo rendimiento a la opinión aceptada de que los mecanismos inmunológicos pueden tener una parte que desempeñar en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo de Eficacia Primaria

- Evaluar si la adición de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea, prolongará la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico cuando se compara con el placebo. Esto se evaluará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

Objetivo de Seguridad Primaria

- Evaluar si la adición de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea altera el perfil de sucesos adversos graves y no graves, cuando se compara con el placebo, en pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico. Ésto se evaluará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

Objetivos de Eficacia Secundaria

- Comparar la proporción de pacientes con supervivencia libre de evolución a las 26 semanas en las ramas de TroVax[®] frente a placebo. Ésto se evaluará en la población con la Intención de Tratar (ITT).
- Comparar las tasas de respuesta tumoral, tiempo para la respuesta y duración de la respuesta entre pacientes tratados con TroVax[®] frente a placebo. Esto se analizará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

- Evaluar si la adición de un mínimo de tres dosis de TroVax[®] para la asistencia médica convencional de primera línea prolongará la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico cuando se compara con el placebo. Esto será un análisis exploratorio en la población Modificada con la Intención de Tratar (MITT).

- Evaluar si TroVax[®] tiene un impacto en la calidad de vida tal como se mire con cuestionarios de QLQ30 y EuroQOL cuando se compara con el placebo. Esto se analizará en la población con la Intención de Tratar (ITT).

Puntos Finales del Estudio

- 5
- Punto Final de Eficacia Primaria
- La relación de tasa de sucesos de supervivencia en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo en la población con la Intención de Tratar (ITT) en base al log de la relación de riesgo derivada del modelo de regresión de Riesgos Proporcional de Cox. Se usará un enfoque de control de frecuencia para evaluar la relación de sucesos.
- 10

Puntos Finales de Seguridad Primaria

- El número de sucesos adversos (graves y no graves) en la población con la Intención de Tratar en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo.
 - Las variables de laboratorio (recuento de sangre entera y panel de química) en la población con la Intención de Tratar (ITT) en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo.
- 15
- 20

Puntos Finales de Eficacia Secundaria

- La proporción de pacientes en las ramas de TroVax[®] frente a la de placebo en la población con la Intención de Tratar (ITT) con supervivencia libre de evolución a las 26 en base a una comparación de datos radiológicos del punto de referencia y la semana 26 (+/- 1 semana) y usando criterios de RECIST. Se adjudicarán los datos (revisión ciega por pares).
 - Tasas de respuesta tumoral de acuerdo con la interpretación informada por el investigador de los informes radiológicos en base a criterios de RECIST observados en la población con la Intención de Tratar (ITT).
 - La relación de tasas de sucesos de supervivencia en la rama de TroVax[®] frente a la de placebo en la población Modificada con la Intención de Tratar (MITT) en base al log de la relación de riesgo derivada del modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox. Se usará un enfoque de control de frecuencia para evaluarla relación de sucesos.
 - La puntuación de Calidad de Vida para TroVax[®] frente a placebo talco se mide con cuestionarios de QLQ30 y EuroQOL en las poblaciones con la Intención de Tratar (ITT) y Por Protocolo.
- 25
- 30
- 35

Punto Final de Inmunología

- Niveles de anticuerpo anti-5T4 (en algunos centros se investigarán medidas adicionales de la respuesta inmunitaria que incluyen medidas específicas de respuesta celular. Cada una será el objetivo de un protocolo relacionado separado y consentimiento informado para sitios de estudio específicos y serán condicionales después de la aprobación del comité de regulación y de IRB/ética antes de la implementación).
- 40

Población de Estudio

- Pacientes de cualquier grupo étnico con adenocarcinoma de células renales claras histológicamente demostrado que han presentado su primera eliminación quirúrgica del tumor primario y requieren tratamientos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. La intención es incluir 700 pacientes divididos de forma equitativa entre las ramas de TroVax[®] y de placebo.
- 45
- 50

Diseño del Estudio

- Éste es un estudio internacional de grupo paralelo, controlado con placebo, doble ciego, aleatorio para investigar si un mínimo de tres dosis de TroVax[®] añadidas a terapia de asistencia médica convencional de primera línea, prolonga la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico.
- 55

- El punto final primario es la supervivencia. El estudio se diseña para que sea pragmático, limitando al mínimo el estudio adicional relacionado con investigaciones. Las exploraciones y rayos X exigidos por el protocolo se limitan a dos puntos temporales (punto de referencia y semana 26) para permitir la comparación del porcentaje de pacientes con enfermedad progresiva a los 6 meses como un punto final de eficacia secundaria. Se seleccionaron seis meses en base a la revisión de la bibliografía publicada que indica que la enfermedad progresiva se observaba normalmente hacia las 26 semanas en pacientes con cáncer renal. Los puntos finales tales como respuesta tumoral por RECIST se consideran de importancia secundaria para la supervivencia y se determinarán mediante exámenes
- 60
- 65

radiológicos ordenados de acuerdo con el criterio del investigador en base al estado clínico del paciente y se basarán en la interpretación del equipo de atención al paciente (investigador y radiólogo local).

5 La inscripción en el estudio solamente comenzará en cada centro una vez que se haya obtenido la ética y la aprobación reguladora de las autoridades pertinentes.

10 Después de firmar el formulario del consentimiento informado del estudio y satisfacer los criterios de inscripción del punto de referencia de la inscripción, el investigador (su médico) asignará pacientes a uno de los siguientes regímenes definidos de asistencia médica convencional de primera línea en base a lo que es mejor para el paciente y coherente con la práctica local:

1. dosis subcutánea baja de IL-2
2. interferón alfa (excluyendo IFNalfa pegilado)
3. sunitinib

15 Solamente después de haber decidido la terapia de asistencia médica convencional, el investigador debería telefonar al Servicio de Reconocimiento de Voz Interactivo (IVRS). La distribución de forma aleatoria a TroVax[®] o placebo se estratificará en base a la asistencia médica convencional elegida por el investigador, indicadores de pronóstico del estudio (puntuación de Motzer) y geografía.

20 TroVax[®] se administra a una dosis de 1×10^9 TCDI₅₀/ml en 1 ml por inyección en el músculo deltoides de la parte superior del brazo a intervalos regulares hasta 8 semanas de separación hasta un máximo de 13 dosis.

25 Un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente será responsable de preparar las reglas de control adecuadas para este estudio. Este estudio diseñado en paralelo contiene una serie de evaluaciones provisionales planificadas para distansia, y para asegurar que los elementos de planificación relativos al desgaste y el punto final primario permanecen coherentes. Se usará un enfoque de control de frecuencia para evaluar la relación de tasa de sucesos para asegurar que las suposiciones son precisas y que el tamaño de la muestra continúa siendo apropiado para evaluar la superioridad. El DSMB puede recomendar cambios en el objetivo de la inscripción si se demuestra que las suposiciones previas son inexactas. Estas revisiones del DSMB se realizarán de forma confidencial. El análisis de datos no se compartirá con el patrocinador, investigadores o ningún otro participante en el estudio.

Diseño del Estudio

35 Tipo de Estudio

Éste es un estudio internacional de grupo paralelo, controlado con placebo, doble ciego, aleatorio diseñado para evaluar si, cuando se añade a la asistencia médica convencional de primera línea, TroVax[®] prolonga la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma renal localmente avanzado o metastásico.

40 El punto final primario es la supervivencia. El estudio se diseña para que sea pragmático, limitando al mínimo el estudio adicional relacionado con investigaciones. Las exploraciones y rayos X exigidos por el protocolo se limitan a dos puntos temporales (punto de referencia y semana 26) para permitir la comparación del porcentaje de pacientes con enfermedad progresiva a los 6 meses como un punto final de eficacia secundaria. Se seleccionaron seis meses en base a la revisión de la bibliografía publicada que indica que la enfermedad progresiva se observaba normalmente hacia las 26 semanas en pacientes con cáncer renal. Los puntos finales tales como respuesta tumoral por RECIST se consideran de importancia secundaria para la supervivencia y se determinarán mediante exámenes radiológicos ordenados de acuerdo con el criterio del investigador en base al estado clínico del paciente y se basarán en la interpretación del equipo de atención al paciente (investigador y radiólogo local).

50 La inscripción en el estudio de 700 pacientes solamente comenzará una vez que se haya obtenido la ética y la aprobación reguladora de las autoridades pertinentes.

55 Después de firmar el formulario del consentimiento informado del estudio y satisfacer los criterios de inscripción del punto de referencia de la inscripción, el investigador (su médico) asignará pacientes a uno de los siguientes regímenes definidos de asistencia médica convencional de primera línea en base a lo que es mejor para el paciente y coherente con la práctica local:

1. dosis subcutánea baja de IL-2
2. interferón- α (excluyendo IFN α pegilado)
3. sunitinib

65 Solamente después de haber decidido la terapia de asistencia médica convencional, el investigador debería telefonar al Servicio de Reconocimiento de Voz Interactivo (IVRS). La distribución de forma aleatoria a TroVax[®] o placebo se estratificará en base a la asistencia médica convencional elegida por el investigador, el sitio del estudio e indicadores de pronóstico.

5 Un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente revisará periódicamente datos emergentes. Estas revisiones se realizarán de forma confidencial. El análisis de los datos no se compartirá con el patrocinador, investigadores o cualquier otro participante en el estudio. Se usará un enfoque de control de frecuencia para la evaluación de la relación de tasa de sucesos para asegurar que las suposiciones son precisas y el tamaño de la muestra sigue siendo apropiado para evaluar la superioridad. El DSMB puede recomendar cambios en el objetivo de la inscripción si se demuestra que las suposiciones previas son inexactas.

Razón para el diseño del estudio

10 Un diseño doble ciego, de grupo paralelo, aleatorio es convencional en estudios de eficacia en Fase III. Los análisis estadísticos provisionales realizados por un Comité para el Control de Seguridad de Datos independiente asegurarán que el ensayo se puede cerrar si se muestra que es inútil o se puede redimensionar si resulta que las suposiciones hechas sobre el punto final primario en el grupo de control son inexactas.

15 Sitios de Estudio, Duración y Tasas de Inscripción

20 Éste es un ensayo internacional con inscripción a través de aproximadamente 100 sitios. Se estima que las tasas de inscripción son de aproximadamente 0,5 a 4 pacientes por sitio por mes. Dado que éste es un estudio de supervivencia, se espera que los pacientes estén en el estudio durante un periodo de tiempo medio de 12 meses.

Justificación del Régimen de Dosificación Propuesto

25 En el estudio de TroVax[®] en Fase I, se estudiaron cuatro niveles de dosis (1×10^8 TCDI₅₀/ml, 2×10^8 TCDI₅₀/ml, 5×10^8 TCDI₅₀/ml, y 1×10^9 TCDI₅₀/ml) y se compararon dos vías de administración diferentes, intramuscular e intradérmica. No se produjo diferencia clínica o estadísticamente significativa en la respuesta inmunitaria máxima aunque la dosis más elevada produjo una respuesta al anticuerpo ligeramente más temprana. No se observó diferencia entre las vías de administración en términos de respuesta al anticuerpo. Toda la dosis y rutas fueron bien toleradas solamente con reacciones locales en el sitio de inyección que eran de frecuencia similar. En vista de una tendencia a una respuesta anticuerpo más temprana, se seleccionó la dosis de 1×10^9 TCDI₅₀/ml.

30 En estudios en Fase II posteriores que implican > 70 pacientes, se usó un nivel de dosis de 1×10^9 TCDI₅₀/ml y se confirmaron seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad.

35 En este estudio, TroVax[®]/placebo se administra en las semanas 1, 3, 6, 9, 13, 17, 21, 25, 33, 41, 49, 57 y 65. Esta frecuencia se ve influida por la experiencia ganada en estudios en fase II en pacientes con cáncer renal o colorrectal cuando TroVax[®] se coadministrada con cualquiera de quimioterapia de combinación, IL-2 o IFN α .

POBLACIÓN DE ESTUDIO

40 Inscripción de Pacientes

En el estudio se inscribirá un total de 700 pacientes con carcinoma renal de células claras. El tumor primario se habrá extirpado de forma quirúrgica en los pacientes idóneos.

45 Los pacientes recibirán una de las siguientes asistencias médicas convencionales definidas:

dosis subcutánea baja de IL-2

interferón- α (excluyendo IFN α pegilado)

50 sunitinib

55 La elección de la asistencia médica convencional de primera línea para cada paciente la realizará el médico del paciente en base a criterios clínicos normales, asistencia médica convencional local, y estado de regulación local y de reembolso o disponibilidad económica. Una vez que se selecciona el tratamiento, los pacientes se clasificarán de forma aleatoria para TroVax[®] o placebo.

Los pacientes se inscribirán por vía internacional. Para el estudio son idóneos pacientes de todos los grupos étnicos.

60 Criterios de Entrada

Los pacientes que satisfacen los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se incluirán en este estudio.

65

Criterios de Inclusión

- 5 Consentimiento informado firmado. El paciente debe ser capaz de dar consentimiento informado por escrito y cumplir con los requisitos del protocolo.
- 5 Carcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico, demostrado de forma histológica.
- Tumor primario retirado de forma quirúrgica (puede quedar algo de tumor primario avanzado residual).
- 10 Al menos cuatro semanas después de cirugía o radioterapia (definido a partir del tiempo de clasificación de forma aleatoria).
- Primera línea. Ninguna terapia anterior para el cáncer renal excepto cirugía o radioterapia.
- 15 Enfermedad que se pueden medir.
- Edad de 18 años o superior.
- 20 Se espera que el paciente sobreviva un mínimo de 12 semanas (*es decir*, en la opinión del investigador existe > 90 % de probabilidad de que el paciente sobreviva > 12 semanas si se trata con la asistencia médica convencional seleccionada).
- 25 Libre de enfermedad autoinmune clínicamente evidente (incluyendo ningún diagnóstico o tratamiento anterior confirmado para enfermedad autoinmune que incluye Lupus Sistémico Eritematoso, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina o manifestaciones sistémicas (no articulación) de enfermedad reumatoide).
- Recuento total de glóbulos blancos $\geq 3 \times 10^9/l$ y recuento de linfocitos $\geq 1 \times 10^9/l$.
- 30 Creatinina en suero $\leq 1,5$ veces el límite superior al normal.
- Bilirrubina ≤ 2 veces el límite superior al normal y una SGPT de ≤ 4 veces el límite superior al normal.
- 35 Las mujeres deben ser post menopáusicas, o que se hayan vuelto estériles de forma quirúrgica o, si están en edad fértil, se les debe haber realizado una forma fiable de contracepción (contracepción oral + un método de barrera) durante al menos tres meses antes de la primera dosis de TroVax[®] y debe continuar mientras que se están tratando con TroVax[®]. A los hombres se les debe realizar una forma fiable de contracepción (barrera o vasectomía) mientras que se están tratando con TroVax[®].
- 40 Sin cambios agudos en el ECG de 12 derivaciones.
- Fracción de eyección documentada como no inferior a un 45 % o sin sospecha clínica de que la fracción de eyección cardiaca es inferior a un 45 % (Si existe sospecha clínica, la fracción de eyección se debería medir de acuerdo con procedimientos de sitio locales).
- 45 Estado de rendimiento de Karnofsky de ≥ 80 %.

Criterios de Exclusión

- 50 Metástasis cerebral. (Conocida a partir de investigaciones previas o detectable de forma clínica).
- Exposición previa a la TroVax[®].
- 55 Infecciones graves dentro de los 28 días antes de la entrada en el ensayo.
- Ensayo positivo conocido para VIH o hepatitis B o C.
- Enfermedad que amenaza la vida no relacionada con el cáncer.
- 60 Historia de respuesta alérgica a vacunas previas de vaccinia.
- Alergia conocida a proteínas de huevo.
- 65 Hipersensibilidad conocida a la neomicina.

- Participación en cualquier otro ensayo clínico de un fármaco con licencia o sin licencia dentro de los 30 días anteriores o durante el transcurso de este ensayo.
- 5 Neoplasias previas dentro de los últimos 10 años distintas del carcinoma escamoso de piel tratado con éxito o carcinoma del cuello uterino *in situ* tratado con biopsia de cono.
- Historia previa de trastorno psiquiátrico principal que requiere hospitalización o cualquier trastorno psiquiátrico actual que podría impedir la capacidad del paciente para proporcionar consentimiento informado o cumplir con el protocolo.
- 10 Uso de corticosteroides orales a menos que se prescriban como terapia de reemplazo en el caso de insuficiencia adrenal.
- Uso regular de agentes enumerados en información de prescripción aprobada localmente como causa de inmunosupresión.
- 15 Historia anterior de trasplante de órganos.
- Embarazo o lactancia.
- 20 Criterios de Retirada
- De acuerdo con los reglamentos aplicables, un paciente tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin perjuicio de su cuidado médico futuro por el médico o en la institución.
- 25 Si un paciente se retira del tratamiento con TroVax[®]/placebo debido a un suceso adverso (AE), el suceso se seguirá hasta que se haya resuelto o se haya estabilizado. Dado que éste es un estudio de supervivencia, se debería continuar siguiendo a los pacientes hasta la muerte para documentar el tratamiento posterior y estado de supervivencia.
- 30 Además de los AE, otras razones para retirar los pacientes del estudio serían la retirada del consentimiento del paciente. Si esto sucediera, dado que es un estudio de supervivencia, el médico del paciente debe requerir consentimiento del paciente para seguimiento de supervivencia.
- La retirada del estudio, y la razón de la retirada, se deben documentar en el CRF.
- 35 Dado que el punto final primario de este estudio es supervivencia, todos los pacientes clasificados de forma aleatoria se incluirán en el análisis de punto final primario o secundario. Se debería preguntar a los pacientes que deseen retirarse de todos los demás procedimientos relacionados con el estudio por cualquier razón si consentirían el seguimiento limitado a la documentación de su gestión posterior y estado de supervivencia. Si están de acuerdo,
- 40 se debería usar un nuevo formulario de consentimiento informado para documentar el consentimiento a dicho seguimiento.
- Plan de Tratamiento y Métodos
- 45 Programa de Estudio

	Punto de referencia	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Sem. 9	Sem. 10	Sem. 11	Sem. 12	Sem. 13	Sem. 14	Sem. 15	Sem. 16	Sem. 17	Sem. 18
TroVax®/Placebo: día 1/sem.		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
Los pacientes reciben solamente uno de los siguientes tratamientos																			
Tratamiento con IL-2 días 1-5 cada sem.		X	X	X	X	X	X												
IFNα																			
sunitinib																			
IFNα subcutáneo el día 1, 3 y 5 de cada semana hasta la evolución del tumor (hacer referencia a información de prescripción aprobada a nivel nacional o directrices institucionales de uso de IFNα para cáncer renal).																			
Ø																			
Continuar con IL-2 subcutáneo 6 semanas seguido de 2 semanas sin IL-2 cada 8 semanas hasta la progresión del tumor o semana 46 (lo que se suceda primero)																			
Ø																			
Continuar 4 semanas con sunitinib y a continuación 2 semanas sin sunitinib cada 6 semanas hasta la evolución del tumor, (véase la información de prescripción de sunitinib aprobada a nivel nacional)																			
Los pacientes reciben todos los procedimientos siguientes																			
Formulario de consentimiento	X																		
Clasificación al azar		X																	
Historia Médica	X																		
Examen físico	X						X												
Sangre para Inmuno (10 ml)	X							X											
Peso, BP, Pulso, Temp	X	X	X	X	X	X	X												
CBC/Dif./Plts.	X	X	X	X	X	X	X												
Panel de Química	X*	X	X	X	X	X	X												
CT o MRI de Pecho, Abd, Pelvis	X																		
12 conduiten a ECG	X																		
Ecocardiograma*	X																		
Karnofsky	X						X												
Histopatología tumoral	X																		
Test de Embarazo (si fuera aplicable)	X																		
QOL	X						X			X									
Terapia Simultánea																			
Antes de TroVax®/placebo si existe cualquier posibilidad de embarazo																			
Registrar en cada visita que el paciente recibe TroVax®/placebo																			

<p>Rx de cáncer renal posterior</p>	<p>Registrar otro tratamiento para el cáncer renal una vez que el paciente no está recibiendo TroVax®/placebo</p>
<p>Estado de supervivencia / fecha de la muerte</p>	<p>Registrar en cada visita que el paciente recibe TroVax®/placebo y cada 12 semanas a partir de ese momento. Si el paciente no vuelve a la clínica buscar el estado de supervivencia y fecha de la muerte si lo permite el consentimiento del paciente</p>

Elección del momento oportuno de todas las inyecciones de TroVax® +/- 3 días. La elección del momento oportuno de todas las observaciones de laboratorio y clínicas debe permanecer igual con respecto a TroVax®. La exploración en la semana 26 puede variar en +/- 7 días.

		Sem. 57	Sem. 58	Sem. 59	Sem. 60	Sem. 61	Sem. 62	Sem. 63	Sem. 64	Sem. 65	Sem. 66	Semanas posteriores	
TroVax®/Placebo día 1		X									X		
Tratamiento con IL-2 días 1-5 cada sem.		Sin IL2 adicional											
Los pacientes reciben solamente uno de los siguientes tratamientos		Los pacientes reciben solamente uno de los siguientes tratamientos											
IFNα		IFNα subcutáneo el día 1, 3 y 5 de cada semana hasta la evolución del tumor (hacer referencia a información de prescripción aprobada a nivel nacional o directrices institucionales de uso de IFNα para cáncer renal).											
sunitinib		Continuar 4 semanas con sunitinib y a continuación 2 semanas sin sunitinib cada 6 semanas hasta la evolución del tumor. (véase la información de prescripción de sunitinib aprobada a nivel nacional)											
Los pacientes reciben todos los procedimientos siguientes		Los pacientes reciben todos los procedimientos siguientes											
Examen físico		X										X	
Peso, BP, Pulso, Temp		X										X	
CBC/Dif./Plts		X										X	
Panel de Química		X										X	
Karnofsky		X										X	
OOL		X										X	
Test de Embarazo (si fuera aplicable)		Antes de TroVax®/placebo si existe cualquier posibilidad de embarazo											
Terapia Simulfánea		Registrar en cada visita que el paciente recibe TroVax®/placebo											
AE		Durante todo el estudio mientras que el paciente recibe TroVax®/placebo y 30 días después											
Rx de cáncer renal posterior		Registrar otro tratamiento para el cáncer renal una vez que el paciente no está recibiendo TroVax®/placebo											
Estado de supervivencia / fecha de la muerte		Registrar en cada visita que el paciente recibe TroVax®/placebo y cada 12 semanas a partir de ese momento. Si el paciente no vuelve a la clínica buscar el estado de supervivencia y fecha de la muerte si lo permite el consentimiento del paciente											

Elección del momento oportuno de todas las inyecciones de TroVax® +/- 3 días. La elección del momento oportuno de todas las observaciones de laboratorio y clínicas debe permanecer igual con respecto a TroVax®. La exploración en la semana 26 puede variar en +/- 7 días.

Asignación de Tratamientos y Procedimientos de Clasificación al Azar

El tratamiento (TroVax[®] o placebo) se asignarán en función de la clasificación de forma aleatoria estratificada. El objetivo principal de la estratificación será asegurar que la distribución del tratamiento de asistencia médica convencional de primera línea está equilibrada entre las dos ramas del estudio. Los objetivos secundarios de la estratificación serán establecer el equilibrio entre las ramas de tratamiento con respecto a un índice de pronóstico (puntuación de Motzer) y la geografía.

Motzer *et al.* demostraron en una serie de 670 pacientes de con carcinoma avanzado de células renales que la supervivencia se correlacionaba con cinco factores de pronóstico: estado de rendimiento de Karnofsky (< 80 %), nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) (> 1,5 veces el límite superior al normal), nivel de hemoglobina bajo (menor que el límite inferior del género normal), nivel de calcio en suero corregido elevado (> 10 mg/dl), y ausencia de nefrectomía. Cuanto mayor sea el número de factores positivos peor es el pronóstico. Los criterios de inclusión para este estudio requieren un estado de rendimiento de Karnofsky en el punto de referencia de ≥ 80 % y la escisión previa del tumor primario. Durante el procedimiento de clasificación de forma aleatoria, será necesario el nivel de hemoglobina del paciente (más género), LDH y calcio en suero para asegurarse de que las ramas de tratamiento están equilibradas con respecto a estas variables de pronóstico.

Se usará un sistema telefónico de reconocimiento de voz interactivo. Los pacientes serán registrados en el estudio usando un Sistema de Reconocimiento de Voz Interactivo (IVRS). La asignación al tratamiento (TroVax[®] o placebo) y el registro del paciente solamente se producirá después de que el Investigador haya registrado la terapia de asistencia médica convencional asignada a los pacientes y confirmado que el paciente cumple todos los criterios de inclusión/exclusión. Todos los pacientes clasificados de forma aleatoria se incluirán en análisis de Intención de Tratar (ITT).

Se emitirá instrucción sobre el acceso y uso del servicio IVRS incluyendo número de acceso telefónico local, guión de las preguntas de clasificación de forma aleatoria en lenguaje local y números de escritorio de ayuda independiente del protocolo.

Administración de la Medicación de Estudio

Los pacientes incluidos en este ensayo deberían recibir TroVax[®] o placebo más uno de las siguientes opciones de tratamiento de asistencias médicas convencionales de primera línea: IL-2 (dosis baja), interferón α o sunitinib. No se debería administrar ninguna otra forma de inmunoterapia, quimioterapia, o radioterapia entre la entrada en el estudio y la evolución del tumor. Se puede usar otra medicación simultánea tal como se detalla en "Otros Tratamientos Simultáneos" que sigue a continuación. Siguiendo la evolución del tumor, los pacientes pueden recibir cualquier quimioterapia, radioterapia, terapia de citoquinas u otra terapia que esté indicada para la gestión adicional o paliación del tumor. Se deberían registrar todas estas terapias en el formulario de informe del caso del paciente la medida que se sigue la supervivencia del paciente.

Administración de TroVax[®]/Placebo

Antes de la administración de la vacuna, obtener la historia de vacunación del futuro paciente y determinar si el individuo tuvo cualquier reacción previa a cualquier vacuna incluyendo TroVax[®].

Todas las inmunizaciones de TroVax[®]/placebo se administrará mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides de la parte superior del brazo.

Todos los pacientes recibirán el tratamiento en una sala lateral lejos del contacto con otros pacientes. La formalización se administrará a esta sala lateral. TroVax[®]/ Placebo se presentan como material liofilizado. Se proporcionarán instrucciones detalladas al farmacéutico para la reconstitución. TroVax[®] se debe volver a suspender mediante la adición de 1,2 ml de agua para inyección. La solución resultante aparecerá opalescente. A continuación se retira un volumen de un ml de la solución en una jeringa y se inyecta en el paciente. La inyección será inyectada en la cabecera por la persona que administran a dosis, o en la farmacia y se administrará a la cabecera en una jeringa dependiendo de las circunstancias locales. Antes de la inyección se debe confirmar el número de comprobación de la dosis, usando IVRS, por cualquiera del farmacéutico u otro individuo responsable.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA SE DEBE PERMITIR QUE EL MATERIAL RECONSTITUIDO PERMANEZCA MÁS DE DOS HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE. SI ÉSTO SUCEDE, EL MATERIAL SE DEBE DESECHAR Y NOTIFICAR POR VÍA IVRS.

La piel se limpiará con etanol y la inyección se administrará por vía intramuscular. Después de esto, el sitio de inyección se cubrirá con un vendaje oclusivo. Este vendaje se retirará antes de que el paciente sea dado de alta del hospital.

5 Tener en cuenta: La respuesta inmunológica máxima a TroVax[®] no se produce normalmente hasta que el paciente ha recibido al menos tres inyecciones. Se ha informado de estabilización de la enfermedad o respuestas tumorales tardías con diversas vacunas para el cáncer. No se establece si la continuación con TroVax[®] a pesar de la evolución temprana transmitirá beneficio terapéutico. Si se observa evolución del tumor el paciente está tolerando TroVax[®]/placebo y su estado de rendimiento permanece en una puntuación de Karnofsky > 60 %, se le debería pedir que continuara recibiendo TroVax[®]/placebo hasta que hubiera recibido un mínimo de ocho inyecciones. La continuación más allá de este punto final se permite de acuerdo con el criterio del investigador y el paciente.

10 Los pacientes deberían permanecer en observación médica durante una hora después de la inyección con TroVax[®]/placebo.

Las provisiones de tratamiento adecuadas, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deberían estar disponibles para uso inmediato por si se produjera una reacción anafiláctica.

15 Todo el personal sanitario que manipule TroVax[®] o materiales contaminados por el mismo debe usar un delantal, guantes, mascarilla, y gafas protectoras. Todos los materiales potencialmente contaminados con TroVax[®], *por ejemplo*, jeringas, algodones, vendajes, se deben destruir por incineración, o equivalente local, de acuerdo con la política hospitalaria sobre materiales modificados genéticamente. Se deben completar Certificados de Destrucción, o equivalentes, para los viales usados y no usados, y mantener copias en el Archivo del Ensayo.

20 Administración de IL-2

25 IL-2 (Chiron o fabricante aprobado localmente) se administrará mediante inyección subcutánea. El material liofilizado (22 millones de unidades) se debe reconstituir en 1,2 ml de diluyente después de que mantenga una vida media 48 horas cuando se mantiene refrigerado 2-8 °C. El programa de dosificación será una dosis inicial de 250.000 U/Kg/dosis (con un límite superior de 22 millones de unidades/dosis) durante 5 días de 7 en la semana 1 de cada ciclo seguido de 125.000 U/kg/dosis (con un límite superior de 11 millones de unidades/dosis) durante 5 días en cada una de las semanas 2-6 de cada ciclo. A continuación, habrá un periodo de recuperación de dos semanas antes de que comience el siguiente ciclo de IL-2. Una vez reconstituido, se puede usar un vial para dos inyecciones cuando éstas se administran en días consecutivos.

La dosis usada se debería registrar en el Formulario de Informe del Caso.

35 Administración de IFNα

40 IFNα se administrará una vez al día como una inyección subcutánea tres veces a la semana los días 1, 3 y 5 de cada semana. (Observar: IFNα Pegilado no se incluye como una opción de asistencia médica convencional en este protocolo. En la actualidad no están disponibles datos de seguridad ni de actividad inmunológica sobre el uso simultáneo de TroVax[®] e IFNα pegilado).

A menos que se observe evolución del tumor, se debería tratar al paciente durante un mínimo de 12 semanas. Se puede continuar con el tratamiento hasta la evolución del tumor de acuerdo con el criterio del investigador.

45 Las dosis de IFNα usadas por diferentes centros de tratamiento dependen del texto marcado aprobado por la Autoridad Reguladora local, y el fabricante. La dosis usada en este estudio debería reflejar la asistencia médica convencional local pero se deberían administrar entre 9 millones de Unidades Internacionales (IU) y 18 millones de IU tres veces a la semana. Se deberían usar dosis menores durante la primera (y dependiendo de la dosis objetivo final) y la segunda semana. El programa real usado se registrará en el Formulario de Informe del Caso.

50 Para información adicional de IFNα, por favor hacer referencia al Prospecto aprobado nacionalmente o Resumen de Características del Producto producido por el titular con licencia local.

55 Para la evaluación de pacientes para beneficio clínico por el tratamiento, por favor véase el programa de estudio. Los pacientes que se están beneficiando del tratamiento son idóneos para el tratamiento adicional. A partir de ese momento, la terapia continuará hasta que se satisfagan los criterios para la enfermedad progresiva o hasta un periodo adicional de 12 meses.

Administración de Sunitinib

60 Se proporcionan cápsulas de Sunitinib como cápsulas de cubierta dura impresa que contiene malato de sunitinib equivalente a 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de sunitinib y se deberían manipular de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La dosis recomendada de sunitinib para el Cáncer de Células Renales avanzado es una dosis oral de 50 mg ingerida una vez al día, en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso. Sunitinib se puede tomar con o sin alimento.

65 El programa usado se debería registrar en el Formulario de Informe del Caso.

El tratamiento debería continuar hasta la evolución del tumor o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

Administración de Otros Tratamientos Simultáneos

5 Todas las demás medicaciones simultáneas se registrarán con detalle en el CRF durante el tratamiento. Esta información se puede usar para ayudar en la interpretación de cualquier informe de sucesos adversos. Si un paciente ha interrumpido TroVax[®]/placebo y se usan otros tratamientos para el cáncer renal, entonces se usará una simple lista de control en el CRF para registrar el tipo de tratamiento; esta información se puede usar para ayudar en la interpretación de datos de supervivencia y gestión del paciente que sigue la terapia de asistencia médica convencional seleccionada.

15 La medicación destinada a aliviar los síntomas será prescrita de acuerdo con el criterio del investigador y se registrará en el Formulario de Informe del Caso (CRF). Las medicaciones prescritas por el médico de familia del paciente también se indicarán en el CRF. Los pacientes también deberían conservar un registro de cualquier medicamento sin receta médica consumido y éstos se deberían indicar en el CRF.

20 Se pueden administrar terapias consideradas necesarias para el bienestar del sujeto de acuerdo con el criterio del investigador. Éstas se registrarán en el Formulario de Informe del Caso.

25 Se puede administrar cuidado de apoyo para mitigar sucesos o complicaciones adversos conocidos de asistencia médica convencional simultánea de acuerdo con el criterio del médico incluyendo antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antieméticos, etc. No se deberían usar esteroides orales, intramusculares o intravenosos excepto cuando sean necesarios para gestionar emergencias que amenazan la vida. El cuidado de apoyo se informará en el Formulario de Informe del Caso.

Gestión de la Evolución de la Enfermedad

30 Si se observa evolución de la enfermedad durante el estudio, y se necesitan otras medicaciones anticáncer, se debería detener el tratamiento con IL-2, IFN α , o sunitinib. La selección de terapia anti tumoral posterior no se especifica en este protocolo y está de acuerdo con el criterio del paciente y su médico.

35 En el caso de evolución del tumor, los pacientes deberían permanecer dentro del estudio (a menos que pidan la retirada). Esto se debe a dos razones:

Este es un estudio de supervivencia y es necesario el seguimiento de los pacientes para datos de supervivencia.

40 La respuesta inmunológica máxima a TroVax[®] no se debe producir normalmente hasta que el paciente haya recibido al menos tres inyecciones. Se ha informado que estabilización de la enfermedad o respuestas tumorales tardías con diversas vacunas para el cáncer. No se establece si la continuación con TroVax[®] a pesar de la evolución temprana producirá efecto terapéutico. Por lo tanto, si se observa evolución del tumor, pero el paciente está tolerando TroVax[®]/placebo y su estado de rendimiento permanecen una puntuación de Karnofsky > 60 %, se les debería pedir que continuarán recibiendo TroVax[®]/placebo hasta que hubieran recibido un mínimo de ocho inyecciones de la preparación de estudio. Se permite la continuación en el estudio más allá de este punto para recibir todas las inyecciones de TroVax[®]/placebo de acuerdo con el criterio del investigador o del paciente.

Procedimientos Específicos

Procedimientos de Identificación Sistemática y Selección

50 Se debe mantener un registro de identificación sistemática para todos los pacientes identificados sistemáticamente para la entrada en el estudio incluyendo, si fuera aplicable, la razón para no entrar en el estudio.

55 Los criterios de inclusión/exclusión se enumeran en la sección titulada Criterios de Entrada (mencionada anteriormente) y en el programa del estudio.

Formación de Imágenes/Diagnóstico

60 A las 2 semanas de identificación sistemática, y antes de recibir el fármaco de estudio, se documentaron las metástasis usando exploraciones de CT de pecho, abdominal y pélvico de acuerdo con directrices definidas contenidas en un Manual de Operaciones en el Sitio. Esto permitirá una posible revisión independiente en un momento posterior. También se obtendrá una exploración de MRI o CT del cerebro si hay una sospecha clínica de metástasis cerebral.

65

Clínica y Laboratorio/Diagnóstico

La identificación sistemática, se requieren lo que sigue a continuación en 14 días antes de la primera inyección de TroVax[®]/Placebo:

- 5 -- Historia y examen físico, incluyendo estatura, peso, y signos vitales.
- Estado de rendimiento de Karnofsky.
- 10 -- Se evaluará la calidad de vida (QLQ30, EuroQOL).
- ECG de 12 derivaciones (para todos los pacientes) y Ecocardiograma solamente si se indica de forma clínica.
- 15 -- Ensayos de patología clínica (Recuento de sangre entera con recuentos diferenciales de glóbulos blancos y plaquetas, urea y electrolitos, ensayos de función hepática (bilirrubina total, AST, ALT, fosfatasa alcalina), proteínas en suero, calcio, fosfato, ácido úrico y creatinina). Además, en el punto de referencia, se debe medir la LDH.
- 20 -- Test de embarazo (para mujeres de potencial reproductor – incluyendo aquellas cuyo último periodo menstrual se produjo en los dos últimos años). En la identificación sistemática, éste será un ensayo de suero pero en todos los demás puntos temporales éste será un ensayo de orina.
- Si estuviera disponible, se obtendrá tejido tumoral de biopsias más tempranas. (Para hacer lotes y someter a ensayo en una fecha posterior para la presencia de antígenos tumorales).

25 Todos los ensayos clínicos de laboratorio se realizarán en un laboratorio central cualificado adecuadamente.

Muestras para Inmunología

30 Se necesitarán muestras de sangre de 10 ml. estas muestras se van a colocar en un tubo de extracción de sangre heparinizada y se van a procesar inmediatamente en un laboratorio central cualificado adecuadamente. A continuación, las muestras se analizarán en Oxford BioMedica, o persona designada, de acuerdo con sus SOP (procedimientos normalizados de trabajo).

35 MATERIALES DE ESTUDIO

TroVax[®] /Placebo

Oxford BioMedica (UK) Ltd suministrará TroVax[®] /Placebo.

40 Envasado y marcado e información adicional

El envasado y marcado se realizará de acuerdo con Buenas Prácticas de Preparación (GMP) para ensayos clínicos.

45 Cada vial llevará una etiqueta de acuerdo con los reglamentos nacionales para un Producto Medicinal de Investigación.

El etiquetado del embalaje exterior también llevará una etiqueta de acuerdo con los reglamentos nacionales para un Producto Medicinal de Investigación.

50 Los investigadores y farmacéuticos deberían observar que los suministros del ensayo clínico solamente se pueden usar para el ensayo clínico para el que están indicados. No se deben usar para ningún otro ensayo, sea TroVax[®] o no, ni para ningún otro uso clínico.

55 Se puede encontrar información adicional en la versión actual del Folleto de Investigadores.

Almacenamiento y Colocación de los Medicamentos de Estudio

60 TroVax[®]/placebo se debe almacenar en un frigorífico cerrado con llave entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en la farmacia del hospital, u otra ubicación segura comparable. Se debe almacenar de un modo tal que no se pueda mezclar ni confundir con otros medicamentos, para sus suministros del ensayo clínico o medicamentos para uso clínico de rutina.

65 La dispensación se documentará completando un registro con la fecha de dispensación y los detalles del paciente. Los viales usados se deberían almacenar en bolsas o envases marcados como riesgo biológico antes de la comparación por el supervisor del ensayo.

En cada visita, el supervisor del ensayo clínico revisará el registro de dispensación de fármaco y lo contrastará con los viales sin usar (estuviera disponible debido procedimientos locales). Todos los viales sin usar se destruirán en el sitio de acuerdo con procedimientos para destrucción de residuos modificados genéticamente y la destrucción se documentará de forma apropiada. Se registrará una copia del Certificado de Destrucción en el sitio del Archivo del Ensayo.

Precauciones/Sobredosis

TroVax[®] está contraindicado en pacientes que han presentado previamente reacciones de hipersensibilidad a TroVax[®], vacunaciones de vaccinia, proteínas de huevo o neomicina.

Los pacientes deberían permanecer en observación clínica durante una hora después de la inyección de TroVax[®].

Las provisiones de tratamiento adecuadas, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deberían estar disponibles para uso inmediato por si se produjera una reacción anafiláctica.

TroVax[®] también está contraindicado en pacientes que están embarazadas o en período de lactancia.

Aunque es altamente improbable, es posible que se produzca una respuesta autoinmune frente a la pituitaria o el intestino ya que estos órganos presentaban tinciones prácticas de nivel bajo para 5T4 en experimentos *in vitro*. Los estudios en más de 100 pacientes que recibieron aproximadamente 450 dosis de TroVax[®] no han indicado ningún signo ni síntomas de laboratorio ni clínicos que sugieran función comprometida de la pituitaria. Sin embargo, los Investigadores deberían ser conscientes del hallazgo preclínico.

Todo el personal sanitario que manipule TroVax[®] o materiales contaminados por el mismo debe usar un delantal, guantes, mascarilla, y gafas protectoras. El personal sanitario embarazado no debe manipular ni TroVax[®] ni materiales contaminados con TroVax[®].

No se han informado casos de sobredosis de TroVax[®]. No se sabe que sea necesaria ninguna intervención médica activa en el caso de sobredosis. El paciente debería ser observado tanto como se considere apropiado por el investigador/médico en base a la condición clínica del paciente y cuidado de apoyo proporcionado si fuera necesario.

IL-2

IL-2 está disponible en el mercado en Chiron o un fabricante local. El material liofilizado (22 millones de unidades) se debe reconstituir en 1,2 ml de diluyente después de que mantenga una vida media de 48 horas cuando se mantiene refrigerado.

La información de prescripción actual se debería revisar antes de la administración de IL-2.

IFN α

IFN α está disponible en el mercado número de fabricantes. En este estudio solo se debería usar material disponible en el mercado aprobado por la autoridad reguladora nacional competente.

IFN α se puede proporcionar en jeringas cargadas previamente de un solo uso o en "plumas" cargadas previamente de múltiples usos. El personal médico cualificado, de enfermería o de farmacia enseñará a las pacientes como autoadministrarse de forma apropiada el IFN α de acuerdo con el prospecto aprobado y el folleto de información para el paciente. No es necesaria la reconstitución.

IFN α se debería almacenar de 2° a 8 °C (de 36 °F a 46 °F).

La información de prescripción actual se debería revisar antes de la administración de IFN α .

Sunitinib

Sunitinib se proporciona como cápsulas de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg que se deberían administrar de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pfizer).

Otros Suministros de Estudio

En este estudio se usarán formularios de informe del caso (CRF) (véase la sección de Recogida de Datos que sigue a continuación). También se proporcionarán cuestionarios de calidad de vida EuroQOL y QLQ30 kits y de laboratorio. El Investigador Clínico Principal y los Co-Investigadores deben mantener todos los formularios de CRF, tanto completados como en blanco, en un lugar seguro.

SUCESOS ADVERSOS

Definición de suceso adverso

5 Un suceso adverso es cualquier incidencia médica perjudicial en un paciente o sujeto en investigación clínica de al que se administra y que no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento. Todos los sucesos adversos se deben describir en la sección apropiada del CRF e indicar su gravedad y supuesta relación con la medicación del estudio. Las definiciones de gravedad son como sigue a continuación:

- 10 Leve: no interfiere con la realización del estudio, se soluciona de forma espontánea, no necesita medicación ni ninguna otra terapia.
Moderada: requiere tratamiento, interfiere temporalmente con la realización del estudio.
Severa: fuerza la retirada del estudio
- 15 Grave: muerte, amenaza de la vida, requiere o prolonga la hospitalización, da como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa, sobredosis, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Las definiciones de relación con la medicación del estudio son como sigue a continuación:

- 20 Sin relación: no guarda relación con el momento de la medicación, similar a los síntomas o señales esperados en el proceso de la enfermedad, sin recaída en la reestimulación.
Posiblemente: guarda relación con el momento de la medicación, similar a los síntomas o señales esperados en el proceso de la enfermedad, sin recaída en la reestimulación.
Probablemente: guarda clara relación con el momento de la medicación, distinta de los síntomas o señales esperados en el proceso de la enfermedad, sin recaída en la reestimulación.
- 25 Definitivamente: guarda clara relación con el momento de la medicación, distinta de los síntomas o señales esperados en el proceso de la enfermedad, recaída en la reestimulación.

30 Los sucesos adversos también pueden ser esperados o inesperados. Los sucesos adversos se deben considerar si figuran en el Manual del Investigador.

Definición de Suceso Adverso Grave (SAE) y Reacción Adversa Grave (SAR)

35 Los investigadores están obligados a notificar al proveedor de servicios de farmacovigilancia de Oxford BioMedica (PAREXEL) inmediatamente si un paciente presenta un suceso adverso grave del que se debe informar. Un suceso adverso grave (SAE) se define por ICH-GCP como:

- 40 Muerte (la muerte debida a cáncer renal progresivo es el punto final primario de este estudio y no se debería informar como un suceso adverso a menos que, en la opinión del investigador, la medicación del estudio (TroVax[®]/placebo) pudiera haber contribuido posible, probable o definitivamente a la muerte o a su aceleración)
Amenaza de la vida
Requiere o prolonga la hospitalización
Da como resultado discapacidades/incapacidad persistente o significativa
Anomalía congénita/defecto de nacimiento
- 45

Otra afección médicamente importante que comienza o empeora durante el estudio

50 El investigador también debe completar tanto como sea posible el formulario de suceso adverso grave en el Formulario de Informe del Caso (CRF) y transferirlo al proveedor del servicio de farmacovigilancia de Oxford BioMedica (PAREXEL) en un período no superior a 24 horas después de que el suceso sea conocido por el investigador o su personal.

El informe se debe realizar por fax a: +44 1895 231847.

55 El contacto de Email es: drugsafety@parexel.com.

El número de línea directa de cobertura durante 24 horas es: +44 1895 273 434.

60 A medida que la información adicional o la información de seguimiento llegue a estar disponible, el investigador debería documentar esto y modificar cualquier informe previo si fuera necesario. Esta información se debería transferir al proveedor del servicio de farmacovigilancia de Oxford BioMedica (PAREXEL) usando el formulario de suceso adverso grave en el CRF.

65 PAREXEL informara de todos los sucesos adversos graves, relacionados, e inesperados a todas las Autoridades Reguladoras pertinentes de acuerdo con los reglamentos locales.

Las instrucciones adicionales sobre la documentación y la transferencia de información para permitir el cumplimiento de los requisitos de farmacovigilancia nacionales e internacionales y Buena Práctica Clínica junto con entrenamiento para el personal investigador se proporcionará por separado para este protocolo.

5 Requisitos Generales

Este estudio usará los Criterios de Terminología Comunes para la Versión 3 de Sucesos Adversos para determinar la gravedad de la reacción para informar sucesos adversos.

10 Los requisitos y los procedimientos de información dependen de:

- si se sospecha que los agentes causan el suceso adverso,
- si se informó la posibilidad de tal suceso adverso en el protocolo, formulario de consentimiento, o y bibliografía del fabricante (suceso adverso esperado o inesperado),
- 15 • la gravedad o grado del suceso adverso.

Retiradas Debidas a Sucesos Adversos

20 Si a un paciente se retira el tratamiento debido a un suceso adverso (AE), el paciente será seguido hasta que se haya resuelto o estabilizado el AE. Dado que el punto final primario de este estudio es la supervivencia, el seguimiento del paciente continuará para el estado de supervivencia incluso si se retiró la terapia de ensayo.

La retirada del estudio, y la razón de la retirada, se debe documentar en el CRF.

25 Dado que el punto final primario de este estudio es la supervivencia, todos los pacientes clasificados de forma aleatoria se incluirán en el análisis del punto final primario. Se debería preguntar a los pacientes que deseen su retirada de cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio si consentirían permitir el seguimiento limitado al establecimiento de su estado de supervivencia. Si están de acuerdo, se debería completar un nuevo formulario de consentimiento para documentar este consentimiento y la retirada de cualquier otro procedimiento de estudio.

30 Embarazo

Se debería avisar a los pacientes que ellos o su pareja debería evitar el embarazo durante el estudio.

35 Los pacientes en edad fértil deberían tomar medidas contraceptivas tal como lo requiere el criterio de inclusión pertinente (tal como se indicaba anteriormente).

40 Si una paciente queda embarazada, debería informar inmediatamente el investigador, el cual debería documentar esto en la página de sucesos adversos del CRF. El Investigador debería proporcionar los consejos necesarios al paciente. El Investigador debería seguir el embarazo hasta su finalización. Aborto espontáneo o anomalía fetal o nacimiento anómalo se deberían informar como sucesos adversos graves, tal como se ha descrito anteriormente.

Gestión de Toxicidad

45 Se usarán Criterios de Terminología Común del NCI para la v3.0 de Sucesos Adversos (CTCAE) (véase el Apéndice A). La toxicidad se evaluará en cada visita del paciente.

Todos los sucesos tóxicos se deberían gestionar con cuidado de apoyo óptimo, incluyendo transferencia a la Unidad de Cuidados Intensivos si fuera necesario.

50 Gestión de Toxicidad de TroVax[®]/Placebo

No se permiten reducciones de las dosis de TroVax[®]/placebo.

55 Se puede usar paracetamol/acetaminofeno para gestionar la pirexia transitoria o incomodidad local después de la inyección si el paciente es incapaz de tolerar TroVax[®]/placebo en la dosis de protocolo. TroVax[®]/placebo se deberían interrumpir pero debería continuar con el seguimiento del paciente para datos de supervivencia.

Gestión de Asistencia Médica Convencional de la Toxicidad

60 La toxicidad asociada con terapia de asistencia médica convencional se debería gestionar de acuerdo con el Prospecto o Sumario de Características del Producto aprobados nacionalmente y aceptados en la práctica médica. La dosificación se puede reducir o retirar de acuerdo con el criterio del Investigador.

GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Visión de Conjunto del Diseño del Estudio

5 El DSMB será responsable de preparar las reglas formales de control para este estudio; una visión de conjunto general del programa de control se describe en esta sección del protocolo. Oxford BioMedica proporcionará directrices al DSMB, sin embargo, el Comité es un organismo independiente y se encargará de preparar las reglas de control y reglas de suspensión formales del estudio. Este estudio diseñado en paralelo contiene una serie de evaluaciones provisionales para distanasia, y para asegurar que los elementos de planificación relativos al desgaste y el punto final primario permanecen coherentes. La evaluación provisional inicial se producirá después de que se hayan clasificado de forma aleatoria 50 pacientes (25 pacientes por rama o ~7 % de la población objetivo) y seguido durante 8 semanas cuando se programa que se va a realizar toma de muestras de sangre para anticuerpos 5T4 después de la tercera dosis de TroVax®. El DSMB evaluará los perfiles de suceso adverso del grupo intra-tratamiento, tasas de desgaste, y respuesta al anticuerpo por. Las estimaciones del tamaño de la muestra para este estudio están en base a un año de supervivencia.

Estimaciones del Tamaño de la Muestra

20 Se prepararon estimaciones para detectar una diferencia absoluta de ~11 % de supervivencia a 1 año (proporciones de base: de un 50 % a un 61 %); las estimaciones se presentan a continuación en la Tabla 1.0.

Tabla 1: Estimaciones en Base a la Supervivencia Global

Potencia	Tamaño Total de la Muestra (N)	Sucesos Totales Requeridos	Alfa	Beta	Proporción de Superv. (S1)	Proporción de Superv. (S2)	Relación de Riesgos
0,80	691	309	0,05	0,2	0,500	0,605	0,725

25 Un tamaño total de la muestra de ~700 pacientes (divididos por igual entre los dos grupos), o 309 sucesos, consigue una potencia de un 80 % para detectar una tasa de riesgo de 0,725 cuando la proporción de supervivientes en cada grupo es de 0,500 y de 0,605 a un nivel de significancia de 0,05 usando un ensayo bilateral. Estas estimaciones representan el marco inicial para el control en base al log de la relación de riesgos a partir del modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox sin ajustar covariables.

30 Definiciones del Informe

Potencia es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa.

35 Sucesos son el número de muertes (por cualquier motivo) que se puede producir en cada grupo.

Alfa es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula real.

40 Beta es la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa.

S1 es la proporción de supervivencia en el grupo 1, S2 es la proporción de supervivencia en el grupo 2.

HR es la relación de riesgos. Se calcula usando $\text{Log}(S2)/\text{Log}(S1)$.

45 Este tamaño de muestra debería ser apropiado para detectar una diferencia mínima en la supervivencia media de ~11,3 semanas, en base a tiempos de supervivencia exponenciales (Tabla 2). Los detalles usados en la preparación de esta estimación se presentan a continuación.

Tabla 2: Comparación de la Supervivencia Media ($H_0: \theta_1 = \theta_2$. $H_a: \theta_1 \neq \theta_2$)

Potencia	N1	N2	Relación de Asignación	Alfa	Beta	Theta1	Theta 2	Theta1/ Theta2
0,80000	350	350	1,00000	0,05000	0,20000	48,0	59,3	0,80902

Definiciones del Informe

55 Potencia es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa.

N1 es el número de fallos necesarios en el Grupo 1, N2 es el número de fallos necesarios en el Grupo 2.

Alfa es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula real.

Beta es la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa.

Theta1 es la Vida Media en el Grupo 1, Theta2 es la Vida Media en el Grupo 2.

5 Poblaciones de Pacientes

La población con Intención de Tratar (ITT) incluir a todos los pacientes que se clasifican de forma aleatoria.

10 La población con Intención de Tratar Modificada (MITT) incluirá todos los pacientes que reciben tres o más inyecciones, o experimentan un suceso adverso atribuible de forma directa a la medicación del estudio dando como resultado interrupción, antes de la tercera inyección. Los pacientes que fracasan en recibir satisfactoria tres inyecciones por razones no asociadas directamente con la medicación del estudio no se incluirán en esta población.

15 La población Por Protocolo (PP) incluir solamente pacientes que satisficieron los criterios de inclusión y exclusión y se trataron de acuerdo con los requisitos del protocolo.

20 El análisis de eficacia primario se realizara usando la población ITT. Sin embargo, también se realizará un análisis exploratorio del parámetro de eficacia primaria usando la población MITT y la población PP. Todos los análisis de seguridad se realizarán usando la población con Intención de Tratar.

Control del Punto Final Primario

El DSMB puede recomendar la suspensión precoz del ensayo si se presenta con evidencia abrumadora de eficacia.

25 La evidencia se consideraría "abrumadora" si el valor de P unilateral a favor del tratamiento activo derivado del modelo de tiempo hasta la muerte de Riesgos Proporcionales de Cox es inferior a un 0,01 %. El DSMB también debe considerar clínicamente plausible el efecto global del tratamiento.

30 Los valores de P se ajustarán para mantener un valor de P unilateral global de un 2,5 % usando del enfoque de gasto de alfa de Lan y Demets (Lan KKG y DeMets DL (1983) Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 70: 659-663).

35 El DSMB revisará en cada encuentro número de pacientes perdidos durante el seguimiento. Si el número de pacientes perdidos durante el seguimiento es lo suficientemente elevado para comprometer los objetivos del estudio, el DSMB debe recomendar la finalización del estudio sobre la base de que no abordará su objetivo de forma eficaz o como alternativa redimensionamiento del estudio para permitir que el objetivo del estudio se dirija de forma apropiada.

40 El DSMB también puede recomendar la suspensión precoz del ensayo si se presenta con evidencia de distanasia. En cada análisis provisional, se calculará la potencial condicional. Si el DSMB considera, teniendo en cuenta todo el contexto clínico, la perspectiva de conseguir un resultado estadísticamente significativo dentro de un tamaño de muestra razonable que sea inaceptablemente bajo, entonces el DSMB puede recomendar la suspensión del ensayo.

45 La metodología para el redimensionamiento del estudio seguirá la de Li, Shih, Xie y Lu (Li G, Shih WJ, Xie T y Lu J (2002) A sample size adjustment procedure for clinical trials based on conditional power. Biostatistics 3: 277-287).

Análisis Estadísticos

50 A menos que se indique de otro modo, todos los ensayos estadísticos se realizarán usando ensayos de 2 lados en el nivel de significación de un 5 %. El punto de referencia se define como la última observación antes del inicio del tratamiento relacionado con el estudio. Los parámetros demográficos continuos, tales como la edad del paciente en el momento de la inscripción, se resumirán para la población ITT usando estadísticas descriptivas (N, media, mediana, desviación estándar, valor mínimo y máximo, y límites de confianza de 2 lados de un 95 %) y se compararán entre grupos usando un ensayo de t de 2 muestras. Los parámetros categóricos se resumirán como una proporción de la población ITT y se compararon usando un ensayo Exacto de Fisher de 2 colas. Los factores de riesgo comórbidos se resumirán para la población ITT por asignación de tratamiento y de acuerdo con el tipo de variable (categórica, continua) y se compararán entre grupos. Se prepararan estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la muerte en base a la población ITT. Las tasas de sucesos a los 12 y 24 meses se derivarán de las estimaciones de Kaplan-Meier. El número y la proporción de pacientes vivos después de cada ciclo de tratamiento se tabulará y se resumirá usando intervalos de confianza de un 95 %. Se prepararán tablas separadas que contienen recuentos de los pacientes, porcentajes e intervalos de confianza de un 95 % binomiales en base a factores de riesgo. No se atribuirán datos para pacientes que se retiraron prematuramente del estudio, o que tuvieron valores perdidos para parámetros específicos.

65 Se preparará análisis univariable para cada parámetro de laboratorio y se comparara entre grupos usando un ensayo de t de 2 muestras. La proporción de pacientes que se encontró que tenía valores anómalos considerados

clínicamente significativos se comparará entre grupos de tratamiento usando un ensayo Exacto de Fisher de 2 colas. Las tablas de desplazamiento de laboratorio que contienen recuentos y porcentajes de pacientes se prepararán mediante asignación de tratamiento, parámetro de laboratorio, y tiempo.

5 Demografía

Los datos demográficos de los pacientes se resumirán por tipo de variable; datos categóricos mediante recuentos y porcentajes y variable continua con medias, desviaciones estándar, medianas, mínimos, máximos y números de pacientes.

10

Análisis de Eficacia de Datos

Las covariables estándar para los análisis de eficacia son:

15 Región geográfica (tres grupos: Estados Unidos, Unión Europea, Europa del Este excluyendo la Unión Europea)
 Primera línea de cuidado convencional (tres grupos: IL-2, interferón- α , sunitinib)
 Índice de pronóstico (puntuación de Motzer). (La puntuación de Motzer clasificados pacientes en tres grupos de pronóstico: "favorable", "intermedio" y "malo" en base a un algoritmo que considera estado de rendimiento de tratamiento previo, LDH, hemoglobina, y calcio en suero corregido. Los criterios de inclusión y exclusión excluyen la inscripción del grupo de pronóstico "malo". Todos los pacientes idóneos se cubrirán en los dos grupos restantes).

20

Primario

25 El punto final primario es el tiempo hasta la muerte. El tiempo hasta la muerte se analizará en la población ITT usando un modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox con términos para tratamiento y las covariables de eficacia estándar.

30

Secundario

Los puntos finales de eficacia secundaria se analizarán siguiendo los procedimientos estadísticos que se presentan a continuación.

35

Punto final: La proporción de pacientes con supervivencia libre de evolución a las 26 semanas (+/- 1 semana) en base a datos radiológicos en la población ITT.

40

La proporción de pacientes con supervivencia libre de evolución a las 26 semanas (+/- 1 semana) con respecto al punto de referencia se analizará usando un modelo de regresión logística con términos para tratamiento y las covariables de eficacia estándar. Los datos se analizarán y se adjudicarán usando la población ITT (revisión ciega por pares).

Punto final: Tasas de respuesta tumoral en base a RECIST de acuerdo con la interpretación informada del investigador de los sucesos radiológicos observados en la población ITT.

45

Se comparará tanto la tasa como la duración de la respuesta tumoral entre grupos de tratamiento. Las tasas de respuesta se compararán entre grupos de tratamiento y se analizarán usando un modelo de regresión logística con términos para tratamiento y las covariables de eficacia estándar. La duración de la respuesta se analizará usando un modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox con términos para tratamiento y las covariables de eficacia estándar.

50

Punto final: La relación de tasa de sucesos de supervivencia en la rama de TroVax[®] frente a la rama de placebo en la población MITT, en base al log de la relación de riesgos.

55

El tiempo hasta la muerte se analizará usando un modelo de regresión de Riesgos Proporcionales de Cox con términos para tratamiento y las covariables de eficacia estándar. Las curvas de supervivencia para la proporción de pacientes restantes líderes de sucesos se estimarán usando el método de Kaplan-Meier.

60

Punto final: Niveles de anticuerpos en suero anti-5T4 (las medidas adicionales de respuesta inmunitaria que incluyen medidas específicas de respuesta celular se investigarán en algunos centros).

La respuesta al anticuerpo cualitativa para 5T4 dentro del grupo de tratamiento activo se analizará como un efecto principal usando un modelo de regresión logística con términos para las covariables de eficacia estándar.

65

El análisis de los parámetros de Calidad de Vida se analiza en la Sección 12.8.

Análisis de Datos de Sucesos Adversos

5 La seguridad se evaluará usando la población con Intención de Tratar. Los sucesos adversos se codificarán usando la clasificación MedDRA para dar un término preferente y una clase de órgano para cada suceso. Se presentarán proporciones de pacientes con sucesos adversos. Se presentarán tablas de sucesos adversos mediante clase de órgano y también mediante clase de órgano y término preferente. Estas tablas también incluirán totales globales para sucesos adversos dentro de cada sistema corporal y clase de órgano. Se tabulará el número de pacientes con suceso en cada clasificación de gravedad y relación con el tratamiento dentro de cada grupo de tratamiento. Los sucesos adversos graves y los sucesos adversos que conducen a retirada se enumerarán de forma separada.

10 Los sucesos que emergen y no emergen del tratamiento se presentarán por separado. Los sucesos adversos que emergen del tratamiento se definen como sucesos adversos que tuvieron un día de comienzo en o después del día de la primera dosis de la medicación del estudio. Se considerará que los sucesos adversos a los que les faltan fechas de comienzo emergen del tratamiento.

15 Los sucesos adversos se enumerarán por paciente dentro de grupos que muestran el tiempo del comienzo, periodo del suceso, gravedad, relación con la enfermedad y resultado.

20 Parámetros de QOL

Los resultados del cuestionario de QOL (EuroQoL y QLQ30) se presentarán para las poblaciones ITT y Por Protocolo. Los resultados del cuestionario de QOL se analizarán usando un enfoque de formación de modelos lineales generalizados en base a pacientes en tratamiento con probabilidad máxima, como un efecto aleatorio en el modelo. Los términos se incluirán para las covariables de eficacia estándar.

25 Medicación Simultánea

La medicación simultánea se enumerará por paciente, asignación del tratamiento, y visita de estudio.

30 Signos Vitales

35 Los signos vitales a tomar durante todo el transcurso del estudio incluyen presiones sanguíneas sistólica y diastólica (mm de Hg), frecuencia cardíaca (bpm), temperatura corporal (°C/°F), y peso (kg). Los signos vitales se resumirán usando estadísticas univariadas (N, media aritmética, desviación estándar, media, y rango) para cada evaluación clínica y se presentarán para la población base de pacientes que tienen datos en la visita del punto de referencia inicial y al menos una de las visitas de seguimiento específicas. Además de las estadísticas univariadas, los cambios a partir del punto de referencia para cada visita de evaluación del seguimiento se analizarán usando un ensayo de t de diferencia por pares del cambio medio dentro del grupo a partir del punto de referencia. Además, también se informará de límites para el intervalo de confianza de un 95 % para el cambio medio a partir del punto de referencia.

40 Las tasas de incidencia de cambios de signos vitales clínicamente notables, incluyendo los criterios para clínicamente notables, se resumirán ni se presentarán en un Listado de Datos de Pacientes. Signos vitales y anomalías en el peso corporal de significancia clínica potencial se definirán como sigue a continuación:

- 45 -- Cambio en la presión sanguínea sistólica ≥ 20 mm de Hg y un valor de presión sanguínea sistólica que era ≥ 180 o ≤ 90 mm de Hg
- Cambio en la presión sanguínea diastólica ≥ 15 mm de Hg y un valor de presión sanguínea diastólica que era ≥ 105 o ≤ 50 mm de Hg
- 50 -- Cambio en el pulso de ≥ 15 bpm y un valor del pulso que era ≥ 120 o ≤ 50 bpm
- Cambio de la temperatura ≥ 1 °C/2 °F y un valor de temperatura que era ≥ 38 °C/101 °F
- Disminución del peso corporal ≥ 5 %
- Se marcarán los signos vitales anómalos clínicamente significativos y se presentarán usando recuentos mediante visita de estudio.

55 Se proporcionará un listado adicional para los pacientes que tengan anomalías de signos vitales clínicamente significativas.

60 Otros Parámetros de Seguridad

Todos los demás parámetros de seguridad se enumerarán por paciente, asignación de tratamiento, y periodo de tratamiento del estudio.

Parámetros de Laboratorio

5 Hematología, bioquímica y otros datos de laboratorio se enumerarán en cada punto temporal por grupo de tratamiento y, para valores apropiados, se marcarán usando los intervalos de laboratorio firmados como intervalo normal de laboratorio Elevado/Bajo/Dentro (H, L).

También se enumerarán los cambios a partir del punto de referencia y se marcarán los cambios anómalos a partir del punto de referencia.

10 Se proporcionará un listado adicional para los pacientes que tengan valores de laboratorio que son anómalos y que se considera que son clínicamente significativos.

Retiradas

15 Se tabulará el número (%) de pacientes que se retiraron del estudio del tiempo, junto con sus razones para la retirada.

Muertes

20 Se enumerarán todas las muertes que se produzcan durante el período de tratamiento del estudio y su periodo de seguimiento.

Determinación de la Comparabilidad del Grupo de Tratamiento

25 La demografía del paciente e historias de enfermedad se resumirán para cada grupo de tratamiento y se compararán entre grupos de tratamiento.

Asignación del Tratamiento

30 Los pacientes se clasificarán de forma aleatoria usando un esquema de clasificación aleatoria central estratificado. Dada la inscripción objetivo inicial y el número propuesto de sitios clínicos, el intento para equilibrar la inscripción en una base intra-centros no se consideró factible usando un esquema de clasificación aleatoria determinista. Por ejemplo, si se fueran a clasificar aleatoriamente los pacientes intra-centros usando bloques clasificados de forma aleatoria de 4, y un 50 % de los sitios fracasará en un cubrir un bloque completo, se desarrollaría un desequilibrio de inscripción entre los 2 grupos dando como resultado una pérdida de potencia estadística. Para eliminar este desequilibrio potencial, se usará un esquema de clasificación de forma aleatoria central, equilibrando en bloques de 4 dentro de áreas geográficas (normalmente países) que implican múltiples sitios.

Estratificación

40 Los pacientes estratificaron mediante asistencia médica convencional seleccionada, indicador de pronóstico (puntuación de Motzer), área geográfica, la institución. La estratificación se realizará por IVRS.

Ejemplo 2: Análisis de Datos del Estudio

45 Antecedentes

50 Tras el final anunciado del ensayo clínico en fase III de TRIST, los datos de respuesta inmunológicos y clínicos no se cegaron. Se realizó un análisis exploratorio con el objetivo principal de identificar correlaciones potenciales entre parámetros de respuesta inmunológica y aumento de la supervivencia del paciente.

Metodología

55 TRIST es un estudio internacional en Fase III que investiga el beneficio de supervivencia potencial de la adición de una vacuna para el cáncer, TroVax[®], a tratamientos de asistencia médica convencional para pacientes con cáncer de células renales. Se han realizado análisis inmunológicos en pacientes como parte del protocolo clínico de TRIST que comprenden un análisis de respuestas a anticuerpo frente al antígeno tumoral 5T4 y el vector viral MVA. Estos se cuantificaron en 3 puntos temporales:

- 60
1. Punto de referencia (vacunación previa de TroVax[®]/placebo).
 2. Semana 7 (después de 3 vacunaciones de TroVax[®]/placebo)
 3. Semana 10 (después de 4 vacunaciones de TroVax[®]/placebo)

65 Los análisis que se resumen a continuación se han centrados solamente en las respuestas inmunes detectadas en pacientes que se sabía que habían recibido TroVax[®]. La magnitud de la respuesta al anticuerpo específico para 5T4 o específico para MVA sea analizado por separado en la semana 7 y la semana 10 (después de la 3^a y 4^a

vacunación de TroVax[®] respectivamente) y un valor medio calculado para todo el grupo de pacientes (*es decir*, respuesta media al anticuerpo 5T4 en la semana 7 para pacientes tratados con TroVax[®], respuesta media al anticuerpo MVA en la semana 7 para pacientes tratados con TroVax[®], etc). A continuación, cada paciente se clasificó en categoría "por encima de la media" o "por debajo de la media". La supervivencia de los pacientes en cada categoría de respuesta al anticuerpo se comparó con las curvas de representación de Kaplan-Meier.

Resultados

Inicialmente, respuestas a anticuerpo para el antígeno 5T4 o MVA (MVA entero, irradiado) mediante ELISA. La Figura 1 ilustra categorías de respuesta a anticuerpo "por encima de la media" y "por debajo de la media" para 5T4 (Fig. 1 a) y MVA (Fig. 1 b) en la semana 7 en pacientes de TRIST tratados con TroVax[®].

Los datos que se resumen en la Fig. 1 sugieren que los pacientes con respuestas al anticuerpo 5T4 más elevadas (por encima de la media) en la semana 7 sobreviven durante un período más largo que los que tienen niveles de anticuerpo 5T4 por debajo de la media. A la inversa, los pacientes con niveles de anticuerpo MVA por encima de la media parece que se encuentran peor que en los que tienen respuestas al anticuerpo MVA más débiles (por debajo de la media).

Después de esta observación, se examinó una combinación de respuestas a anticuerpo 5T4 y MVA y los pacientes se clasificaron en 4 categorías. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3:

Categoría de Respuesta al Anticuerpo	Nomenclatura Usada		Anticuerpo 5T4		Respuesta al Anticuerpo MVA	
	5T4	MVA	Por encima de la Media	Por debajo de la Media	Por encima de la Media	Por debajo de la Media
	Por encima	Por encima	✓		✓	
	Por encima	Por debajo	✓			✓
	Por debajo	Por encima		✓	✓	
	Por debajo	Por debajo		✓		✓

Con fines ilustrativos, los siguientes resultados detallan respuestas al anticuerpo 5T4 y MVA en la semana 7 (se han realizado análisis similares en la semana 10 y muestran un patrón similar). La Fig. 2 representa la supervivencia de pacientes de TRIST que se han clasificado por sus respuestas al anticuerpo 5T4 y MVA en la semana 7. La Tabla 4 presume lo específico de los cuatro grupos analizados en la Fig. 2.

Tabla 4:

Grupo	Por encima > 5T4 Media > MVA Media	Por encima > 5T4 Media < MVA Media	Por debajo < 5T4 Media > MVA Media	Por debajo < 5T4 Media <MVA Media
Tamaño de la Muestra	85	56	53	89
OS Media (Días)	337	No Alcanzada	381	456
Clasificación Log	0,008			

Conclusiones

Estos datos sugieren que existe un riesgo-beneficio diferencial para la supervivencia del paciente que depende de las magnitudes relativas de respuestas a anticuerpo específico de antígeno tumoral (5T4) y específico de vector (MVA). Dentro de esta población base de pacientes, una respuesta a anticuerpo específico de 5T4 "relativamente" elevada en presencia de una respuesta específica de MVA "relativamente" débil parece que es favorable para la prolongación de la supervivencia. Estos datos se pueden usar para planificar estrategias de tratamiento para maximizar la ventaja de supervivencia de inmunoterapias dirigidas a 5T4.

Tales estrategias pueden comprender:

- Uso de enfoques primordiales de estimulación para minimizar las respuestas a vector viral a la vez que se centra en la estimulación del antígeno diana por ejemplo, usando combinaciones de vectores, componentes de proteína 5T4.

- Estrategias de tolerancia de MVA
- Identificación de características del paciente que podrían predecir este tipo de respuesta a través de evaluación del estado del punto de referencia
- Alteración del nivel de dosis, programa, frecuencia

Ejemplo 3: Análisis Adicional de Respuesta inmunitaria a 5T4

Se analizaron datos del estudio TRIST para determinar si la respuesta inmunitaria a 5T4 significativa en sujetos tratados se correlacionaba con la supervivencia del paciente. Se determinó el aumento de la respuesta del anticuerpo 5T4 (título) con respecto al punto de referencia a las 10 semanas (es decir, después de la 4ª inyección de 5T4 de MVA, TroVax®). De 50 pacientes analizados con un aumento superior a 4 veces de los niveles de anticuerpo 5T4, 39 estaban en el grupo de IFN, 9 eran pacientes de IL-2 y 2 eran pacientes de Sutent® (malato de sunitinib). Se representó la supervivencia de los pacientes que demuestran un aumento de 4 veces o superior (por encima del punto de referencia) en los niveles de anticuerpo 5T4 y se comparó con la supervivencia de todos los pacientes que recibían placebo (Fig. 3). Los resultados del análisis muestran que los pacientes con niveles de anticuerpo 5T4 elevados (superiores a 4 veces) presentaban una tasa de supervivencia significativamente elevada con respecto a los pacientes del grupo de tratamiento con placebo.

Se realizó análisis adicional de supervivencia del paciente por comparación de los 50 pacientes con un aumento de 4 veces de los niveles de anticuerpo 5T4 con un número igual de pacientes del grupo de placebo. Los 50 pacientes seleccionados del grupo de placebo eran los que demostraron el mayor índice de aumento en anticuerpo 5T4 en la semana 10. Los resultados de este análisis se muestran en la Fig. 4. Se demostró un aumento significativo de la tasa de supervivencia para pacientes con un aumento de 4 veces en los niveles de anticuerpo 5T4 con respecto al grupo de placebo.

Ejemplo 4. Análisis de Ensayo Cruzado de Datos Inmunológicos y Clínicos de cuatro Ensayos en Fase I y II de MVA-5T4 en Pacientes con Cáncer Colorrectal

MVA-5T4 se ha sometido a ensayo en un ensayo clínico en Fase I/II y en tres ensayos clínicos en Fase II en pacientes con cáncer colorrectal, tal como se describe en el presente documento. Los pacientes con cáncer colorrectal (CRC) histológicamente demostrado se reclutaron para 4 ensayos independientes en los que estaba programada la administración de 3 a 6 vacunaciones de MVA-5T4 como una monoterapia, como adyuvante/neo-ayudante para cirugía para metástasis de hígado resecales y junto con el tratamiento con FOLFIRI o FOLFOX. Se controlaron respuestas a anticuerpo específicas para 5T4 y MVA con ELISA. Se recopilaron datos de supervivencia de cada centro hospitalario. Los datos de inmunología y supervivencia se analizaron usando regresión de riesgos proporcionales y ajustando por edad y género.

Todos los ensayos demostraron que MVA-5T4 era bien tolerado con los administraba solo (1 ensayo), como adyuvante/neo-adyuvante para cirugía (1 ensayo) o en combinación con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI; 2 ensayos).

Los datos acumulados para los cuatro ensayos en Fase I y II (véase Harrop *et al.* (2006) *Clinical Cancer Research* 12 (11): 3416-3424; Harrop *et al.* (2008) *Cancer Immunol. Immunother.* 57 (7): 977-986; Harrop *et al.* (2007) *Clinical Cancer Research* 13 (15): 4487-4494; Elkord *et al.* (2008) *J. Immunother.* 31: 820-829) de MVA-5T4 (TroVax®) en pacientes con cáncer colorrectal se cotejaron para determinar la incidencia de respuestas inmunes a través de ensayos y para buscar asociaciones con aumento de supervivencia. Las respuestas celulares y humorales se controlaron frente al antígeno tumoral 5T4 y al vector viral MVA.

Se extrajeron muestras de sangre para control inmunológico 1 o 2 semanas después de cada vacunación, con el número máximo de vacunaciones administradas por ensayo variando de 5 a 6. El análisis de respuestas inmunológicas y clínicas en una base por ensayo demostró correlación estadísticamente significativas entre respuestas inmunes específicas para 5T4 (pero no para MVA) y beneficio clínico en 3 de los 4 ensayos clínicos.

Se analizaron los datos de respuestas a anticuerpo específicas para 5T4 y MVA y los datos de supervivencia a partir de 73 pacientes con cáncer colorrectal (días en la Tabla 5, a continuación).

CARACTERÍSTICAS	Ensayo				Todos Colorrectal
	F I/II	FOLFIRI	FOLFOX	Adyuvante	
Número de pacientes	22	19	17	20	73*
Edad (Media)	63	63	59	67	63
Masculino	17	13	11	14	50
Femenino	5	6	6	6	23
Media de Vacunaciones (Intervalo)	4 (3-5)	6 (1-6)	6 (1-6)	5 (2-6)	5 (1-6)
Número de Vacunaciones (Total)	71	86	80	96	333

Tabla 5

- 5 Para realizar análisis de ensayo cruzado de la seroconversión acumulativa de 5T4 después de la vacunación con MVA-5T4, se evaluaron respuestas al anticuerpo 5T4 en 59 pacientes inmunológicamente evaluables (F I/II (17 pacientes); FOLFIRI (12 pacientes); FOLFOX (11 pacientes); Adyuvante (19 pacientes)) después de la vacunación con MVA-5T4. La tasa de seroconversión acumulativa de 5T4 se evaluó calculando el porcentaje de pacientes que habían aumentado una respuesta al anticuerpo 5T4 positiva después de cada vacunación (Figura 5A).
- 10 Los resultados mostraban que un 5 % de los pacientes presentaban respuestas detectables al anticuerpo 5T4 (nivel bajo) presentes en el punto de referencia, aunque la mayoría de los pacientes estaban seroconvertidos después de las 2 vacunaciones con MVA-5T4. En total, un 88 % de los pacientes tratados con MVA-5T4 incrementaron las respuestas al anticuerpo específicas para 5T4.
- 15 A continuación, se realizó un análisis de ensayo cruzado de títulos de anticuerpo 5T4 en pacientes con cáncer colorrectal. Aquí, los títulos del anticuerpo 5T4 se evaluaron en 59 pacientes inmunológicamente evaluables (véase anteriormente) en el punto de referencia (vacunación previa) y 1-2 semanas después de la vacunación con MVA-5T4 (hasta un máximo de 6 vacunaciones).
- 20 Las asociaciones se realizan entre la magnitud de la respuesta al anticuerpo en puntos temporales individuales, después de la segunda o tercera inyección. Como éste era un análisis de ensayo cruzado, el momento oportuno de las inyecciones y el control después de la inyección difería. La segunda y la tercera inyecciones se produjeron en los siguientes puntos temporales:
- 25
- F I/II (Harrop *et al.* (2006) *Clinical Cancer Research* 12 (11): 3416-3424): semana 4 y semana 8 con control de las respuestas al anticuerpo en las semanas 6 y 10.
 - FOLFIRI y FOLFOX (Harrop *et al.* (2008) *Cancer Immunol. Immunother.* 57 (7):9 77-986 y Harrop *et al.* (2007) *Clinical Cancer Research* 13 (15): 4487-4494, respectivamente): inyecciones en las semanas 2 y 11 con control de anticuerpo en las semanas 4 y 13.
 - Adyuvante (Elkord *et al.* (2008) *J. Immunother.* 31: 820-829): inyecciones en las semanas 2 y 8 con control de anticuerpo en las semanas 4 y 10.
- 30
- 35 La Figura 5B representa el título medio del anticuerpo 5T4 después de la vacunación con MVA-5T4. Los resultados mostraban que los títulos medios de anticuerpo 5T4 presentaban máximos después de 2-3 vacunaciones con MVA-5T4.
- 40 Se realizaron análisis para investigar si las respuestas al anticuerpo inducidas por MVA-5T4 estaban asociadas con el aumento de la supervivencia.
- Se ajustó un modelo de riesgo proporcional de Cox separado para cada una de las vacunaciones con variables explicativas de i) el log del título de anticuerpo en la vacunación apropiada, ii) edad y iii) género. Se presentan representaciones de Kaplan-Meier para pacientes que aumentaron las respuestas al anticuerpo específicas para MVA o 5T4 por encima o por debajo de la media junto con valores de p asociados (ensayo de Wald). Los resultados (Figura 6) indicaban que a través de 4 ensayos en pacientes con CRC, los modelos de riesgos proporcionales de Cox que se ajustaron para edad y sexo mostraban que una duplicación en el título del anticuerpo 5T4 en la inyección 2 estaba asociada con una reducción de un 14 % en el riesgo de muerte relativo ($P < 1 \%$), y en la inyección 3 estaba asociado con una reducción de un 13 % reducción en el riesgo de muerte relativo ($P = 1 \%$) a través de la duración de los periodos de control para los ensayos individuales.
- 45
- 50

Además, las respuestas al anticuerpo 5T4, pero no a MVA, están asociadas con el aumento de la supervivencia del paciente a través de los cuatro ensayos de CRC. Además, para cada duplicación en la respuesta al anticuerpo 5T4 después de la 2ª vacunación de MVA-5T4, se detectó una reducción del riesgo relativo de un 14 %. Se detectó una asociación entre la magnitud de la respuesta al anticuerpo 5T4 y aumento de la supervivencia del paciente tan pronto como después de la 2ª vacunación.

Ejemplo 5. Análisis de Ensayo Cruzado de Datos Inmunológicos y Clínicos Resultantes de Ensayos en Fase I y II de MVA-5T4 (TroVax®) en Pacientes con Cáncer Colorrectal, Renal y de Próstata

MVA-5T4 se ha sometido ensayo en dos ensayos clínicos en fase I/II y siete ensayos clínicos en fase II en pacientes con cáncer colorrectal (4 ensayos), renal (4 ensayos) y de próstata (1 ensayo), tal como se describe en el presente documento. Véase también (Harrop *et al.* (2006) *Clinical Cancer Research* 12 (11): 3416:3424; Harrop *et al.* (2007) *Clinical Cancer Research* 13 (15): 4487-4494; Elkord *et al.* (2008) *J. Immunother.* 31: 820-829; Amato *et al.* (2008) *J. Immunother.* 31: 577-585; Amato *et al.* (2008) *Clinical Cancer Research* 14 (22): 7504-7510). Todos los ensayos demostraron que MVA-5T4 era bien tolerado con los administraba solo (2 ensayos) o en combinación con citoquinas (5 ensayos) o quimioterapias (2 ensayos). En la mayoría de los pacientes se indujeron respuestas al anticuerpo y/o celulares específicas para 5T4 y estas respuestas estaban asociadas con beneficio clínico en cada uno de 6 ensayos. Se recopilaron datos de los nueve ensayos de TroVax® y se investigó la incidencia y la cinética de las respuestas inmunes a través de ensayos y se indicaron las asociaciones con aumento de la supervivencia.

Las respuestas al anticuerpo específicas para el antígeno tumoral 5T4 y el vector viral MVA se controlaron por ELISA. Se recopilaron datos de supervivencia en cada centro hospitalario. Se analizaron datos inmunológicos y de supervivencia usando regresión de riesgos ajustando por edad y género.

Se extrajeron muestras de sangre para control inmunológico 1 o 2 semanas después de cada vacunación. El número máximo de vacunaciones administradas por ensayo variaba de 5 a 12. Las respuestas a anticuerpo específico para 5T4 y MVA y los datos de supervivencia se analizaron a partir de 189 pacientes con cáncer colorrectal, renal y de próstata, tal como se describe en la Tabla 6 que sigue a continuación.

Tabla 6

CARACTERÍSTICAS	INDICACIÓN DE CÁNCER			TOTAL
	Colorrectal	Renal	Próstata	
Número de pacientes	73	89	27	189
Edad (Media)	73	57	70	62
Masculino	50	63	27	140 (74 %)
Femenino	23	25	0	49 (26 %)
Número de Vacunaciones (Media)	5	4	6	5
Número de Vacunaciones (Total)	333	476	161	970

Las respuestas al Anticuerpo 5T4 se evaluaron en 180 pacientes que proporcionaron muestras de sangre en el punto de referencia y al menos una muestra de sangre después de la vacunación de TroVax®. La tasa de seroconversión acumulativa de 5T4 se evaluó calculando el porcentaje de pacientes que habían aumentado una respuesta al anticuerpo 5T4 positiva inmediatamente (1-2 semanas) después de una hasta un máximo de doce vacunaciones (Figura 7A).

Los resultados mostraban que un 10 % de los pacientes presentaban respuestas al anticuerpo 5T4 detectables (nivel bajo) presentes en el punto de referencia, y también que la mayoría de los pacientes estaban seroconvertidos después de 2 vacunaciones con TroVax® (Figura 7A). En total, un 88 % de los pacientes tratados con TroVax® (solo o en combinación con quimioterapias o terapias con citoquinas) aumentaron una respuesta al anticuerpo específica para 5T4.

También se evaluaron títulos del anticuerpo 5T4 en pacientes con cáncer colorrectal (4 ensayos; n = 73 pts), renal (4 ensayos; n = 81 pts) y próstata (1 ensayo; n = 26 pts) en el punto de referencia (vacunación previa) y 1-2 semanas después de la vacunación con TroVax® (hasta un máximo de 6).

La Figura 7B representa el título medio de anticuerpo 5T4 después de la vacunación con TroVax® en pacientes con cáncer colorrectal, renal o de próstata. Los resultados mostraban que la cinética del título medio de anticuerpo 5T4 después de la vacunación con TroVax® era similar a través de las indicaciones para el cáncer a pesar de diferencias en comedificaciones, régimen de vacunación y características de la enfermedad. Los títulos medios de anticuerpo 5T4 presentaban máximos después de 2-3 vacunaciones con TroVax®.

Después de la finalización de los ensayos, se comparó supervivencia de los pacientes que aumentaban las respuestas al anticuerpo específicas para MVA o 5T4 por encima de la media o por debajo de la media usando el ensayo de clasificación logarítmica.

5 Los resultados mostraban que a través de los 9 ensayos, un modelo de riesgos proporcional de Cox demostraba que una duplicación en el índice de aumento del título de anticuerpo 5T4 (inyecciones 1 a 3 con respecto al punto de referencia) estaba asociada con una reducción de un 16,3 % del riesgo de muerte relativos durante el transcurso de los ensayos, ajustado por edad y género y estratificado por indicación ($P < 0,2$ %). A través de 4 Ensayos en
10 Pacientes de CRC, un modelo de riesgos proporcionales de Cox mostraba que una duplicación en la media geométrica del título del anticuerpo 5T4 (inyecciones 1 a 3) estaba asociada con una reducción de un 19,9 % del riesgo de muerte relativo durante el transcurso de los ensayos, ajustado por edad y género ($P < 1$ %).

15 Los estudios que se describen en el Ejemplo 5 muestran que TroVax[®] induce respuestas al anticuerpo específicas para 5T4 en > 80 % de pacientes con cáncer colorrectal, renal o de próstata cuando se administra solo o en combinación con quimioterapia o terapia con citoquinas. Además, la cinética de la magnitud de las respuestas al anticuerpo 5T4 es similar a través de las indicaciones a pesar de las diferencias en co-meds, régimen de vacunación y características de la enfermedad. Se mostró que la magnitud de la respuesta al anticuerpo 5T4 (pero no a MVA) estaba asociada con el aumento de la supervivencia del paciente. Además, para cada duplicación de la respuesta al
20 anticuerpo, se detectó una reducción del riesgo de muerte relativa de un 16 % a través de los 9 ensayos y de un 19 % a través de los 4 estudios colorrectales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para controlar la eficacia de una inmunoterapia en un sujeto mamífero que tiene un cáncer que expresa el antígeno 5T4, en el que al sujeto se le ha administrado una inmunoterapia, en el que la inmunoterapia comprende un vector viral de vaccinia Ankara modificado (MVA) que contiene un polinucleótido que codifica 5T4, en el que el vector viral es capaz de transducir células en el sujeto mamífero para hacer que las células expresen 5T4; comprendiendo el método:
- 10 (a) medir, a partir de una muestra biológica aislada del sujeto, una respuesta inmunitaria del sujeto a 5T4 y comparar la respuesta inmunitaria del sujeto con 5T4 con una medida promedio o media de la respuesta inmunitaria a 5T4 calculada a partir de una pluralidad de sujetos mamíferos a los que se ha administrado la inmunoterapia;
- 15 (b) medir, a partir de una muestra biológica aislada del sujeto, una respuesta inmunitaria del sujeto al vector viral y comparar la respuesta inmunitaria del sujeto al vector viral con una medida promedio o media de la respuesta inmunitaria al vector viral calculada a partir de una pluralidad de sujetos mamíferos a los que se ha administrado la inmunoterapia;
- 20 (c) determinar la eficacia en base a las comparaciones de (a) y (b), en la que una respuesta inmunitaria elevada a 5T4 y una respuesta inmunitaria reducida al vector viral son indicativas de una inmunoterapia eficaz en la que una medida para el sujeto mamífero anterior sobre la referencia por encima de la medida de referencia se puntúa como elevada, y una medida por debajo de la medida de referencia se puntúa como reducida.
- 25 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer renal.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer colorrectal.
4. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el sujeto mamífero es un ser humano.

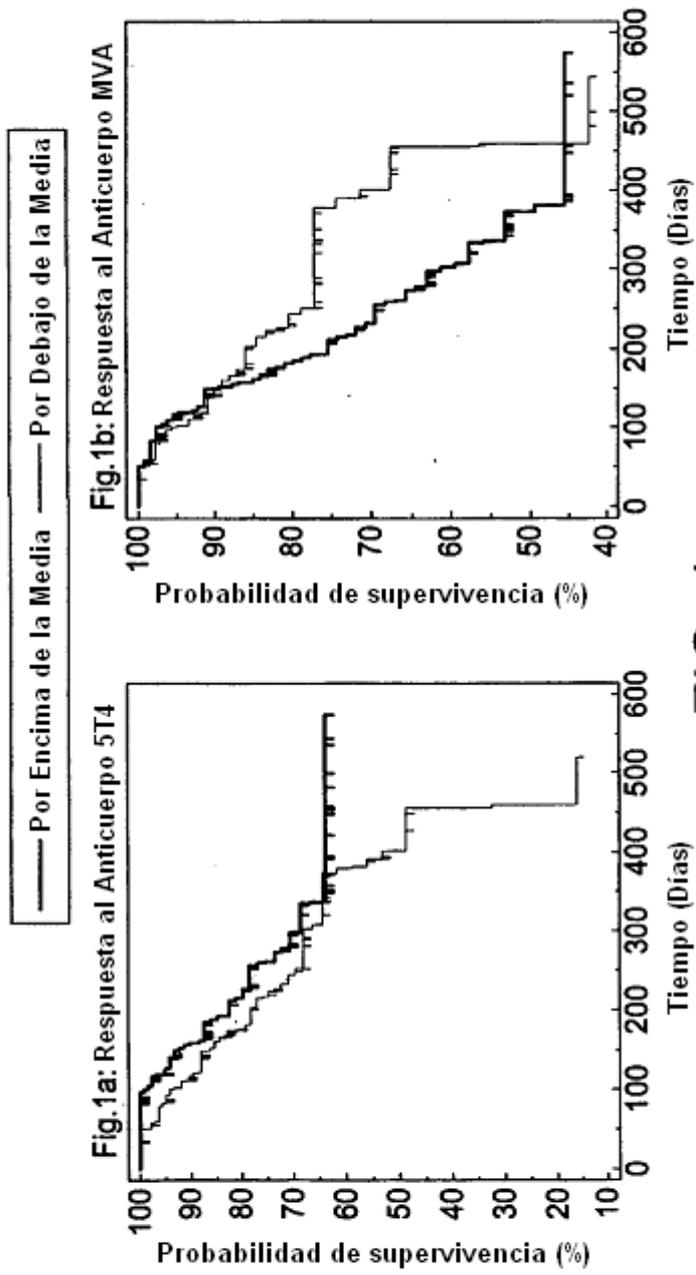


FIG. 1

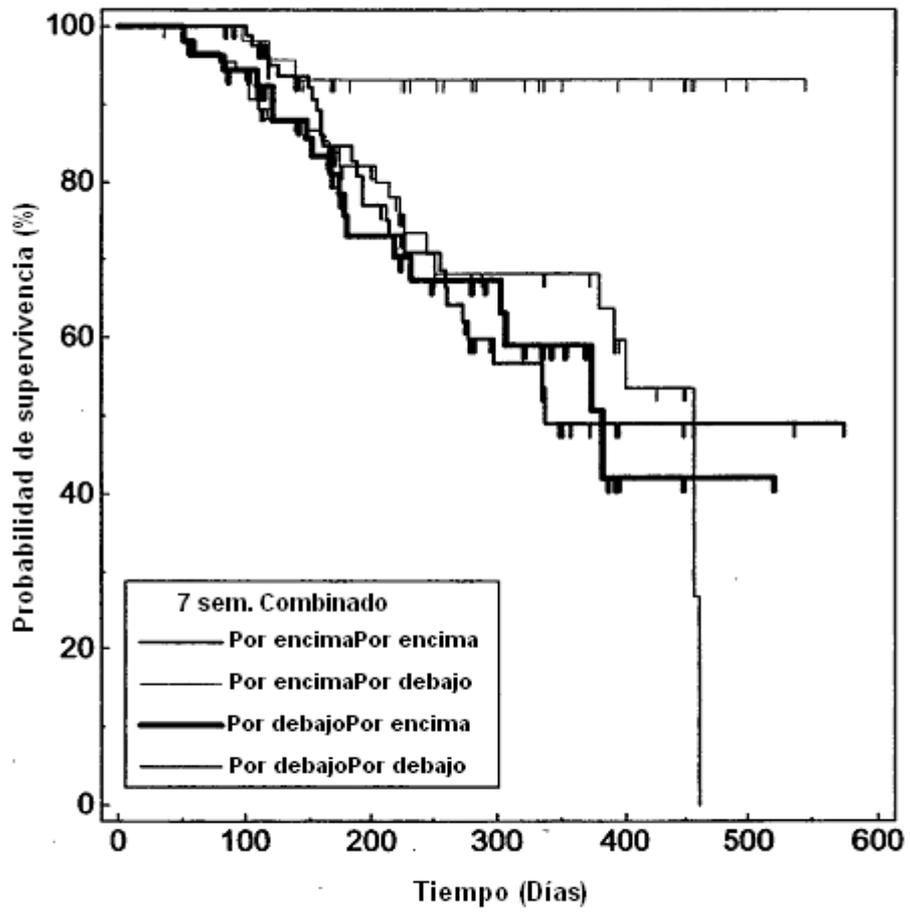


FIG. 2

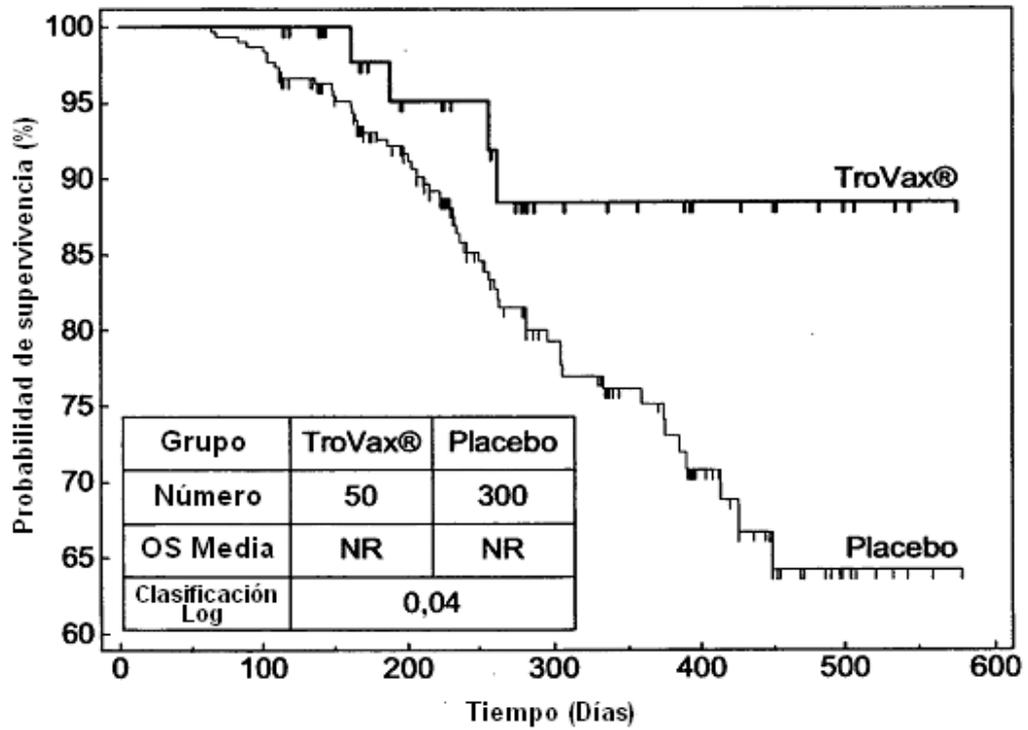


FIG. 3

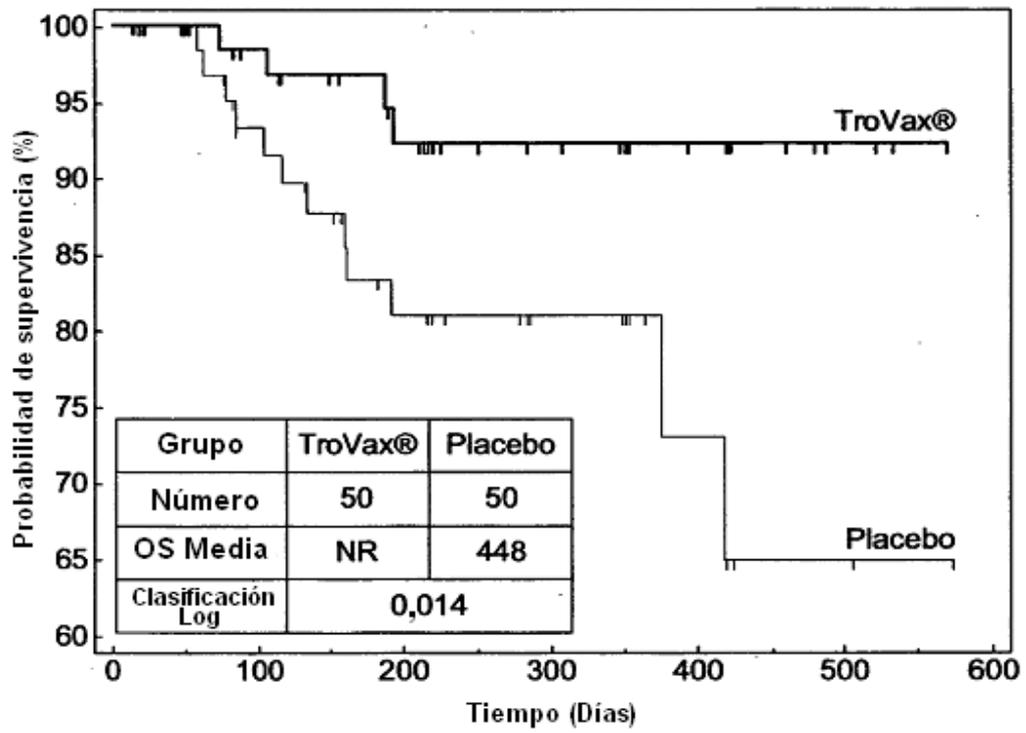


FIG. 4

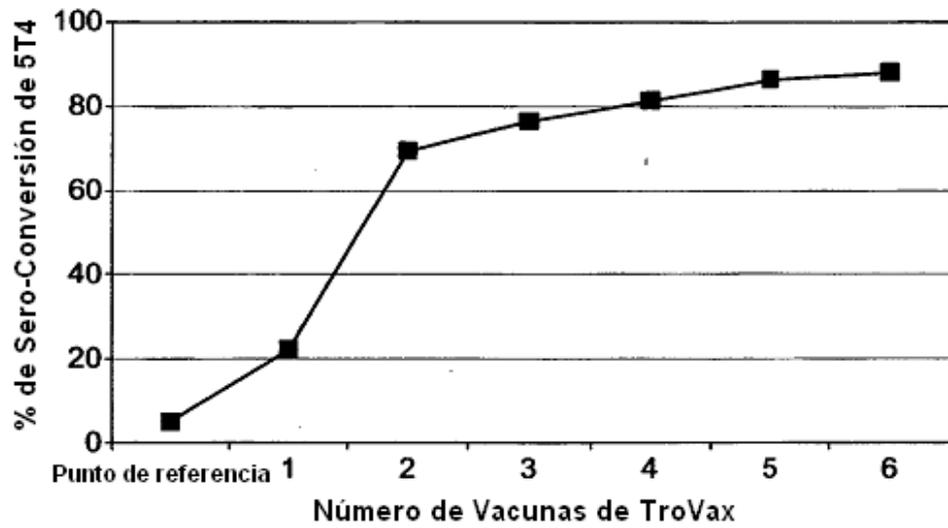


FIG. 5A

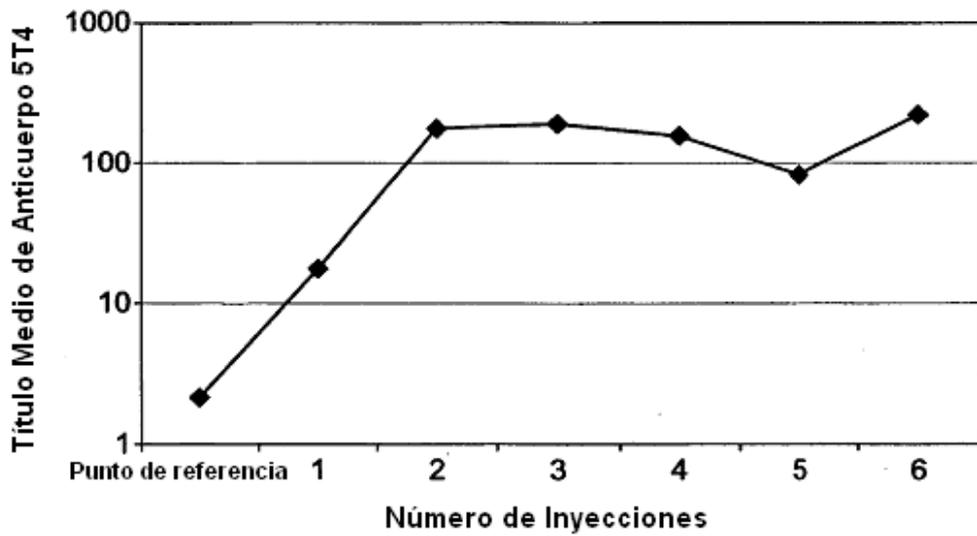


FIG. 5B

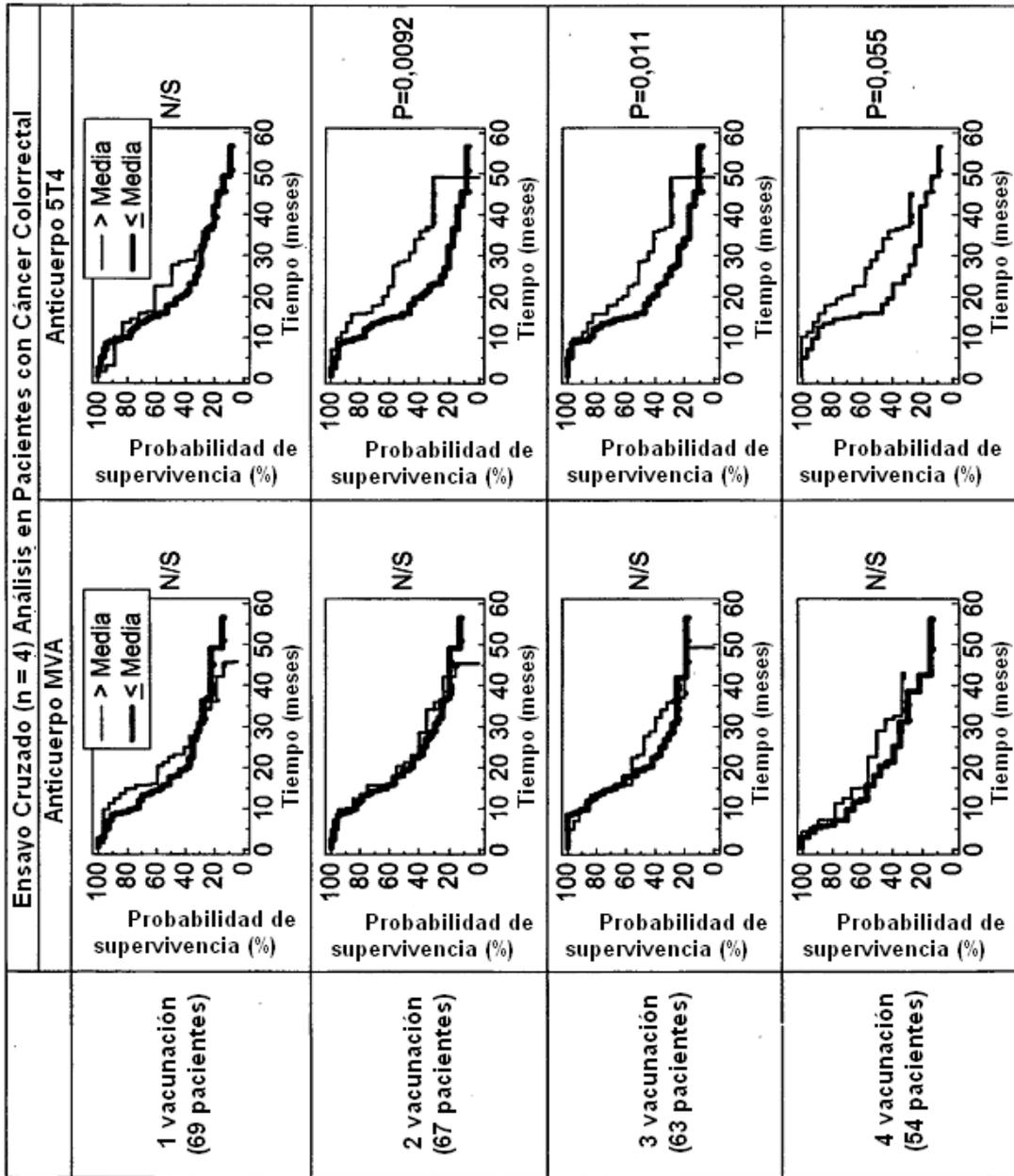


FIG. 6

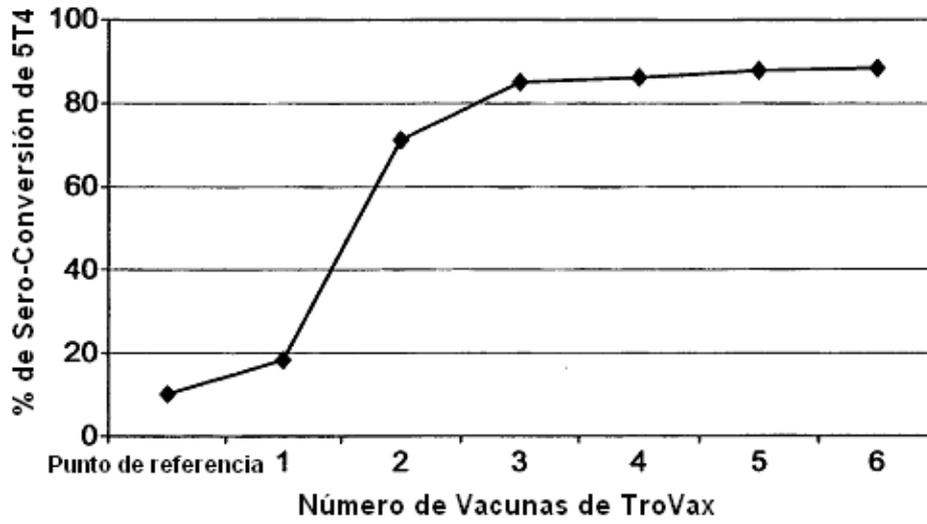


FIG. 7A

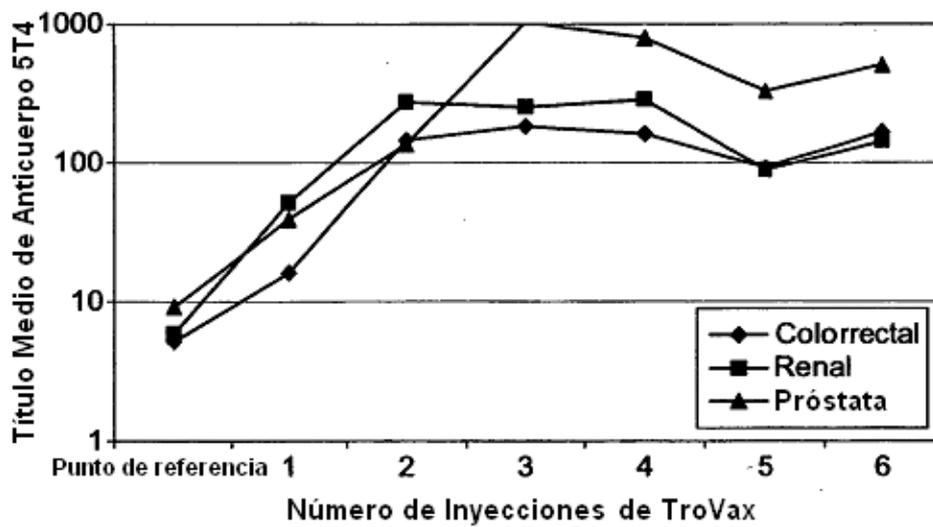


FIG. 7B

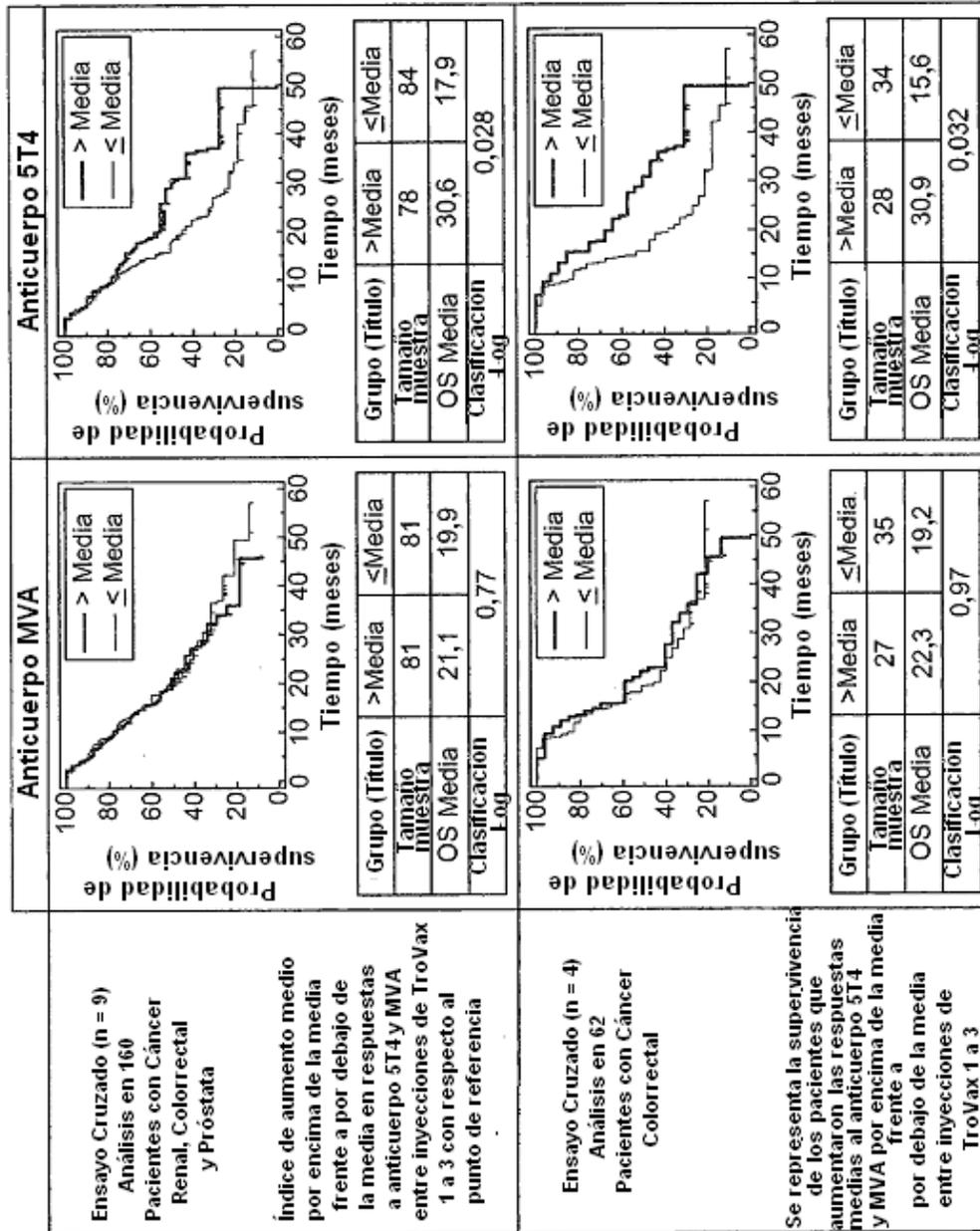


FIG. 8