



Universidad Internacional de La Rioja
Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Máster

Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos

Presentado por: Mónica Navarro Mateo-Sagasta
Patología de TFM: Cáncer de mama
Tutor/a: Ronald Maguiña
Ciudad: Madrid
Fecha: 19 de noviembre de 2018

ÍNDICE

	Páginas
PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO	1
1. Antecedentes	3
1.1. Antecedentes del cáncer de mama triple negativo (CMTN).....	3
2. Justificación del estudio	3
2.1. Tratamiento del CMTN.....	3
2.1.1. Quimioterapia en el tratamiento del CMTN.....	3
2.2. Ensayos clínicos en CMTN.....	3
2.3. Anticuerpos anti-PD-L1.....	3
2.4. Inhibidores del PARP-1.....	4
3. Diseño del estudio	4
3.1. Descripción del estudio.....	4
3.2. Terminación del estudio.....	6
3.3. Duración del estudio.....	6
4. Plan de actividades	6
5. Objetivos del estudio y criterios de valoración	8
6. Materiales y métodos	9
6.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	9
6.1.1. Criterios de inclusión.....	9
6.1.2. Criterios de exclusión.....	11
6.2. Método para la asignación y el enmascaramiento del tratamiento.....	14
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	17
PLAN DE MONITORIZACIÓN	35
ANEXOS	52
• Anexo 1: Criterios RECIST v1.1.....	52
• Anexo 2: Escala de calidad de vida EORT QLQ-LC 30.....	59
• Anexo 3: Escala de calidad de vida FACT-B.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

• **Protocolo de Ensayo Clínico** •

TÍTULO:	ESTUDIO DE FASE III MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, RANDOMIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, DEL COMBO TISLELIZUMAB (ANTICUERPO ANTI-PD1) Y PAMIPARIB (INHIBIDOR PARP-1) MÁS PACLITAXEL, COMPARADO CON PLACEBO MÁS PACLITAXEL, EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO INOPERABLE, LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO
NÚMERO DE PROTOCOLO:	MN14489
VERSIÓN:	1.0
NÚMERO EUDRACT:	2018-005962-14
NÚMERO IND:	123569
FÁRMACO EN INVESTIGACIÓN:	Tislelizumab (BGB-A317) en combinación con Pamiparib (BGB-290)
FASE DE DESARROLLO CLÍNICO:	Fase III
INDICACIÓN:	Cáncer de mama triple negativo (CMTN)
PROMOTOR:	BeiGene. S.A.

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

Este estudio clínico está patrocinado globalmente por BeiGene S.A. Sin embargo, puede ser implementado en países individuales por los afiliados locales de BeiGene.

La información contenida en este documento, especialmente cualquier dato no publicado, es propiedad de BeiGene S.A. o está bajo su control, y, por lo tanto, se le proporciona confidencialmente como investigador, investigador potencial o asesor, para que lo revisen usted, su personal y un comité de ética o junta de revisión institucional correspondiente. Se entiende que esta información no se divulgará a otros sin la autorización por escrito de BeiGene, excepto en la medida necesaria para obtener el consentimiento informado de las personas a quienes se pueden administrar los medicamentos.

1. ANTECEDENTES

1.1. Antecedentes del cáncer de mama triple negativo (CMTN)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un término usado para describir un grupo de tumores de mama biológicamente diverso, que carece de expresión de receptores de estrógeno (RE-), receptores de progesterona (RP-) y receptores HER2 (HER2-) y que, a pesar de no presentar una alta prevalencia (aproximadamente, un 15-20% de todos los cánceres de mama corresponden al fenotipo triple negativo), tiende a tener un mal pronóstico. Suele presentar características más agresivas, entre ellas, una alta tasa de proliferación, y un fenotipo invasivo.

Los pacientes con CMTN metastásicos, muestran una progresión rápida y un mal resultado clínico. Suelen asociarse con un mayor riesgo de metástasis cerebrales o pulmonares, y peor supervivencia global y específica. (Guzmán et al. 2010).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 Tratamiento del CMTN

2.1.1. Quimioterapia en el tratamiento del CMTN

La quimioterapia es el pilar principal del tratamiento del CMTN, concretamente, los regímenes basados en taxanos se consideran el tratamiento de referencia en primera línea contra el cáncer de mama metastásico, incluido CMTN. (Hudis and Gianni, 2011).

No obstante, el tratamiento con quimioterapia se asocia con una supervivencia libre de progresión (SLP) de menos de 4 meses. Adicionalmente, se han aprobado relativamente pocos agentes nuevos para el subconjunto de pacientes con CMTN metastásico, y no existen terapias dirigidas con amplia aprobación mundial disponibles para pacientes con este subtipo específico de cáncer de mama.

Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de agentes clínicamente activos para CMTN. (Carey et al. 2012; O'Shaughnessy et al. 2014; Hirshfield and Ganesan, 2014; Zeichner et al. 2016).

2.2. Ensayos clínicos en CMTN

Un reciente ensayo clínico de la combinación de inhibición PD-1/PARP con tislelizumab y pamiparib, ha mostrado resultados muy prometedores en tumores sólidos metastásicos o en estado avanzado.

Los resultados muestran que la combinación de fármacos fue bien tolerada, con actividad que apoya la investigación continua, según un ensayo de fase I en pacientes con tumores malignos avanzados. (Haanen J, et al. 2017).

2.3. Anticuerpos anti-PD-L1 en CMTN

El ligando 1 de muerte celular programada, PD-L1, es una proteína transmembrana de tipo 1, con un papel inmunoregulador significativo mediante la supresión del sistema inmunitario en

procesos fisiológicos y patológicos, como en las enfermedades inmunitarias, el cáncer y las enfermedades infecciosas (Blank et al. 2005; Keir et al. 2008; Herbst et al. 2014).

El sistema inmunitario reacciona en condiciones normales frente a antígenos foráneos asociados con señales de peligro exógenas o endógenas. Esto causa la proliferación de linfocitos T CD8 y CD4 específicos frente a estos antígenos. La unión del ligando PD-L1 con sus receptores PD-1 o B7.1 (CD80) transmite una señal inhibitoria a los linfocitos T que reduce su proliferación, su acción citotóxica y puede causar su apoptosis. A su vez, PD-L1 transmite señales intracelulares en las células que lo expresan que favorecen la proliferación y supervivencia celular, y protegen frente a estímulos pro-apoptóticos como los interferones. (Butte et al. 2007; Yang et al. 2011; Herbst et al. 2014).

El bloqueo de la interacción PD-1 / PD-L1 mediante un anticuerpo anti-PD-L1, permite la restauración rápida de la función efectora de las células T anticancerosas preexistentes. (Chen and Mellman, 2013; Saha and Nanda, 2016).

El bloqueo de PD-L1 debería, por tanto, mejorar la inmunidad contra el cáncer (Herbst et al. 2014).

2.4. Inhibidores del PARP-1 en CMTN

La enzima Poli (ADP-Ribosa) polimerasa (PARP-1), es una proteína de unión al ADN muy abundante en células somáticas, que detecta específicamente roturas en el ADN celular y participa en determinados procesos que conducen a su reparación.

PARP-1 también está presente en células cancerígenas, interviniendo en los procesos de reparación del ADN tumoral. En ausencia de respuesta PARP, las roturas sencillas de las cadenas de ADN tumoral pueden degenerar a una rotura de doble cadena, que no puede ser reparada y conduce a la apoptosis de la célula cancerígena. (Hassa et al. 2001).

Por lo tanto, se espera que un fármaco inhibidor del PARP-1, demuestre actividad antitumoral mediante apoptosis de la célula cancerígena por doble ruptura de su cadena de ADN.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. Descripción del estudio

Este es un estudio de fase III global, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, y con dos grupos de tratamiento, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del combo de tislelizumab (anticuerpo anti-PD1) y pamiparib (inhibidor PARP-1) más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico, no tratados previamente con anticuerpos anti-PD1 o inhibidores del PARP.

Los pacientes serán incluidos globalmente en el estudio. Está previsto randomizar aproximadamente 600 pacientes en total, en unos 75 centros de todo el mundo. La duración del periodo de inclusión se planea desde enero de 2019 a diciembre de 2020.

Ambos brazos de tratamiento serán randomizados a través de un sistema interactivo web, para recibir infusiones IV del combo experimental (2 mg/Kg, dosis experimentada en estudio de fase I) o de placebo, los días 1 y 15 de cada ciclo de tratamiento de 28 días para coincidir con los días de administración de quimioterapia, más paclitaxel (90 mg/m², dosis habitual), administrado en infusión IV los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El tiempo de administración de la primera dosis de tislelizumab será de unos 60 (±15) minutos, seguida de la primera dosis de pamiparib de otros 60 (±15) minutos, y después paclitaxel en unos 30 (±10) minutos. Las siguientes dosis de cada medicamento se administrarán en unos 30 (±10) minutos.

El tratamiento de estudio se seguirá administrando hasta la terminación del estudio (última visita del último paciente), salvo que se manifieste progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si no hay progresión de la enfermedad, en caso de toxicidad, el tratamiento con paclitaxel y tislelizumab+pamiparib/placebo se podrá suspender por separado y se seguirá administrando el otro fármaco.

En todos los pacientes que terminen el tratamiento antes de tiempo, se realizará un seguimiento de la supervivencia aproximadamente cada 6 meses, hasta su fallecimiento, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, o hasta terminación del estudio por decisión del promotor.

Las evaluaciones tumorales se realizarán en el período de selección, cada 12 semanas (±1 semana) durante los 12 meses siguientes a la randomización y posteriormente cada 24 semanas hasta la progresión de la enfermedad (PE), retirada del consentimiento, fallecimiento del paciente o hasta la terminación del estudio por decisión del promotor, lo que ocurra primero. Los estudios radiológicos realizados durante el período de selección consistirán en 1) tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (RM) de tórax/abdomen/pelvis, 2) gammagrafía ósea o PET y 3) cualquier otro estudio de diagnóstico por imágenes (TAC de cuello, radiografías simples, etc.) que estén indicados clínicamente o que decida realizar el médico responsable del tratamiento. Se debe utilizar en cada paciente los mismos procedimientos y técnica radiológica para evaluar la enfermedad durante todo el estudio. La evaluación de la respuesta tumoral se realizará de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1¹

Para evaluar el mecanismo de acción de la combinación de estos fármacos en el microentorno del tumor, los cambios en los biomarcadores en sangre y tejido durante el tratamiento, así como los posibles mecanismos de resistencia al tratamiento del estudio, se realizarán dos biopsias para obtener muestras de tejido tumoral, una de ellas en un momento próximo al

¹ Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, recogidos en el Anexo 1

inicio del tratamiento (se recogerá durante el mes previo a la randomización) y la otra durante el tratamiento (se recogerá antes de la dosis del día 1 del ciclo 2).

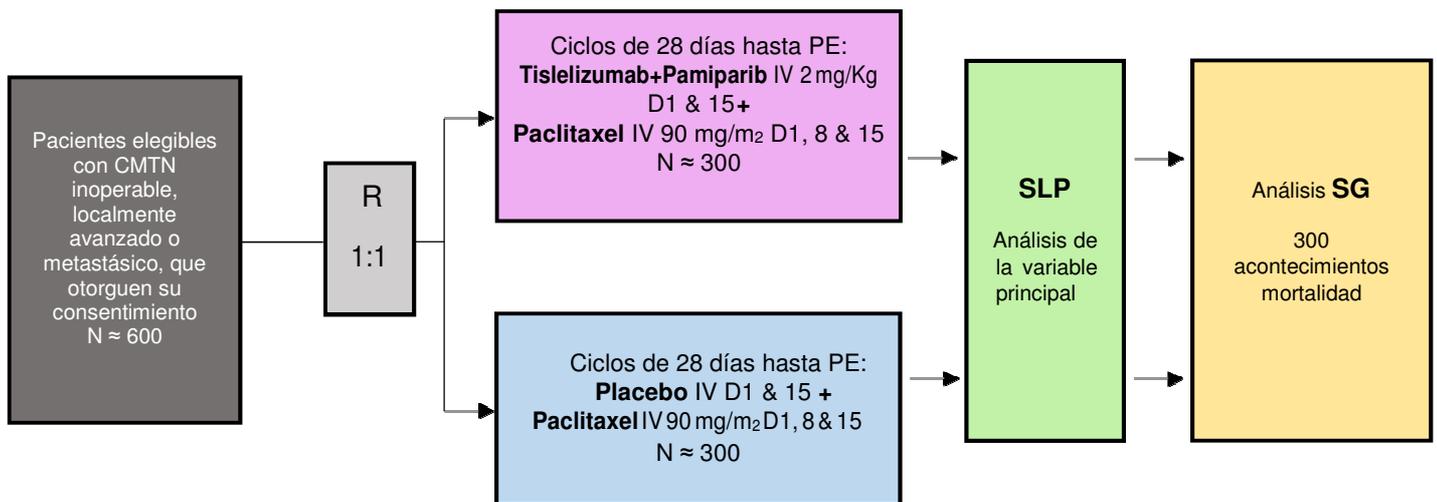
3.2. Terminación del estudio

Este es un estudio orientado por los acontecimientos. El estudio terminará después de que se haya alcanzado el número de acontecimientos requerido para el análisis final de la supervivencia global (SG).

La fecha límite para la recogida de datos clínicos para el análisis final de la SG se confirmará cuando se haya alcanzado el número pretendido de acontecimientos de mortalidad (aproximadamente 300 muertes) en los pacientes del estudio, lo que se prevé que ocurrirá aproximadamente 45 meses después de la randomización del primer paciente ("first patient in" [FPI]) en dicho estudio.

3.3. Duración del estudio

La duración del estudio y la fecha del análisis final dependerán de la tasa de inclusión real y del número de acontecimientos que se produzcan. Los acontecimientos de mortalidad se controlarán en el transcurso del estudio y se podrían actualizar los plazos del estudio.



Esquema 1.

4. PLAN DE ACTIVIDADES

Para evaluar el mecanismo de acción de la combinación de estos fármacos, se realizarán una serie de pruebas y test, marcados en un calendario de actividades como sigue a continuación. (Tabla 1).

Tabla 1.

Días de evaluación (ventana)	Screening	Periodo de selección	Ciclos			Discontinuación del tratamiento	Seguimiento cada 6 meses (± 21 días)
	Días -28 a -1	Días -7 a -1	Día 1	Día 8 (± 3)	Día 15 (± 3)	30 (± 5) días después de la última dosis	
Consentimiento informado	X						
Randomización			X				
Revisión de los criterios de elegibilidad	X	X					
Historial médico, quirúrgico y del cáncer	X						
Evaluación tumoral		X	cada 12 semanas (± 1 semana)			X	X
Biopsia del tejido tumoral	X		antes de la dosis 1 del ciclo 2				
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	
Serología VIH, HVB, HVC	X						
Hematología y bioquímica completas	X	X	X	X	X	X	
Test auto-anticuerpos			X				
Biomarcadores tumorales			X			X	
Urianálisis (test embarazo)	X		X			X	
Exámen físico	X	X	X				
Cuestionarios de calidad de vida (FACT-B EORTC QLQ)			X			X	
Evaluación ECOG	X	X	X				
Evaluación de signos vitales	X		X	X	X	X	
Electrocardiograma	X						
Peso	X		X			X	
Altura	X						
Infusión combo tislelizumab-pamiparib/placebo			X		X		
Infusión paclitaxel			X	X	X		
AEs, SAEs			X	X	X	X	
Seguimiento de Supervivencia y terapia anticancerígena							X

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

Este estudio evaluará la eficacia y seguridad del combo tislelizumab y pamiparib más paclitaxel en comparación con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico, que no hayan recibido terapia con anticuerpos anti-PD1 o inhibidores del PARP. Los pacientes se incluirán en este estudio a nivel mundial.

Los objetivos específicos y criterios de valoración correspondientes para el estudio, se describen a continuación. (Tabla 2).

Objetivos	Criterios de valoración
Objetivo Primario del estudio:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia de tislelizumab y pamiparib en combinación con paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, basándose en la supervivencia libre de progresión (SLP) 	<ul style="list-style-type: none"> • SLP, que se define como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta que se manifiesta por primera vez la progresión de la enfermedad, determinada por el investigador de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, o hasta la muerte por cualquier causa durante el estudio, lo que ocurra primero.
Objetivos Secundarios del estudio:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia de tislelizumab y pamiparib en combinación con paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, basándose en las tasas de supervivencia global (SG) a los 12 y 18 meses y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). 	<ul style="list-style-type: none"> • SG, que se define como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa a los 12 y 18 meses (principal objetivo secundario). • Tiempo hasta el deterioro (TD) de la salud general/CVRS, que se define como una reducción mínimamente importante de ≥ 10 puntos en la escala de salud general/CVRS (ítems 29 y 30) del European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

	(EORTC QLQ-C30) ² y variación en la escala Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) ³ .
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la seguridad de tislelizumab y pamiparib en combinación con paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de acontecimientos adversos (AEs), y acontecimientos adversos graves (SAEs), cuya gravedad se determinará de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute, Versión 5.0 (NCI CTCAE v5.0). • Cambio producido respecto al valor basal en las constantes vitales y los hallazgos de la exploración física específicos. • Cambio respecto al valor basal en los resultados de las pruebas de laboratorio clínico específicas.

Tabla 2.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Criterios de inclusión y exclusión

6.1.1. Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir los criterios siguientes para poder ser incluidos en el estudio:

1. Firmar el formulario de consentimiento informado.
2. Varones o mujeres de ≥ 18 años.
3. Presentar CMTN localmente avanzado o metastásico, confirmado histológicamente de forma central (el análisis deberá revelar ausencia de expresión del factor 2 de crecimiento epidérmico humano [HER2] y de los receptores de estrógenos [RE] y progesterona [RP]), no tratable quirúrgicamente.
 - a) La negatividad de HER2 se define por una de las características siguientes en el análisis realizado en el laboratorio central: IHC 0, IHC 1+ o IHC2+/hibridación in situ (ISH) negativo (-), de acuerdo con las directrices de la American Society of Clinical

² Escala de calidad de vida European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) recogida en el anexo 2.

³ Escala de calidad de vida Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) recogida en el anexo 3.

Oncology (ASCO)-College of American Pathologists (CAP) (ISH- se define como una relación de HER2 a CEP17 $<2,0$) (Wolff et al. 2013).

- b) La negatividad de RE y RP se define como la expresión de los receptores hormonales en $<1\%$ de las células en el análisis IHC, de acuerdo con las directrices de ASCO-CAP (Hammond et al. 2010).

4. Ser aptos para recibir taxanos en monoterapia.
5. Disponibilidad de un bloque de tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina (FFPE) (opción preferida) o de un mínimo de 25 laminillas no teñidas obtenidas ≤ 3 meses antes de la randomización, junto con el correspondiente informe patológico, si está disponible.
6. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1.
7. Esperanza de vida ≥ 6 meses.
8. Enfermedad medible, definida de acuerdo con los criterios RECIST v1.1.
9. Función hematológica y de órganos diana adecuada, definida por los resultados de laboratorio siguientes obtenidos en las 2 semanas previas a la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio (el día 1 del ciclo 1):
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1500 células/ μl .
 - Recuento de linfocitos $\geq 500/\mu\text{l}$.
 - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (sin transfusión en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1).
 - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL. Los pacientes pueden recibir transfusiones o agentes estimuladores de la eritropoyesis para cumplir este criterio.
 - Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina $\leq 2,5 \times$ límite superior normal (LSN), con las siguientes excepciones:
 - Pacientes con metástasis hepáticas documentadas: AST y ALT $\leq 5 \times$ LSN.
 - Pacientes con metástasis hepáticas u óseas documentadas: fosfatasa alcalina $\leq 5 \times$ LSN
 - Bilirrubina sérica $\leq 1,25 \times$ LSN.
 - Índice internacional normalizado (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) $\leq 1,5 \times$ LSN.

Esto se aplica sólo a los pacientes que no están recibiendo medicación anticoagulante; los pacientes tratados con medicación anticoagulante deben estar recibiendo una dosis estable y el INR no debe exceder del rango terapéutico pretendido.
 - Aclaramiento de creatinina (Crcl) calculado (con la fórmula de Cockcroft-Gault) ≥ 30 ml/min.
10. Resultado negativo en la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la selección.

11. Resultado negativo en la prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en el periodo de selección.

12. Resultado negativo en el análisis del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC) realizado en el periodo de selección.

13. Las mujeres potencialmente fértiles deben comprometerse a usar un método anticonceptivo con una tasa de fracaso $\leq 1\%$ al año o a practicar la abstinencia sexual (es decir, abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) durante el período de tratamiento y como mínimo hasta 5 meses después de la administración de la última dosis de tislelizumab-pamiparib/placebo o hasta 6 meses después de la última dosis de paclitaxel.

14. Las mujeres potencialmente fértiles deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero que se realizará en los 7 días previos al inicio del tratamiento con el fármaco del estudio.

15. Los varones deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual (es decir, abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o a usar métodos anticonceptivos, así como a no donar semen según se indica a continuación:

a) Los varones con pareja femenina potencialmente fértil o embarazada deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual o a usar preservativos durante el período de tratamiento y como mínimo, hasta 6 meses después de la administración de la última dosis de paclitaxel. Los varones deben abstenerse de donar semen durante este mismo período.

b) La fiabilidad de la abstinencia sexual se debe valorar en relación a la duración del estudio clínico y al estilo de vida preferido y habitual del paciente. La abstinencia periódica (p. ej. métodos de calendario, control de la ovulación, sintotérmico o cálculo del período postovulatorio) y la retirada no son métodos anticonceptivos aceptables.

6.1.2. Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan cualquiera de los criterios siguientes serán excluidos de participar en el estudio:

Criterios de exclusión específicos del cáncer

1. Neoplasias malignas distintas de CMTN en los 5 años previos a la randomización, exceptuando aquellas que tengan un riesgo insignificante de metástasis o muerte y hayan sido tratadas con intención curativa con el resultado esperado (tales como carcinoma in situ de cérvix, carcinoma de piel distinto de melanoma o cáncer de útero en estadio I tratados adecuadamente).

2. Dolor relacionado con el tumor no controlado:

a) Los pacientes que requieran analgésicos narcóticos deben estar recibiendo una pauta posológica estable en el momento de la inclusión en el estudio.

- b) Las lesiones sintomáticas (p. ej. metástasis óseas o que causen compresión nerviosa) controlables con radioterapia con intención paliativa deben ser tratadas antes de la randomización. Los pacientes se deben haber recuperado de los efectos adversos de la radioterapia. No se requiere un período de recuperación mínimo.
- c) Se debe considerar la terapia locorregional para las metástasis asintomáticas cuyo crecimiento causaría probablemente déficits funcionales o dolor intratable (p. ej. metástasis epidurales que no están asociadas actualmente con compresión de la médula espinal), si fuese apropiado, antes de la randomización.

Criterios de exclusión relacionados con condiciones médicas generales

- 3. Mujeres embarazadas o en período de lactancia o que tengan intención de quedarse embarazadas durante el estudio.
- 4. Evidencia de enfermedades concomitantes significativas, no controladas, que pudieran afectar al cumplimiento del protocolo o a la interpretación de los resultados, incluyendo enfermedades hepáticas significativas (tales como cirrosis, trastornos convulsivos importantes no controlados o síndrome de vena cava superior) o enfermedades infecciosas.
- 5. Enfermedades cardiovasculares significativas, tales como cardiopatías, infarto de miocardio en los 3 meses previos a la randomización, arritmias inestables o angina de pecho inestable.
- 6. Procedimientos de cirugía mayor que no sean con fines diagnósticos en las 4 semanas previas a la randomización o que previsiblemente sean necesarios en el transcurso del estudio.
- 7. Administración de un fármaco en investigación en los 30 días previos al inicio del tratamiento del estudio.

Criterios de exclusión relacionados con tislelizumab-pamiparib

- 8. Tratamiento previo con anticuerpos terapéuticos anti-PD-1 o anti-PD-L1, inhibidores de puntos de control inmunitario, o inhibidores del PARP-1.
- 9. Antecedentes de reacciones alérgicas graves, anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos quiméricos o humanizados o a proteínas de fusión.
- 10. Hipersensibilidad o alergia conocida a biofármacos producidos con células de ovario de hámster chino (CHO) o a cualquiera de los excipientes de la formulación de tislelizumab-pamiparib.
- 11. Uso concomitante de medicamentos inhibidores e inductores tanto moderados como fuertes del CYP3A. El periodo de lavado para comenzar con el tratamiento de tislelizumab-pamiparib es de 2 semanas para los medicamentos inhibidores y de 3 semanas para los inductores.
- 12. Antecedentes de enfermedades autoinmunes, incluyendo, aunque no exclusivamente, miastenia gravis, miositis, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis

reumatoide (AR), enfermedad intestinal inflamatoria, trombosis vascular asociada con síndrome antifosfolípido, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple (EM), vasculitis o glomerulonefritis.

13. Tuberculosis activa.

14. Pacientes que han recibido vacunas vivas atenuadas en las 4 semanas previas a la randomización o que previsiblemente requerirán dichas vacunas durante el estudio.

Nota: Los pacientes deben comprometerse a no recibir vacunas contra la gripe vivas atenuadas en los 28 días previos a la randomización, durante el tratamiento o en los 5 meses siguientes a la administración de la última dosis de tislelizumab-pamiparib/placebo.

15. Tratamiento con inmunoestimuladores sistémicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, interferones o interleuquina-2 [IL-2]) en las 4 semanas previas a la randomización.

16. Tratamiento con inmunosupresores sistémicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, talidomida e inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF] en las 2 semanas previas a la randomización o que se requiera previsiblemente durante el estudio.

- a) Los pacientes que han recibido dosis agudas bajas (≤ 10 mg de prednisona, o equivalente, por vía oral) de inmunosupresores sistémicos podrán ser incluidos en el estudio.
- b) En los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a medios de contraste IV que requieran pretratamiento con esteroides, las evaluaciones del tumor basales y las posteriores se deben realizar con RM.
- c) Está permitido el uso de corticosteroides (dosis ≤ 10 mg de prednisona, o equivalente, por vía oral) para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de mineralocorticoides (p. ej. fludrocortisona) para los pacientes con hipotensión ortostática y de dosis bajas de corticosteroides suplementarios para la insuficiencia suprarrenal.
- d) Está permitido el uso de corticosteroides sistémicos como parte del régimen de premedicación para paclitaxel durante el estudio, a dosis ≤ 10 mg de dexametasona, o equivalente, con objeto de evitar la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves.

17. Cualquier otra condición médica seria o anomalía en las pruebas de laboratorio clínico que, de acuerdo con el criterio del investigador, impida al paciente participar en el estudio y completarlo con seguridad.

Criterios de exclusión relacionados con paclitaxel

18. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel o a otros fármacos que contienen el mismo solvente que paclitaxel en su formulación (aceite de ricinopolioxielido).

6.2. Método para la asignación y el enmascaramiento del tratamiento

Los pacientes serán randomizados en una proporción 1:1 para recibir tislelizumab y pamiparib más paclitaxel o placebo más paclitaxel. El proceso de randomización se realizará a través de un sistema interactivo de respuesta a la voz o basado en Internet (IxRS) validado, para prevenir sesgos de selección sistemáticos y asegurar la comparabilidad de los grupos de tratamiento.

Para mantener el carácter doble ciego del estudio, los viales de tislelizumab, pamiparib y placebo tendrán el mismo aspecto.

El personal del centro de investigación y los pacientes desconocerán la asignación del tratamiento a partir del momento de la randomización. El CMDi y las personas que realicen el análisis intermedio (si procede) conocerán el tratamiento asignado durante todo el estudio.

Si fuese necesario desenmascarar el tratamiento asignado para el manejo del paciente, el investigador podrá acceder al código de tratamiento contactando con el sistema IxRS. Los códigos del tratamiento no se podrán desvelar, excepto en situaciones de emergencia. Si un investigador desea conocer la identidad del fármaco del estudio por cualquier otro motivo, deberá contactar directamente con el monitor médico. El investigador documentará y explicará el motivo por el que se ha desenmascarado prematuramente el tratamiento (p. ej. si ha sido accidentalmente o debido a un acontecimiento adverso grave).

Para la notificación a las autoridades reguladoras y si lo requieren las autoridades sanitarias locales, el promotor desvelará el código el tratamiento siempre que existan sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que el investigador o el promotor consideren relacionadas con el fármaco del estudio.

El desenmascaramiento del tratamiento no motivará necesariamente la retirada del paciente del estudio. Se debe hacer todo lo posible para que los pacientes cuyo tratamiento sea desenmascarado continúen en el estudio.

**• Hoja de Información al Paciente y
Consentimiento Informado •**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Código de Protocolo: MN14489	EUDRACT: 2018-005962-14	Promotor: BeiGene S.A.
-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Versión: 1.0	Fecha de la versión: 26/11/2018
--------------	---------------------------------

Nombre del Investigador Principal: _____	Centro: _____
Datos de contacto: _____	Servicio: _____

Título del ensayo: Estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, del combo tislelizumab (anticuerpo anti-PD1) y pamiparib (inhibidor PARP-1) más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico.

Introducción

Se le invita a participar en un estudio de investigación (que también se conoce como ensayo clínico) de dos medicamentos llamados tislelizumab y pamiparib. Ha sido seleccionado como posible participante en este estudio porque tiene un tipo específico de cáncer de mama llamado triple negativo (CMTN) que está localmente avanzado y no puede ser extirpado quirúrgicamente o ya se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Para que pueda estar debidamente informado para tomar una decisión con respecto a si desea o no participar en este estudio de investigación, en este documento se describe la finalidad del estudio, sus derechos y obligaciones, los procedimientos requeridos en el estudio y los posibles beneficios y riesgos de la participación en el estudio. Tómese el tiempo que considere necesario para leer detenidamente la siguiente información. No dude en hablar con su médico, enfermera, familiares o amigos antes de tomar una decisión. Si tiene alguna pregunta, puede dirigirse al médico del estudio para que le proporcione más explicaciones.

Descripción general del ensayo¿Qué objetivos persigue este ensayo?

La finalidad de este estudio es comparar los efectos (buenos o malos) del combo de tislelizumab y pamiparib más paclitaxel con los de placebo (una sustancia inactiva con el mismo aspecto que los tratamientos experimentales) más paclitaxel, sobre usted y el cáncer de mama con objeto de determinar cuál de estos tratamientos es mejor. En este estudio recibirá tislelizumab y pamiparib más paclitaxel o placebo más paclitaxel. El 50% de los pacientes que participen en este estudio recibirán tislelizumab y pamiparib más paclitaxel.

Paclitaxel es un fármaco de quimioterapia que ha sido aprobado por las agencias reguladoras Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama triple negativo.

Tislelizumab y pamiparib son medicamentos basados en proteínas. Tislelizumab afecta al sistema inmunitario al bloquear la vía PD-L1 que está implicada en la regulación de la respuesta inmune natural. Los tumores pueden alterar esta vía y desarrollar resistencia parcial contra el efecto antitumoral del sistema inmunitario o eludirlo. Pamiparib impide la reparación del ADN de la célula tumoral inhibiendo la enzima encargada de esta reparación, la PARP-1. Al bloquear tanto la vía PD-L1, como la enzima PARP-1, tislelizumab y pamiparib pueden ayudar al sistema inmunitario a detener o revertir el crecimiento de los tumores.

Las muestras de sangre o tejido y la información médica relacionada que se recoja durante este estudio serán utilizadas por los investigadores de BeiGene y por otros investigadores asociados para las investigaciones sobre el cáncer y para conocer cómo actúan tislelizumab y pamiparib en combinación con paclitaxel. Sus muestras de sangre y tejido pueden ser utilizadas por los investigadores para conocer mejor los factores que pueden predecir el efecto de estos tratamientos sobre su tipo de cáncer.

¿Quién ha revisado esta investigación?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (en adelante CEIm), que es un comité responsable de proteger los derechos y la seguridad de los pacientes que participan en estudios de investigación.

¿Cuántas personas participarán en el estudio?

En este estudio participarán aproximadamente 600 pacientes en unos 75 centros de investigación de todo el mundo.

¿Cómo se realiza este estudio?

Una vez que se haya completado satisfactoriamente el período de selección y después de que su médico haya confirmado que usted cumple todos los requisitos para participar en el estudio, se le asignará al azar, mediante un programa de ordenador, a uno de los grupos de tratamiento siguientes:

- Tislelizumab-pamiparib más paclitaxel o
- Placebo más paclitaxel

Usted será “randomizado” en el estudio, esto significa que le asignarán al azar (como cuando se echa una moneda a cara o cruz) a uno de los grupos de tratamiento. Ni usted ni el médico del estudio podrán elegir el grupo en el que será incluido. Tendrá el 50% de probabilidades de recibir tislelizumab-pamiparib más paclitaxel, frente a placebo más paclitaxel. El

tratamiento se administrará de forma “ciega”, lo que significa que ni usted ni el médico del estudio sabrán qué tratamiento está recibiendo. Si su seguridad estuviese en riesgo, el médico del estudio podrá averiguar qué tratamiento está recibiendo. Usted podrá saber qué tratamiento ha recibido cuando se haya completado el estudio. Además, si el médico del estudio determina que su tumor está aumentando de tamaño y ya no responde al tratamiento, podrá considerar con usted la posibilidad de que reciba otras opciones de tratamiento o de que participe en futuros ensayos clínicos.

Tislelizumab-pamiparib o placebo se administrarán los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días (dos veces al mes, con dos semanas de diferencia) y paclitaxel se administrará los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días (tres veces al mes, con una semana de diferencia). Todos los tratamientos del estudio se administrarán en infusión intravenosa [IV]. Los días en que esté previsto administrarle Tislelizumab-pamiparib o placebo y paclitaxel (días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días), recibirá primero Tislelizumab-pamiparib o placebo en infusión IV durante un período de aproximadamente 120 minutos (la infusión se podría administrar de forma más rápida después de la primera dosis). A continuación, recibirá paclitaxel en infusión IV durante un período de aproximadamente 30 minutos.

Actuaciones previas a la inclusión en este estudio

Evaluaciones de selección

Si acepta participar en el estudio y antes de realizar cualquier evaluación o cambio en su tratamiento que sea requerido en el estudio, le pedirán primero que firme el formulario de consentimiento una vez que se haya revisado y comentado el estudio con usted. Se le entregará una copia del formulario de consentimiento firmado para que la conserve.

Antes de que sea incluido en el estudio (una vez que haya aceptado participar en el mismo y antes de que reciba la primera dosis del tratamiento del estudio – lo que se conoce también como “período de selección”), será necesario realizar las pruebas o procedimientos especificados a continuación con el fin de determinar si puede participar en el estudio:

1. Se le pedirá que se realice una biopsia para extraer una pequeña muestra de tumor, que se enviará a BeiGene para análisis de biomarcadores. El médico del estudio le explicará detalladamente este procedimiento.

La comparación de los biomarcadores en las muestras de tumor recogidas poco antes del tratamiento y durante el mismo ayudará a los investigadores a evaluar los posibles cambios que pueden haberse producido en el tumor en respuesta al tratamiento.

Las muestras que proporcione se analizarán en un laboratorio central donde se comprobará la expresión de receptores específicos, con el fin de confirmar que su cáncer de mama es de tipo triple negativo (en otras palabras, que su tumor carece de tres receptores, incluyendo los

de estrógenos y progesterona y una proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2] que promueve el crecimiento de las células tumorales).

2. Se registrarán sus datos demográficos (p. ej. edad, sexo, raza/origen étnico).
3. Se registrará su historia clínica, incluyendo los tratamientos previos para el cáncer y las medicaciones actuales o previas.
4. Se realizará una exploración física completa, se medirán las constantes vitales (tensión arterial, pulso, temperatura y frecuencia respiratoria) y se registrará la talla y el peso.
5. Se realizará un electrocardiograma (ECG) para medir la actividad eléctrica del corazón.
6. Se evaluará su estado funcional (medida de la capacidad para desempeñar las tareas cotidianas y realizar las actividades diarias).
7. Evaluaciones del tumor: Se realizarán estudios para visualizar todas las zonas del cuerpo que puedan estar afectadas por el cáncer, utilizando unas técnicas de imágenes llamadas tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM).

La evaluación del tumor incluirá TAC de tórax, abdomen y pelvis y un estudio radiológico del cerebro (TAC o RM). Se realizará también una gammagrafía ósea (una técnica de imágenes en la que se inyecta una sustancia radiactiva en una vena y se analiza la imagen de su distribución en los huesos para detectar determinadas anomalías en los huesos y las articulaciones). Si hay otras áreas afectadas por el tumor, éstas se evaluarán también por medio de TAC o RM.

8. Se recogerá una muestra de orina para los análisis de laboratorio rutinarios.
9. Se extraerán aproximadamente 60 mL de sangre para los análisis de selección siguientes:
 - Análisis de seguridad rutinarios (que incluirán el tipo y el número de células sanguíneas, pruebas de la función hepática y renal, la capacidad de coagulación de la sangre, la función tiroidea y del sistema inmunitario) y pruebas para comprobar la presencia de enfermedades autoinmunes (producidas cuando el sistema inmunitario se ataca a sí mismo).
 - Pruebas para detectar determinados tipos de infecciones víricas, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH, que es el virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]), de la hepatitis B [VHB] y hepatitis C [VHC]).
10. Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, se le realizará una prueba de embarazo (en una muestra de sangre) en los 7 días previos a la administración de la primera dosis de la medicación del estudio.

Las evaluaciones de selección iniciales pueden durar aproximadamente entre 3 y 4 horas. Después de completar el proceso de selección, su médico determinará si usted es apto para participar en el estudio.

Se le asignará un número de paciente que se utilizará mientras esté participando en este estudio.

Si no cumple los requisitos necesarios, no podrá participar en este estudio. Su médico le informará de otras opciones de tratamiento disponibles para usted.

Muestras para la investigación relacionada con el estudio

Será necesario recoger las muestras siguientes en este estudio:

- Muestras de sangre (aproximadamente 30 ml) para los análisis de seguridad rutinarios.
- Se recogerán muestras de sangre adicionales (de aproximadamente 30 ml cada una) antes de que reciba la primera dosis de la medicación del estudio y en los tres primeros ciclos de tratamiento, después cada 6 meses y finalmente, en caso de que su enfermedad empeore.
- La muestra de tejido tumoral recogida durante el período de selección del estudio se puede analizar para determinar cómo las alteraciones producidas en los biomarcadores afectan a su enfermedad o a su respuesta a tislelizumab-pamiparib.

Las muestras de sangre y tejido tumoral se pueden conservar hasta 5 años después de que se hayan notificado los resultados del estudio, mientras que las muestras que queden o no hayan sido utilizadas se podrían conservar durante más tiempo, si usted acepta donarlas para futuras investigaciones, según se describe en el Formulario de Consentimiento Informado para la recogida opcional de muestras para el Banco de Muestras Biológicas para Investigación.

¿Cuáles son mis obligaciones si participo en este estudio?

Si decide participar en este estudio, sus obligaciones serán las siguientes:

- Acudir a las visitas del estudio y realizar todas las evaluaciones del estudio. Si no puede acudir a alguna visita, deberá contactar con el personal del estudio (es decir, el médico o el equipo del estudio) lo antes posible, para concertar una nueva cita.
- Informar al personal del estudio acerca de su salud, especialmente de cualquier acontecimiento adverso o cambio beneficioso, así como de los síntomas tanto relacionados como no relacionados con los fármacos de estudio, cambios en las medicaciones, patologías, citas con el médico o la enfermera u hospitalizaciones que haya podido precisar.
- Comprometerse a no participar en ningún otro estudio de investigación mientras esté en este estudio.
- Informar al personal del estudio si cree que pudiera estar embarazada.

- Durante todo el tiempo que esté en el estudio, deberá llevar siempre consigo una tarjeta en la que se indica que está participando en este estudio.
- Seguir las instrucciones y los tratamientos del estudio como le indiquen el médico y el personal del estudio.
- Rellenar los cuestionarios como le indiquen.
- Devolver todos los materiales relacionados con el estudio (como los diarios electrónicos) como le indiquen.

¿Cuánto tiempo estaré en el estudio?

Podrá continuar recibiendo tislelizumab-pamiparib o placebo en combinación con paclitaxel hasta que su enfermedad empeore, siempre y cuando tolere el tratamiento de combinación.

Después de que haya dejado de recibir el tratamiento del estudio o de que su enfermedad haya empeorado, el médico del estudio le pedirá que acuda a consulta para evaluaciones adicionales de seguimiento en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento del estudio o a la fecha de la progresión de la enfermedad.

Seguimiento después de terminar el tratamiento del estudio

Por motivos de seguridad, se le realizará un seguimiento para comprobar si presenta síntomas y problemas de salud hasta 30 días después de administrar la última dosis del tratamiento del estudio o hasta que se inicie otro tratamiento para el cáncer, lo que ocurra primero.

Se le realizarán evaluaciones adicionales cada 6 meses hasta que haya completado el tratamiento del estudio.

Participación voluntaria

Usted puede dejar de participar en el momento en que lo decida. Debe informar al médico del estudio si está pensando en retirarse del estudio o si decide hacerlo. Su médico evaluará los riesgos potenciales de la medicación del estudio, le indicará cómo se debe suspender el tratamiento con la medicación del estudio de forma segura y le informará de los cuidados y las pruebas de seguimiento que puedan ser más beneficiosas para usted.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios o riesgos de la participación en el estudio?

Si manifiesta algún efecto secundario grave o peligroso, deberá contactar con el médico del estudio, y si es necesario, acudir al servicio de urgencias más cercano.

Efectos secundarios de las medicaciones utilizadas en este estudio

Tislelizumab-pamiparib o placebo y paclitaxel se le administrarán en un centro médico que disponga de equipo de emergencia y de personal que esté debidamente preparado para controlar y atender emergencias médicas.

Tislelizumab. Tislelizumab está diseñado para aumentar el número y la actividad de las células del sistema inmunitario que pueden luchar contra el cáncer. Estas células pueden causar inflamación en el tumor, así como en los tejidos normales (lo que se conoce como efectos secundarios inmunorrelacionados). Por consiguiente, durante el tratamiento con tislelizumab podría producirse una alteración que causaría una respuesta inflamatoria contra una parte del propio cuerpo (lo que se conoce como enfermedad autoinmune).

De los efectos secundarios conocidos que están asociados con tislelizumab, BeiGene y los médicos del estudio quisieran que prestase más atención a los siguientes: colitis, hipotiroidismo o hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hepatitis, meningoencefalitis, síndrome miasténico/miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré, neumonitis, miocarditis, reacciones relacionadas con la infusión, pancreatitis y/o niveles altos de azúcar en la sangre (diabetes mellitus) y reacciones alérgicas. Si manifiesta cualquiera de estos síntomas, el médico del estudio interrumpirá o incluso suspenderá la administración de tislelizumab en vena.

Pamiparib. En ensayos clínicos con pacientes que recibieron pamiparib en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla.

Reacciones adversas		
Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Anemia^a</p> <p>Frecuentes Neutropenia^a, Trombocitopenia^a, Leucopenia^a</p> <p>Poco frecuentes Linfopenia</p>	<p>Muy frecuentes Anemia^a</p> <p>Frecuentes Neutropenia^a, Trombocitopenia^a, Leucopenia^a</p> <p>Poco frecuentes Linfopenia</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Frecuentes Exantema^a</p> <p>Poco frecuentes Hipersensibilidad^a, Dermatitis^a</p>	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Disminución del apetito</p>	<p>Poco frecuentes Disminución del apetito</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy frecuentes Mareo, Cefalea, Disgeusia</p>	<p>Poco frecuentes Cefalea, Mareo</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes Tos^a</p>	<p>Poco frecuentes Tos^a</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia</p>	<p>Frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas</p>

	Frecuentes Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	Frecuentes Incremento de creatinina en sangre Poco frecuentes Aumento del volumen corpuscular medio ^b	Poco frecuentes Aumento de creatinina en sangre

Tabla 1.

Paclitaxel. Durante el tratamiento con paclitaxel, puede manifestar efectos secundarios. Los efectos secundarios de paclitaxel cuando se administra solo o en combinación con quimioterapia se describen en la tabla siguiente. Para obtener información más detallada, consulte el prospecto de paclitaxel (Taxol®) y a su médico del estudio.

Reacciones adversas		
Muy frecuentes (observados en más del 10% de los pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución del número de glóbulos blancos en la sangre (incluyendo neutrófilos), que puede afectar a la capacidad del organismo para combatir las infecciones ● Pérdida de pelo, debilitamiento del cabello ● Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre, que puede causar síntomas como fatiga, cansancio o debilidad inusual o dificultad para respirar (anemia) ● Dolor de articulaciones o músculos ● Entumecimiento, sensación de hormigueo y ardor en las manos y los pies (neuropatía periférica) ● Náuseas y vómitos ● Reacciones alérgicas (principalmente erupción cutánea leve y sofocos, sensación de calor) ● Diarrea ● Úlceras o llagas en la boca (mucositis) ● Enzimas hepáticas elevadas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia), que puede hacer que aparezcan hematomas con más facilidad de lo habitual, así como pequeñas manchas rojas en la piel o hemorragias ● Infecciones (en algunos casos mortales), principalmente del tracto urinario (cuyos síntomas pueden incluir dolor o dificultad para orinar, presencia de sangre en la orina) o del tracto respiratorio (cuyos síntomas pueden incluir dolor de garganta, tos o ronquera, fiebre) ● Anomalías en el ECG ● Tensión arterial baja, vértigo, desmayo o mareo al levantarse repentinamente después de haber estado acostado o sentado ● Hinchazón, enrojecimiento y/o dolor en el lugar de la infusión; las complicaciones ocasionales pueden incluir infecciones o endurecimiento de la piel ● Fiebre o escalofríos ● Disminución de la tensión arterial
Frecuentes (observados entre el 1 y el 10% de los pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolor intenso de articulaciones o músculos ● Disminución importante del número de plaquetas en la 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reacciones alérgicas graves que requieren tratamiento (cuyos síntomas pueden incluir dificultad para respirar, disminución de la

	<p>sangre (trombocitopenia), que causa hematomas o hemorragias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevaciones importantes de las enzimas hepáticas en la sangre • Neuropatía periférica grave 	<p>tensión arterial, erupción cutánea generalizada, hinchazón, dolor de pecho y ritmo cardíaco rápido)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ritmo cardíaco lento (puede estar asociado con vértigo, desmayo y cansancio) • Cambios transitorios y leves en las uñas y la piel
<p>Poco frecuentes o raros, pero potencialmente graves (observados en menos del 1% de los pacientes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coágulos de sangre en las venas • Coágulos de sangre en los pulmones • Ataque cardíaco • Insuficiencia cardíaca • Latido cardíaco irregular • Pérdida excesiva de líquidos corporales 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución importante de la tensión arterial (shock) • Inflamación de las venas • Anomalías en las pruebas de la función renal • Inflamación o daño grave en la piel

Tabla 2.

Paclitaxel puede causar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis, que puede poner en riesgo la vida y requiere atención médica inmediata.

Para prevenir la aparición de estos síntomas, le administrarán unos medicamentos 12 y 6 horas antes y en la hora previa a cada infusión de paclitaxel. Si manifiesta una reacción alérgica a pesar de haber recibido estos medicamentos, su médico interrumpirá o incluso suspenderá la administración de paclitaxel.

Otros riesgos potenciales que no se ha demostrado que estén causados por el tratamiento del estudio

Posibles riesgos y molestias asociadas con la extracción de sangre

La extracción de sangre puede causar dolor en la zona en la que se inserta la aguja y existe un pequeño riesgo de que aparezca un hematoma o una infección en dicha zona. Algunas personas se marean, sienten malestar de estómago o se desmayan cuando se extrae la sangre.

Posibles riesgos asociados con los estudios radiológicos para la evaluación del tumor

El estado de su tumor se evaluará mediante exploración física, TAC, RM y/o gammagrafía ósea, según sea necesario.

Durante estas pruebas podría estar expuesto a radiación.

Como parte de estas pruebas, se le administrará un medio de contraste por vía oral o en inyección IV. Algunas personas manifiestan una reacción alérgica al medio de contraste, que puede causar síntomas leves, como erupción cutánea o ronchas, o graves, como dificultad para respirar o colapso, que requerirían tratamiento médico inmediato y podrían causar incapacidad permanente o la muerte. Se le controlará estrechamente durante estas pruebas.

Debe informar al médico del estudio de todas las alergias o problemas que haya tenido en el pasado.

Como la RM está basada en el uso de imanes potentes, no podrá llevar implantes metálicos en el cuerpo, como válvulas cardíacas artificiales, placas metálicas, clavos u otros objetos metálicos en el cuerpo (incluyendo balas alojadas o metralla).

Posibles riesgos y molestias asociadas con las biopsias

Los riesgos asociados con las biopsias incluyen dolor, irritación, inflamación, sangrado excesivo, hematomas o supuración en la zona de la biopsia, cicatrización anormal de la herida de la biopsia, fiebre, infección, reacción alérgica a la medicación utilizada para anestesiarse la piel de la zona de la biopsia y, raramente, colapso pulmonar si la biopsia se realiza por broncoscopia.

Riesgos para la reproducción

Riesgos para las mujeres

Si está embarazada, se queda embarazada o se encuentra actualmente en período de lactancia, no podrá participar en este estudio porque usted o su hijo podrían estar expuestos a riesgos desconocidos.

Si puede quedarse embarazada, debe comprometerse a usar métodos anticonceptivos que el médico del estudio considere eficaces, durante este estudio y hasta 5 meses después de que reciba la última dosis de tislelizumab-pamiparib/placebo o hasta 6 meses después de que reciba la última dosis de paclitaxel, la que se administre en último lugar. Consulte al médico del estudio los métodos anticonceptivos que pueden utilizarse.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en el estudio?

No se puede garantizar que usted se vaya a beneficiar de este estudio y si su participación en el mismo podría mejorar o no su salud. La información obtenida en este estudio puede ayudar a los médicos a conocer mejor la combinación de los fármacos tislelizumab y pamiparib y el tratamiento del cáncer de mama, y podría beneficiar en el futuro a otros pacientes con cáncer de mama o una enfermedad similar.

Tratamientos alternativos

Existen otras alternativas terapéuticas eficaces para el tratamiento de su enfermedad, que podría recibir en caso de no participar en el estudio.

Las otras opciones pueden incluir las siguientes:

- Recibir tratamiento o cuidados para el CMTN sin participar en un estudio.
- Participar en otro estudio.
- No recibir tratamiento.
- Recibir únicamente asistencia de apoyo (también conocida como cuidados paliativos).

Consulte a su médico las opciones existentes para usted, con sus respectivos riesgos y beneficios, antes de que se decida a participar en este estudio.

Seguro

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio. Esta póliza está contratada con la compañía Mapfre Seguros, con nº de póliza 28596.

En caso de que se necesiten cuidados médicos, los gastos ocasionados por ello es responsabilidad del Promotor.

Le informamos de que es posible que su participación en este ensayo clínico puede modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en este ensayo para determinar si esto podría afectar su póliza de seguro actual o alguna póliza nueva que vaya a contratar.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en el Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité

Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del registro de datos en la Agencia Española de Protección de Datos será BeiGene S.A.

Compensación económica

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en este no le supondrá ningún gasto, e incluso, le serán reintegrados los gastos extraordinarios que le suponga la participación en el mismo (comidas, traslados, etc.). Usted no tendrá que pagar por los medicamentos que le suministren en el estudio.

Otra información relevante

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible. Cuando se le proporcione esta información nueva y si usted acepta continuar participando en el estudio, se le pedirá a usted o a su representante legal autorizado que firme un formulario de consentimiento actualizado.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio, o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y el que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

Los resultados de este estudio se presentarán en un informe de estudio clínico que estará a disposición de todos aquellos que soliciten una copia. Antes de que se proporcione este informe, se tomarán medidas adicionales para impedir que su información sea relacionada con usted.

¿Quién puede contestar mis preguntas sobre el estudio?

Puede dirigirse al médico del estudio en caso de que tenga alguna pregunta o problema en relación con este estudio, si desea retirar su consentimiento para participar en este estudio, si tiene alguna pregunta relacionada con sus derechos, cree que no ha recibido suficiente información sobre sus derechos de privacidad, considera que no se ha protegido su confidencialidad, o si cree que ha sufrido alguna lesión a consecuencia de la participación en el estudio. Puede contactar con el médico del estudio llamando al número de teléfono que figura en la tarjeta de paciente.

Se le entregará una tarjeta en la que se indica que usted está participando en este estudio. En esta tarjeta se incluirá el nombre y el número de teléfono del médico del estudio. Debe llevar esta tarjeta consigo en todo momento mientras esté participando en el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo: Estudio de fase III multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, del combo tislelizumab (anticuerpo anti-pd1) y pamiparib (inhibidor parp-1) más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico.

Yo, _____ (nombre y apellidos).

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del Investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

La declaración del testigo imparcial es obligatoria cuando el paciente, el padre o madre, el tutor o el representante legal no sepan leer o escribir.

Título del ensayo: Estudio de fase III multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, del combo tislelizumab (anticuerpo anti-pd1) y pamiparib (inhibidor parp-1) más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico.

Yo, _____ (nombre y apellidos),

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por: _____
(nombre del investigador).

Declaro bajo mi responsabilidad que: _____ (nombre del participante del ensayo)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

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

Firma del Testigo

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del ensayo: Estudio de fase III multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, del combo tislelizumab (anticuerpo anti-pd1) y pamiparib (inhibidor parp-1) más paclitaxel, comparado con placebo más paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo inoperable, localmente avanzado o metastásico.

Yo, _____ (nombre y apellidos del representante)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del Investigador).

Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que es posible retirarse del estudio:

1º Cuando así lo quiera el participante

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

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

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

Firma del Representante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO PARA LAS BIOPSIAS OPCIONALES

Presto libremente mi consentimiento para las biopsias opcionales.

Nombre y apellidos del paciente (en mayúscula)

Si procede – Nombre y apellidos del representante legal autorizado del paciente (en mayúscula)

Relación con el paciente

Firma del paciente o de su representante legal autorizado

Fecha

Yo, el abajo firmante, he explicado totalmente este consentimiento informado al paciente nombrado anteriormente y/o a su representante legal autorizado.

Nombre y apellidos del investigador (en mayúscula)

Firma del investigador

Fecha

Nombre y apellidos del testigo (en mayúscula)^a

Firma del testigo^a

Fecha

^a Si el Investigador Principal o el Comité Ético consideran necesaria la firma de un testigo (de acuerdo con las Normas ICH de Buena Práctica Clínica [E6], 4.8.9).

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado

• Plan de Monitorización •

PLAN DE MONITORIZACIÓN

1. Propósito

El Plan de monitorización del ensayo clínico, TMP por sus siglas en inglés, describe la estrategia, las instrucciones específicas del ensayo y los requisitos específicos del protocolo para la monitorización de un centro, antes de que se haya realizado el screening del primer paciente incluido, y hasta el cierre del centro.

Este documento está sujeto a revisión: cada 4 meses durante el periodo de reclutamiento del estudio, y cada 12 meses durante el periodo de seguimiento del estudio, por lo que puede cambiar. Es importante asegurarse de que está siendo utilizada la última versión vigente del mismo.

Todos los planes de monitorización de BeiGene cumplen con las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP).

2. Información sobre la monitorización

Este estudio está regido por los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) de BeiGene.

Los monitores deberán seguir los PNTs marcados a continuación:

Código del PNT	Nombre del PNT
0105250	Visita pre-inicio
0105251	Visita inicio
0105689	Visita monitorización
0458697	Visita de cierre
0587496	Delegation Log
9985748	Devolución de IMP
5698741	Training Log
2013589	IMP Temperature Monitoring
3526897	Source Data Verification (SDV)
3526845	Source Data Review
0105250	Comunicación de efectos adversos

Tabla 1.

Las demás instrucciones específicas sobre el protocolo están incluidas en este TMP.

a. Informes de monitorización

El monitor debe enviar el informe de seguimiento con los temas tratados en la visita y los hallazgos encontrados en los centros, durante los 5 días laborables siguientes a la visita *onsite* o remota.

Los problemas y/o riesgos identificados se deben comunicar al investigador principal y equipo investigador. En caso de tratarse de problemas recurrentes o críticos, deben escalarse al Project Manager del sponsor.

b. Entrenamiento

El equipo investigador debe contar con ciertos certificados de entrenamiento para poder participar en el ensayo correspondiente. Entre estos, deben encontrarse los certificados de Buenas Prácticas Clínicas, aplicaciones informáticas que vayan a utilizarse para el registro de datos, tratamiento de muestras, diario del paciente, programa de información de seguridad, sistema IwRS, y otros manuales que apliquen en función del ensayo.

La formación y entrenamiento al equipo investigador sobre temas relacionados con el protocolo, PNTs y necesidades y mejoras del reclutamiento, puede realizarse por el monitor en el propio centro o mediante reuniones remotas de investigadores.

En el caso de haber enmiendas al protocolo o encontrarse desviaciones del mismo, el monitor será el encargado de realizar un reentrenamiento al equipo investigador.

En caso de una nueva incorporación al equipo investigador, el monitor será el encargado de la formación y entrenamiento del nuevo miembro del equipo, o de delegar esta función al investigador principal del centro.

c. Gestión de los problemas

El monitor debe evaluar el impacto y la causa de los posibles problemas encontrados, y proponer un plan de acción preventivo y correctivo de los mismos que los mitigue e impida que se sucedan de nuevo en un futuro. Se deberá realizar un seguimiento hasta que la acción correctiva se haya completado.

En cuanto a problemas relacionados con documentos esenciales del estudio, es importante que se incluya en el plan correctivo un reentrenamiento del equipo investigador en los temas que se hayan realizado de manera incorrecta.

Si los problemas no se resuelven dentro del plazo establecido (15 días naturales desde su comunicación) debe notificarse, para la reevaluación del plan correctivo.

Existen ciertos problemas que, además de realizar todas las acciones anteriores pueden requerir un escalado a nivel superior de Project Manager del sponsor. Estos problemas

incluyen, pero no se limitan a: retrasos en el registro de datos en el cuaderno electrónico, retrasos en la resolución de *queries* encontradas, retrasos en las evaluaciones tumorales, retrasos en el registro de AEs, SAEs y medicación concomitante, desviaciones o recurrencia de desviaciones importantes de protocolo, o problemas en el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

d. Desviaciones al protocolo

Identificar, gestionar y documentar las desviaciones al protocolo son responsabilidades del monitor, descritas en los PNTs del sponsor.

Las desviaciones menores se deben enumerar como tales en el sistema de registro utilizado, y se deben revisar regularmente para detectar tendencias. Es posible, que las desviaciones detectadas de manera repetida deban escalarse en cierto punto al Project Manager del sponsor. Para proceder a notificar estas desviaciones, puede consultar los PNTs de BeiGene.

El monitor debe observar las tendencias en las desviaciones al protocolo, reportarlas, investigarlas y mitigar los riesgos derivados de ellas de forma adecuada.

e. Plan de acción en centros sin reclutamiento

En el caso de que haya centros que, tras 3 meses de activación de los mismos, no hayan reclutado ningún paciente, o lleven 3 meses sin reclutar un paciente desde el último reclutado, se requiere una reevaluación de los mismos, bien para aumentar la frecuencia de visitas de monitorización a 4 semanas, o bien para reevaluar la elegibilidad del centro y proceder a su cierre, en caso de que continúe sin actividad 2 meses después de una visita de motivación.

f. Producto medicinal en investigación (IMP)

Las responsabilidades del monitor relacionadas con el producto medicinal en investigación (IMP) se detallan en el PNT estándar del sponsor.

Los medicamentos en investigación (IMP) para este estudio son tislelizumab y pamiparib.

Los pacientes recibirán el combo de tislelizumab+pamiparib 2 mg/Kg o placebo administrado por perfusión intravenosa el día 1 y el día 15 (+/-3 días) de cada ciclo de 28 días.

Paclitaxel se administrará a la dosis de 90 mg / m² mediante infusión intravenosa de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

En los días de infusiones programadas de tislelizumab+pamiparib / placebo y paclitaxel (es decir, el día 1 y el día 15 de cada ciclo), paclitaxel debe administrarse después de la infusión de tislelizumab+pamiparib / placebo. Las dosis de paclitaxel no deben administrarse con más frecuencia que cada 7 días.

Para obtener información sobre el almacenamiento de paclitaxel, consulte la etiqueta local.

Envío de IMP: BeiGene será responsable del envío de IMP a los centros de estudio.

Recepción de IMP: Cuando los centros reciban los medicamentos, tienen que activarlos y registrarlos en el programa informático correspondiente. Este método asegura que exista un correcto registro de los productos y evita errores tanto de stock como de retraso en la dispensación.

En dicho programa están registrados el número de sujetos en estudio y las visitas realizadas, por tanto, permite asegurar que hay suficiente cantidad de fármaco en el centro de investigación (formulario de registro de dispensación).

Desvíos de temperatura: Las condiciones de almacenamiento de los IMP se deben verificar siempre durante la revisión remota y se deben confirmar durante la visita *onsite*. Si se produce una desviación durante el envío, la recepción o el almacenamiento del IMP, el Monitor debe confirmar inmediatamente o solicitar al centro que confirme que:

- El IMP se ha separado físicamente de otros medicamentos, se ha marcado como “en cuarentena” y se ha registrado como “en cuarentena” en el sistema de registro informático.
- El centro ha mantenido el IMP en cuarentena hasta que la revisión por parte de calidad indique que el IMP puede ser liberado o debe ser devuelto o destruido.

Destrucción: en este estudio los viales de medicación van a ser devueltos al sponsor que será el que se encargue de la destrucción. En este caso, el monitor debe seguir el proceso de devolución del IMP marcado en el PNT.

g. Gestión de la seguridad

Las actividades que tiene que realizar el monitor en relación a la seguridad vienen detalladas en los PNTs.

Al investigador se le proporciona el *Investigator Brochure* dónde podrá consultar cualquier información acerca del protocolo, el fármaco en investigación y gestión de la seguridad.

Además, existirá el acceso a un programa informático en los centros, en el que queda detallada toda la información de seguridad. Generalmente el investigador principal es la persona encargada de acceder a este programa, pero puede delegar este derecho a otra persona del equipo investigador.

3. Actividades de monitorización

Antes de iniciar un ensayo, hay que tener en cuenta los documentos esenciales necesarios pre-inicio, como son: contrato firmado con el centro investigador 3 semanas antes de la

primera visita al centro, aprobación de la AEMPS y aprobación del comité ético de la versión del protocolo y de la documentación para pacientes.

a. Selección de los centros y visita de pre-estudio e inicio

Inicialmente, se va a realizar un cuestionario de viabilidad, “*feasibility*”, es decir, se envía un cuestionario al centro para evaluar la capacidad potencial de poder participar.

Antes de cada visita, se enviará un email detallando la fecha y la hora de la visita, duración estimada de la visita, personal que se requiere su presencia durante la misma y documentación que debe estar disponible para su revisión.

Primero, se lleva a cabo la visita pre-estudio con el fin de asegurar la correcta selección del centro participante y así limitar los riesgos en la investigación, asegurando que el investigador y su equipo son idóneos. También es necesario comprobar que el centro dispone de las instalaciones adecuadas para realizar los procedimientos del estudio. Todo esto para comprobar la capacidad de cumplir con el protocolo y el reclutamiento del estudio.

Una vez identificado el personal que va a participar en el estudio, en esta visita de preestudio se requiere la siguiente documentación esencial:

- Acuerdo de confidencialidad.
- Responsabilidades y actividades delegadas de cada miembro del equipo.
- Formulario de privacidad de datos.
- Página de firma de aceptación de la versión del protocolo.
- Currículum vitae del equipo investigador.
- Certificados de buena práctica clínica del equipo investigador.
- Seguro del estudio.
- Certificados de mantenimiento y calibración de frigorífico o congelador que almacene el producto de investigación o muestras biológicas.
- Declaración de conflictos de intereses, “*Financial Disclosure*”.
- Rangos normales de laboratorio de hematología/bioquímica.

Se verifican todos estos documentos requeridos para realizar la visita de inicio antes de que tenga lugar y confirmar que son adecuados y correctos.

Además, antes de que tenga lugar esa visita de inicio debe estar preparado para su envío y recepción en el centro participante toda la siguiente documentación y material:

- El archivo del investigador que debe de contener un índice según los procedimientos del promotor, la documentación recopilada hasta el momento, los documentos esenciales y los formularios necesarios para llevar a cabo el estudio.

- Archivo de farmacia con los documentos esenciales y los formularios necesarios para llevar a cabo el control del medicamento en investigación.
- Equipos suministrados para la evaluación de pruebas específicas en el ensayo, como electrocardiogramas, glucómetros, agendas electrónicas...
- Otros materiales relacionados con dispositivos para la administración de la medicación, software o hardware para acceder a herramientas externas, etc.
- El monitor asignado en el estudio recibe la formación necesaria en el protocolo, la logística, procedimientos específicos y manuales del ensayo.

La **visita de inicio** se concreta y se confirma por escrito con el investigador principal, y requiere la presencia de todo el equipo propuesto para la investigación. El objetivo de esta visita es explicar en detalle el estudio presentando un resumen de todas las explicaciones en diapositivas, focalizando los temas más importantes del ensayo clínico a los asistentes y preparando así al centro para reclutar pacientes y para realizar un buen seguimiento del protocolo.

En dicha visita se van a tratar los siguientes puntos:

- Responsabilidades del centro e investigador.
- Formularios de Acontecimientos Adversos (AEs/SAEs).
- Copia de las instrucciones del eCRF.
- Manual de laboratorio.
- Revisar las instalaciones.
- Revisar en detalle el protocolo.
- Proceso de obtención del consentimiento informado.
- Documentación del estudio, cuaderno de recogida de datos y procedimientos.
- Archivo del investigador.
- Archivar de farmacia con las instrucciones para la preparación de la medicación, contabilidad de medicación, políticas de destrucción de medicación, aleatorización de pacientes y dispensación del producto de investigación.
- Información de seguridad.
- Información del producto en investigación.
- Información de la recogida de muestras.
- Información general.

Se tiene un plazo de 5 a 10 días laborales desde que tuvo lugar la visita de inicio para cumplimentar un informe en el que deben constar las personas de los distintos departamentos que estuvieron presentes y los hallazgos obtenidos, así como toda la documentación recogida en esta visita. El informe requiere cumplimentar la respuesta a una serie de preguntas:

- Datos de contacto del centro y listado de personal presente en la visita que recibió la formación del mismo.
- Preguntas formuladas por el personal del centro en relación al protocolo de estudio y sus procedimientos.
- En relación al procedimiento de obtención del consentimiento informado.
- Referentes a los documentos fuente y esenciales, su período de almacenamiento, requerimientos y su recogida de datos en el eCRF.
- En relación a aspectos de seguridad.
- En relación a las muestras biológicas.
- Otros: métricas, fechas clave estimadas del estudio, herramientas informáticas utilizadas en el ensayo clínicos, etc.

Este informe debe hacerlo el monitor designado para realización de la visita y todo el procedimiento es revisado por el Project Manager del estudio. Además, se crea una carta de seguimiento remitida al investigador principal para especificar los aspectos pendientes de resolución en el centro o aclaraciones y documentación también pendiente. Los puntos pendientes de aclarar o resolver deben estar completamente resueltos si afectan a la activación del centro.

b. Visitas de monitorización

i. Visitas de monitorización remotas

Estadio del estudio	Intervalo mínimo de revisión remota
Periodo de screening / reclutamiento	4 – 6 semanas
Durante el tratamiento	6 – 8 semanas
Durante el seguimiento	8 – 12 semanas

Tabla 2.

Se revisarán la documentación y los datos críticos recogidos en el cuaderno electrónico de recogida de datos, así como la correcta entrada y fechas de los datos en el cuaderno y las posibles desviaciones de temperatura del IMP durante el almacenamiento.

ii. Visitas de monitorización *Onsite*

Durante las visitas de monitorización en el centro, el monitor verificará si los datos recogidos son correctos, y también, el grado de involucración del investigador, así como la adecuada delegación de tareas en su equipo.

La primera visita de monitorización *Onsite* se llevará a cabo a las 2 semanas \pm 1 semana tras el primer paciente incluido en el estudio. Después de esta, las visitas se harán dependiendo de la capacidad de reclutamiento de cada centro:

Reclutamiento	Frecuencia Visitas
0-5 Pacientes	Cada 8-10 ± 1 semanas
6-10 Pacientes	Cada 6 ± 1 semanas
>10 Pacientes	Cada 4 ± 1 semanas

Tabla 3.

Las visitas de monitorización se concretan y se confirman por escrito y se especifica en la agenda el día y hora de dicha reunión, indicando el tiempo que se estima que va a ocupar dicha visita y qué documentación debe estar disponible para su verificación o entrega. Asimismo, se especifica qué servicios e instalaciones van a visitarse, qué personas deben estar disponibles y el tiempo estimado. En caso de cancelación, y según procedimiento de trabajo, también se indica por escrito al investigador principal u otro personal involucrado dicho suceso.

El **investigador principal** será contactado **cada dos visitas** como máximo y el **Servicio de Farmacia** será contactado en **todas las visitas de monitorización** durante la fase de tratamiento. El **archivo del investigador** será revisado en **todas las visitas de monitorización onsite** que se produzcan en el centro.

Durante las visitas de monitorización, el SDV de los pacientes será de un 25% (datos indicados en eCRF), a excepción del primer paciente incluido en cada centro, en el que se realizará una SDV del 100%. Es decir, del primer paciente incluido en cada centro se hará una revisión completa de todos los datos introducidos en el eCRF, en cambio, en el resto de pacientes sólo se revisarán los puntos críticos indicados en el cuaderno de recogida de datos: hematología, TACs y pruebas de imagen realizados y cuestionarios de calidad de vida, además de la medicación concomitante y los acontecimientos adversos, que se verificarán en todos los pacientes del estudio.

Es importante reunirse con el investigador principal para comentar los hallazgos encontrados durante la visita. Es fundamental mantener una continua comunicación con el investigador principal y su equipo. Durante la visita de monitorización, el monitor debe revisar y verificar lo siguiente:

- Equipo investigador:
 - Verificar que el investigador principal y sus colaboradores realizan las funciones específicas de acuerdo al protocolo vigente, las BPC y la legislación vigente, y que dichas tareas no han sido delegadas a personal no autorizado.

- Comprobar que el investigador principal y subinvestigadores reúnen la cualificación adecuada para llevar a cabo el estudio. Esto debe revisarse y actualizarse a lo largo del ensayo.
- Comprobar que la delegación de tareas por parte del investigador principal, reflejada en la página de delegación, es adecuada y que todo el personal listado en ella cumple con la formación para poder realizarla.
- Verificar que no hay personal nuevo en el estudio desde la última visita realizada al centro. En el caso de haber un nuevo miembro en el equipo investigador, el monitor deberá asegurarse que ha sido debidamente entrenado por el investigador principal y que esté incluido en la página de delegación de tareas.
- Pacientes del estudio
 - Verificar que no se han realizado procedimientos del estudio a pacientes antes de la firma del consentimiento informado.
 - Comprobar que los pacientes incluidos en el estudio cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que marca el protocolo vigente.
 - Comprobar que los pacientes fallo de screening no han podido ser randomizados por no cumplir algún criterio de inclusión o cumplir alguno de exclusión que marca el protocolo vigente.
 - Verificar que los pacientes que hayan decidido renunciar al tratamiento del estudio debido a la retirada de ICF, criterio del investigador, toxicidad derivada del tratamiento u otro criterio han sido debidamente reflejados en la historia clínica de los mismos.
 - Revisar que se han completado debidamente los registros de screening log, screening failure log y enrollment and identification log.
- Consentimientos informados
 - Verificar que el proceso de obtención del consentimiento informado ha sido adecuado y que ha sido realizado antes de la participación del paciente en el ensayo.
 - Comprobar que tanto el investigador como el paciente han firmado y fechado la versión vigente del consentimiento informado.
 - Verificar que la obtención de dichos consentimientos ha sido debidamente documentada en la historia clínica de cada paciente, indicando la versión del consentimiento y fecha en la que se firma.
- Documentos fuente
 - El monitor deberá asegurar que todos estos documentos cumplen con el criterio ALCOACCEA, esto quiere decir que cada documento fuente debe ser:

atribuible, legible, contemporáneo, original, preciso (accurate), completo, consistente, duradero (enduring) y disponible (available). Respecto a las pruebas/procedimientos específicos del estudio (analíticas, pruebas radiológicas, etc.), el monitor debe revisar que dichas pruebas han sido realizadas dentro de los plazos establecidos por el protocolo del estudio y que están debidamente documentadas en la historia clínica de cada paciente.

- Revisar que las visitas, pruebas, exploraciones, etc. no realizadas o que estén fuera de ventana estén debidamente documentadas en la historia clínica por el investigador.
- Revisar la adherencia al protocolo del estudio y si existen desviaciones del mismo.

Es muy importante que todos los datos facilitados por el centro estén debidamente documentados en los documentos fuente y que un dato que no esté documentado no existe.

- Source Data Verification (SDV) del eCRF

Durante la verificación del cuaderno de recogida de datos, el monitor debe comprobar que los datos introducidos son exactos con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo.

La medicación concomitante que el paciente esté tomando durante el estudio tiene que estar correctamente reflejada en la historia clínica por el investigador o persona delegada para dicha función.

Si el eCRF tiene *queries* pendientes, se debe intentar resolver durante la visita.

- Medicación

El control de la medicación de estudio es una de las tareas más importantes que el monitor deberá realizar durante la visita de monitorización. Es muy importante tener en cuenta que el investigador principal es el máximo responsable de la medicación de estudio en el centro, aunque las tareas relacionadas con la medicación de estudio hayan sido delegadas.

Durante la monitorización de la medicación del estudio, el monitor deberá realizar las siguientes tareas:

- Revisar las hojas de dispensación y administración de la medicación de estudio.
- Comprobar que la medicación ha sido administrada solo a pacientes incluidos en el estudio.
- Verificar que se realiza doble chequeo de la medicación asignada a los pacientes de estudio.

- Revisar si se ha realizado alguna modificación en la dosis de la medicación de estudio y que esté debidamente documentada.
- Revisar y comprobar el stock de medicación, teniendo en cuenta entradas, salidas, devoluciones y destrucciones.
- Revisar los albaranes de recepción de medicación y comprobar que están debidamente fechados y firmados por el personal responsable de realizar dicha tarea.
- Revisar que los registros de contabilidad de la medicación de estudio estén correctamente cumplimentados y actualizados.
- Revisar si están debidamente documentadas las horas de inicio y fin de tratamiento de estudio.
- Comprobar que las condiciones de almacenamiento de la medicación de estudio son adecuadas.
- Revisar los registros de temperatura ambiente o nevera, según aplique a cada ensayo, y comprobar que no ha habido desvíos de temperatura.
- Destruir la medicación caducada o devuelta por el paciente (si aplica). En el caso que no se realice una destrucción local de la medicación de estudio, el monitor deberá encargarse de enviar al promotor la medicación caducada, devuelta o sobrante. Este proceso deberá quedar debidamente documentado en los formularios de destrucción/devolución y realizarse según lo establecido en los PNT proporcionados por el promotor para tal efecto.
- Seguridad
 - Identificar si han ocurrido SAEs (Serious Adverse Event: acontecimiento adverso grave) desde la última visita de monitorización.
 - Identificar que todos los SAEs ocurridos han sido comunicados debidamente y en el plazo establecido (dentro de las veinticuatro horas desde su conocimiento).
 - Revisar que todos los SAEs y AEs (Adverse Event: acontecimiento adverso) han sido debidamente documentados y actualizados en el CRF.
 - Comprobar que todas las comunicaciones en relación a la seguridad (SUSAR, DSUR, etc.) han sido revisadas por el investigador y están debidamente archivadas.
 - Revisar si se ha realizado un ajuste de la dosis de la medicación de estudio debido a un AE y que esta información esté correctamente documentada en la historia del paciente.

El periodo de reporte de los acontecimientos adversos graves comienza en el momento de la firma del consentimiento informado, y finaliza tras las 48 semanas después de la última dosis del paciente.

Al final del ensayo, se procede a realizar la **visita de cierre presencial**, durante dicha visita el monitor debe asegurarse de si:

- El investigador ha cumplido con las normas de Buena Práctica Clínica, los procedimientos normalizados de trabajo y los requisitos legales vigentes en relación al cierre del centro.
- El archivo del investigador está completo.
- Toda la medicación del estudio ha sido reconciliada, recogida y devuelta.
- Todos los informes realizados y documentación del centro completa y ubicada en el archivo central del estudio (*Trial Master File* - TMF).

La documentación a revisar durante la visita de cierre queda recogida en los siguientes puntos:

- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación a los pacientes:
 - Asegurar que los consentimientos firmados por los pacientes, tanto el inicial como las siguientes versiones, están guardados correctamente en el archivo del investigador.
 - Asegurar que el registro de pacientes de screening (*Patient Screening log*) está cumplimentado íntegramente y conservado el original en el archivo del investigador. Una copia de este documento será recogida para el archivo central del estudio.
 - Verificar el registro de pacientes incluidos en el estudio y su identificación, debe asegurarse que toda la información para identificar al paciente está cumplimentada. En caso de que la custodia del archivo del investigador sea cedida al promotor, este documento y todos los consentimientos informados deberán ser custodiados por el centro.
 - Otros documentos del paciente deben ser revisados y archivados (los diarios de los pacientes y los cuestionarios de calidad de vida).
- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación a la documentación del estudio:
 - Revisar el cuaderno de recogida de datos y verificar que todos los datos y *queries* están cerrados y no queda nada por resolver ni la emisión de nuevas.
 - Avisar a otros departamentos para que estén al tanto del cierre del centro para cerrar también el acceso a determinadas aplicaciones del estudio, desactivar el envío de información de seguridad o el envío de medicación, etc.
 - Revisar que no haya medicación pendiente de destruir.

- Respecto al archivo de farmacia, se confirmará con el farmacéutico encargado del ensayo clínico si se unificará con el archivo del investigador o permanecerá servicio de farmacia tras el cierre. Este hecho debe documentarse en el informe de cierre.
 - Verificar que todas las versiones del protocolo y sus enmiendas, incluyendo la página de aceptación del protocolo de cada una de las versiones (*Protocol Signature*) y cambios administrativos, estén archivadas.
 - Verificar que todas las versiones del manual del investigador, con su acuse de recibo, y las fichas técnicas de los productos comparadores estén archivadas correctamente.
 - Que las guías para la cumplimentación del cuaderno de recogida de datos en sus distintas versiones y las versiones en blanco de los cuadernos estén archivadas, también deben estar archivadas las distintas versiones de tarjetas de participación de ensayo clínico de pacientes, los diarios de pacientes y sus diferentes versiones o cuestionarios de calidad de vida.
 - Revisar que se encuentra una guía de buena práctica clínica y otra documentación relacionada como la versión vigente de la declaración de Helsinki.
- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación a la correspondencia mantenida con equipo investigador, comités éticos y agencias reguladoras:
- Correspondencia mantenida con el promotor o representantes del mismo, laboratorios u otras instituciones. Cartas de confirmación de visitas al centro y cartas de seguimiento con los hallazgos obtenidos en las visitas realizadas a éste.
 - Registro de visitas mantenidas en el centro cumplimentadas, incluyendo las que tuvieron lugar en el servicio de farmacia.
 - Correspondencia mantenida internamente para el control del estudio.
 - Copia de la correspondencia mantenida con las autoridades reguladoras (CEIm, consejerías de sanidad, AEMPS) para la presentación de enmiendas relevantes, con los respectivos acuses de recibo y aprobaciones y listados de la composición del comité ético que valoró el resultado de la presentación. También cualquier otra correspondencia mantenida, como copia de las cartas de envío y acuses de recibo de los informes anuales de seguridad remitidos a las autoridades. Copia de otra información que pudiera presentarse como los resultados de comité independiente de monitorización de datos, alertas informativas o informes anuales del progreso del ensayo clínico.
 - Otros documentos regulatorios requeridos: aceptación de las versiones del protocolo por parte del equipo investigador y otros documentos demandados por autoridades locales como el documento de idoneidad del equipo investigador, el de idoneidad de las instalaciones o el del compromiso del investigador.
 - Certificados de seguro y sus actualizaciones.

- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación al personal del centro:
 - Debe revisarse la página de delegación de tareas (*Delegation log*) para comprobar que está actualizada y correctamente cumplimentada con todo el personal involucrado. Una copia de esta deberá ser recogida por el monitor para el archivo central.
 - El acuerdo de confidencialidad y el formulario de consentimiento de privacidad de datos (*Data Privacy form*).
 - Curriculum vitae de las personas involucradas, con las actualizaciones de los mismos a lo largo del estudio.
 - Certificados de buena práctica clínica GCP del personal involucrado y sus respectivas actualizaciones.
 - Otros trainings recibidos por el personal del centro en relación al estudio: de versiones del protocolo, procedimientos nuevos en el estudio, certificados de participación en reuniones de investigadores, certificado de entrenamiento en herramientas como eCRF, certificado de entrenamiento en el manejo de muestras biológicas o preparación, certificados de formación para el acceso a herramientas de registro y randomización de pacientes vía lwRS.
 - Declaración de conflicto de intereses (*Financial Disclosure*) por parte del equipo investigador, así como las posibles actualizaciones del mismo para confirmar si hay o no cambios al respecto.
- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación a información de seguridad:
 - Confirmar que se encuentran todos los formularios y sus diferentes versiones para la comunicación de acontecimientos adversos graves.
 - Listado actualizado de los acontecimientos adversos graves ocurridos a los pacientes del centro.
 - Confirmar que todos los acontecimientos adversos graves y sus seguimientos hayan sido verificados con los documentos fuente y transmitidos al promotor.
 - Formularios cumplimentados de los acontecimientos adversos graves notificados y sus diferentes seguimientos.
 - Cartas de envío de los informes anuales de seguridad a las autoridades regulatorias.
- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación a los equipamientos del centro:
 - Revisión de los rangos normales de laboratorio y sus modificaciones a lo largo del estudio.
 - Certificados de control de calidad del laboratorio de hematología/bioquímica.
 - Certificados de mantenimiento del equipamiento utilizado para el control de la conservación del medicamento de investigación o de muestras biológicas obtenidas,

como son refrigeradores, congeladores, centrifugas, balanzas, etc., que directamente afecten a la realización del ensayo clínico.

- Certificados de calibración de determinados aparatos como sondas de temperatura.
- Revisión de documentos en el archivo del investigador en relación al producto de investigación:
 - Si el archivo de farmacia no ha sido unificado en el archivo de investigador, indicar en una nota de archivo dónde se encuentra situado y las responsabilidades en cuanto al tiempo de almacenamiento según la legislación aplicable y política del promotor.
 - Revisión de todos los acuses de recepción de medicación que tuvieron lugar y asegurar que estén debidamente cumplimentados y archivados.
 - Revisión de los formularios de destrucción de la medicación usada, sobrante o caducada
 - Confirmar que no queda medicación en el centro y que ha sido retirada o destruida.
 - Comprobar que los registros de contabilidad del producto en investigación (*Investigational Product Accountability Log*) estén correctamente cumplimentados y completos.
 - Verificar que durante el período de investigación del medicamento se ha controlado en todo momento su conservación y se guarda copia de los registros de temperatura, así como registros de cualquier incidencia de desviación de temperatura y de notificaciones al respecto con el promotor.

Finalmente se cumplimenta un informe de cierre cuyo objetivo es documentar lo sucedido, indicando los hallazgos obtenidos y toda la documentación recogida en esta visita. El plazo para la cumplimentación y envío de dicho informe es un periodo de cinco a diez días laborales desde que tiene lugar. Si quedara alguna actividad abierta tras la visita de cierre, se hará seguimiento hasta su total resolución.

4. Calendario de visitas de Monitorización

Revisiones	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7
Semana	2 ± 1 semana desde inclusión primer paciente	En función del reclutamiento*					
Revisión consentimiento informado	X	X	X	X	X	X	X
Revisión Criterios Inclusión/Exclusión	X	X	X	X	X	X	X
Hematología	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación Tumoral	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de toma correcta de las muestras (bipsias)	X	X	X	X	X	X	X
ECG, Peso, Altura, Signos vitales	X		X		X		X
Prueba de embarazo en orina	X		X		X		
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X
Revisión de SAEs	X	X	X	X	X	X	X
Cuestionarios de calidad de vida	X		X		X		X

Tabla 4.

*En función del reclutamiento:

- 0-5 Pacientes: Cada 8-10 ± 1 semanas
- 6-10 Pacientes: Cada 6 ± 1 semanas
- >10 Pacientes: Cada 4 ± 1 semanas

Anexo 1

Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos modificados Versión 1.1

Los criterios de respuesta convencionales pueden no ser suficientes para determinar la actividad antitumoral de medicamentos inmunoterápicos, que pueden producir respuestas diferidas que pueden ir precedidas de una aparente progresión radiológica inicial, incluida la aparición de lesiones nuevas. Por lo tanto, se han formulado unos criterios de respuesta modificados que tienen en cuenta la posible aparición de lesiones nuevas y permiten confirmar la progresión radiológica en una evaluación ulterior. En este protocolo, los pacientes podrán seguir recibiendo el tratamiento del estudio incluso después de cumplir los criterios RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos) de progresión de la enfermedad, siempre que se considere favorable la relación riesgos/beneficios.

Los criterios RECIST modificados derivan de las convenciones¹ de los criterios RECIST, versión 1.1, y de los criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (CRri)².

Criterios RECIST modificados y RECIST, versión 1.1: Resumen de los cambios

	RECIST v1.1	RECIST modificados
Lesiones nuevas después del momento basal	Definen progresión.	Las lesiones medibles nuevas se añaden a la masa tumoral total y han de ser objeto seguimiento.
Lesiones no diana	Pueden contribuir a la designación de progresión global	Solo contribuyen en la evaluación de una respuesta completa
Progresión radiológica	Primer episodio de aumento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros o progresión inequívoca de lesiones no diana	Determinada únicamente en función de la enfermedad medible; puede confirmarse mediante una evaluación realizada ≥ 4 semanas después de la fecha de la primera documentación

RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos

-
- ¹ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J y cols. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S y cols. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Can Res 2009;15:7412-20.
 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR y cols. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443-54.
- ² Wolchok JD, Hoos A, O'Day S y cols. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Can Res 2009;15:7412-20.

DEFINICIONES DE LESIONES MEDIBLES Y NO MEDIBLES

Todas las lesiones medibles y no medibles deberán evaluarse en la selección y en los momentos de evaluación tumoral especificados en el protocolo. Podrán realizarse evaluaciones adicionales, según esté clínicamente indicado ante la sospecha de progresión. El investigador evaluará la respuesta al tratamiento mediante los criterios RECIST modificados.

LESIONES MEDIBLES

Lesiones tumorales. Las lesiones tumorales deben medirse con exactitud en al menos una dimensión (se registrará el diámetro mayor en el plano de medición) con un tamaño mínimo de:

- 10 mm mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RMN) (grosor de corte/intervalo de la TAC/RMN no mayor de 5 mm).
- 10 mm mediante exploración clínica, medidas con calibrador (las lesiones que no puedan medirse con exactitud con calibrador se registrarán como no medibles).

Ganglios linfáticos malignos. Para considerarse patológicamente aumentado y medible, un ganglio linfático debe medir ≥ 15 mm en el eje menor en la evaluación mediante TAC (grosor de corte de TAC recomendado no mayor de 5 mm). En el momento basal y en el seguimiento, solo se medirá y hará seguimiento del eje menor.

LESIONES NO MEDIBLES

Las lesiones tumorales no medibles comprenden las lesiones pequeñas (diámetro mayor < 10 mm o ganglios linfáticos patológicos con un eje menor ≥ 10 y < 15 mm) y las realmente no medibles. Las lesiones que se consideran realmente no medibles comprenden afectación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, mastopatía inflamatoria, linfangitis cutánea o pulmonar, diseminación peritoneal y masas u organomegalias abdominales identificadas en la exploración física que no sean medibles mediante técnicas de imagen reproducibles.

CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA MENSURABILIDAD DE LAS LESIONES

Las lesiones óseas, las lesiones quísticas y las lesiones tratadas previamente con tratamiento local requieren una mención especial:

LESIONES ÓSEAS

La gammagrafía ósea, la tomografía por emisión de positrones (PET) y las radiografías simples no se consideran técnicas de imagen adecuadas para medir lesiones óseas. No obstante, estas técnicas pueden utilizarse para confirmar la presencia o la desaparición de lesiones óseas.

Las lesiones osteolíticas o líticas-blásticas mixtas, con componentes de tejidos blandos identificables, que puedan evaluarse mediante técnicas de imagen transversales como TAC o RMN podrán considerarse lesiones medibles si el componente de tejidos blandos cumple la definición de mensurabilidad descrita anteriormente.

Las lesiones osteoblásticas no son medibles.

LESIONES QUÍSTICAS

Las lesiones que cumplan los criterios de quistes simples definidos radiológicamente no deben considerarse lesiones malignas (ni medibles ni no medibles) ya que, por definición, son quistes simples.

Las lesiones quísticas que representen metástasis quísticas podrán considerarse lesiones medibles si cumplen la definición de mensurabilidad descrita anteriormente. No obstante, en caso de que un mismo paciente presente lesiones no quísticas, se prefieren éstas para elegir las como lesiones diana.

LESIONES CON TRATAMIENTO LOCAL PREVIO

Las lesiones tumorales situadas en una zona irradiada previamente o en una zona sometida a otro tratamiento locorregional no suelen considerarse medibles a menos que haya habido progresión demostrada en las mismas. El protocolo del estudio debe detallar las condiciones en que tales lesiones se considerarán medibles.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL

DEFINICIONES DE LESIONES DIANA Y NO DIANA

Lesiones diana

Cuando exista más de una lesión medible en el momento basal, todas las lesiones medibles, hasta un máximo de cinco en total (y un máximo de dos por órgano), representativas de todos los órganos afectados, deberán identificarse como lesiones diana y registrarse y medirse en el momento basal. Esto significa que, en los casos en que un paciente tenga solo uno o dos órganos afectados, se registrará un máximo de dos (un foco) y cuatro (dos focos) lesiones, respectivamente. Las demás lesiones (aunque sean medibles) en dichos órganos se registrarán como lesiones no medibles (aunque su tamaño sea > 10 mm por TAC).

Las lesiones diana deberán seleccionarse en función de su tamaño (lesiones con el diámetro mayor) y ser representativas de todos los órganos afectados, pero también deberán prestarse a mediciones repetidas reproducibles. Puede darse el caso de que, en ocasiones, la lesión de mayor tamaño no se preste a una medición reproducible, circunstancia en la cual deberá seleccionarse la siguiente lesión de mayor tamaño que pueda medirse de modo reproducible.

Los ganglios linfáticos merecen mención especial, ya que son estructuras anatómicas normales que pueden ser visibles mediante técnicas de imagen aunque no estén afectados por el tumor. Como se ha señalado, los ganglios patológicos que se definan como medibles y que puedan identificarse como lesiones diana deben cumplir el criterio de un eje menor ≥ 15 mm en la TAC. Solamente el eje menor de estos ganglios contribuirá a la suma basal. El eje menor del ganglio es el diámetro utilizado normalmente por los radiólogos para juzgar si dicho ganglio se encuentra afectado por un tumor sólido. El tamaño ganglionar se notifica normalmente en dos dimensiones en el plano en el que se obtienen las imágenes (en la TAC es casi siempre el plano axial; en la RMN, el plano de adquisición puede ser axial,

sagital o coronal). La más pequeña de estas medidas es el eje menor. Por ejemplo, un ganglio abdominal que mide 20 x 30 mm tiene un eje menor de 20 mm y cumple los requisitos de un ganglio maligno medible. En este ejemplo, 20 mm es la medida del ganglio que debe registrarse. Todos los demás ganglios patológicos (aquellos con un eje menor ≥ 10 y < 15 mm) se considerarán lesiones no diana. Los ganglios con un eje menor < 10 mm se considerarán no patológicos y no tendrán que registrarse ni ser objeto de seguimiento.

Las lesiones irradiadas en las 3 semanas previas al día 1 del ciclo 1 quizá no puedan contabilizarse como lesiones diana.

Lesiones no diana

Todas las demás lesiones (o focos de enfermedad), incluidos los ganglios linfáticos patológicos, deberán identificarse como lesiones no diana y registrarse también en el momento basal. No se requieren mediciones.

En el cuaderno de recogida de datos (CRD) es posible registrar como un solo elemento varias lesiones no diana que afecten a un mismo órgano (p. ej., “múltiples adenopatías pélvicas” y “múltiples metástasis hepáticas”).

Después del momento basal, las variaciones de las lesiones no diana solo contribuirán a la evaluación de la respuesta completa (es decir, se logra una respuesta completa únicamente con la desaparición completa de todas las lesiones tumorales, incluidas las lesiones no diana) y no se utilizarán para evaluar la progresión de la enfermedad.

CÁLCULO DE LA SUMA DE LOS DIÁMETROS

Se calculará una suma de los diámetros (el mayor en las lesiones no ganglionares, el eje menor en las ganglionares) de todas las lesiones diana como medida de la masa tumoral.

La suma de los diámetros se calculará en el momento basal y en cada evaluación tumoral para clasificar las respuestas tumorales.

Suma de los diámetros en el momento basal: suma de los diámetros de todas las lesiones diana identificadas en el momento basal antes del tratamiento el día 1.

Suma de los diámetros en un momento de evaluación tumoral: en cada evaluación tumoral durante el estudio indicada en el protocolo o cuando esté clínicamente indicado, la suma de los diámetros en el momento de evaluación tumoral se calculará mediante estudios de imagen del tumor. Todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas que hayan surgido después del momento basal contribuirán a la suma de los diámetros en el momento de evaluación tumoral. En consecuencia, todas las variaciones porcentuales netas de la masa tumoral por evaluación, según los criterios RECIST modificados, contarán para la cinética del tamaño y crecimiento de las lesiones antiguas y nuevas conforme vayan apareciendo.

CRITERIOS DE RESPUESTA

Evaluación de las lesiones diana

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones diana. Los ganglios linfáticos cuyo eje menor disminuye a < 10 mm se consideran normales.

Respuesta parcial (RP): disminución de al menos un 30% de la suma de los diámetros de todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas, tomando como referencia la suma basal de los diámetros, en ausencia de RC.

Nota: La aparición de lesiones medibles nuevas es un factor que se incluye en la masa tumoral global pero que *no equivale automáticamente a progresión de la enfermedad* hasta que la suma de los diámetros aumente $\geq 20\%$ en comparación con la suma de los diámetros mínima.

Enfermedad estable (EE): la disminución no es suficiente para considerar que ha habido RP y el aumento no es suficiente para considerar que se trata de PE, tomando como referencia la suma menor durante el estudio.

Progresión de la enfermedad (PE): aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas, tomando como referencia la suma más pequeña durante el estudio (esto incluye la suma basal cuando sea la más pequeña durante el estudio). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe presentar un incremento absoluto de al menos 5 mm.

Efecto de las lesiones nuevas sobre los criterios RECIST modificados

Las lesiones nuevas no cumplen, por sí solas, los criterios de progresión de la enfermedad. Sin embargo, su contribución a la masa tumoral total se incluye en la suma de los diámetros, que se utiliza para determinar la respuesta tumoral global según los criterios RECIST modificados.

EVALUACIÓN DE LA MEJOR RESPUESTA GLOBAL SEGÚN LOS CRITERIOS RECIST MODIFICADOS

RESPUESTA EN EL MOMENTO DE EVALUACIÓN

Se supone que en cada momento especificado en el protocolo se realizará una evaluación de la respuesta. En la tabla 1 se ofrece un resumen de la estimación del estado de respuesta global en cada momento de evaluación en los pacientes con enfermedad medible en el momento basal.

EVALUACIONES OMITIDAS Y DESIGNACIÓN DE NO EVALUABLE

Cuando no se realice una prueba de imagen o medición en un momento concreto, el paciente no será evaluable (NE) en ese momento. Si solo se realiza un subgrupo de mediciones de las lesiones en una evaluación, lo habitual es considerarlo también NE en ese momento, a menos que pueda darse un argumento convincente de que la contribución de las lesiones omitidas individuales no modificaría la respuesta asignada en el momento de evaluación. Esto sucedería con toda probabilidad en caso de PE. Por ejemplo, si un paciente tiene una suma basal de 50 mm con tres lesiones medidas y en el seguimiento solo

se evalúan dos lesiones, pero deparan una suma de 80 mm, dicho paciente habrá alcanzado el estado de PE, independientemente de la contribución de la lesión omitida.

Tabla 1 Definiciones de respuesta en el momento de evaluación según los criterios RECIST modificados

Variación % de la suma de los diámetros (incluidas las lesiones medibles nuevas cuando estén presentes)	Definición de lesiones diana	Definición de lesiones no diana	Lesiones medibles nuevas	Lesiones no medibles nuevas	Respuesta global en el momento de evaluación según los criterios RECIST modificados
- 100% ^a	RC	RC	No	No	RC
- 100% ^a	RC	Sin RC o no todas evaluadas	No	No	RP
≤ -30%	PR	Cualquiera	Sí o no	Sí o no	RP
> -30% a < +20%	EE	Cualquiera	Sí o no	Sí o no	EE
No todas evaluadas	No evaluado	Cualquiera	Sí o no	Sí o no	NE
≥ +20%	PE	Cualquiera	Sí o no	Sí o no	PE

RC = respuesta completa; NE = no evaluable; PE = progresión de la enfermedad; RP = respuesta parcial; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; EE = enfermedad estable.

^a Cuando los ganglios linfáticos se incluyen como lesiones diana, la variación % de la suma de los diámetros puede no ser 100% aunque se cumplan los criterios de respuesta completa ya que un ganglio linfático normal se define como el que tiene un eje menor < 10 mm. Cualquier ganglio linfático patológico (sea diana o no diana) deberá presentar una reducción del eje menor a < 10 mm para cumplir la definición de RC.

MEJOR RESPUESTA GLOBAL: TODOS LOS MOMENTOS

La mejor respuesta global se determinará una vez que se conozcan todos los datos del paciente.

La mejor respuesta global según los criterios RECIST modificados se interpretará como se indica a continuación:

- **RC:** desaparición completa de todas las lesiones tumorales (diana y no diana) y ausencia de lesiones medibles o no medibles nuevas, confirmada en una evaluación realizada ≥ 4 semanas después de la fecha de la primera documentación. Todos los ejes menores de los ganglios linfáticos deben ser < 10 mm.
- **RP:** disminución de la suma de los diámetros de todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas ≥ 30% con respecto al momento basal, en ausencia de RC, confirmada en una evaluación realizada ≥ 4 semanas después de la fecha de la primera documentación.
- **EE:** no se cumplen los criterios de RC, RP y PE.

- **PE:** aumento de la suma de los diámetros de todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas $\geq 20\%$ con respecto al valor mínimo, confirmado en una evaluación realizada ≥ 4 semanas después de la fecha de la primera documentación, de la manera siguiente:

La evaluación de confirmación revela un aumento medible adicional de la masa tumoral, medida mediante la suma de los diámetros de todas las lesiones diana y todas las lesiones medibles nuevas.

Este protocolo permite que los pacientes sigan recibiendo el tratamiento del estudio incluso tras la PE radiológica confirmada según los criterios RECIST modificados y los pacientes podrán obtener una mejor respuesta global de RP o RC en función de la regresión tumoral lograda en cualquier momento antes de la discontinuación del tratamiento del estudio.

Anexo 2

EORTC QLQ-C30 (escala de calidad vida relacionada con la salud)

EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor conteste todas las preguntas usted mismo/a marcando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas "correctas" ni "incorrectas". La información que nos proporcione se mantendrá estrictamente confidencial.

Por favor, escriba sus iniciales:

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

La fecha de hoy (día, mes, año):

	Para nada	Un poco	Bastante	Extremadamente
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieran un gran esfuerzo como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para salir a caminar por largo <u>tiempo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para salir a caminar por <u>corto</u> tiempo fuera de la casa?	1	2	3	4
4. ¿Necesita quedarse en cama o en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o ir al baño?	1	2	3	4

Durante la última semana:

	Para nada	Un poco	Bastante	Extremadamente
6. ¿Estuvo limitado/a al hacer su trabajo u otras actividades diarias?	1	2	3	4
7. ¿Estuvo limitado/a al hacer sus pasatiempos u otras actividades de tiempo libre?	1	2	3	4
8. ¿Le faltó el aire?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha sentido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Anexo 3
Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)

FACT-B + 4 (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends.....	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness.....	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-B + 4 (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the **past 7 days**.

EMOTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

FACT-B + 4 (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the **past 7 days**.

ADDITIONAL CONCERNS		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
B1	I have been short of breath	0	1	2	3	4
B2	I am self-conscious about the way I dress.....	0	1	2	3	4
B3	One or both of my arms are swollen or tender.....	0	1	2	3	4
B4	I feel sexually attractive	0	1	2	3	4
B5	I am bothered by hair loss	0	1	2	3	4
B6	I worry that other members of my family might someday get the same illness I have	0	1	2	3	4
B7	I worry about the effect of stress on my illness	0	1	2	3	4
B8	I am bothered by a change in weight	0	1	2	3	4
B9	I am able to feel like a woman	0	1	2	3	4
P2	I have certain parts of my body where I experience pain...	0	1	2	3	4
Q6	On which side was your breast operation? Left Right (please circle one)					
B10	Movement of my arm on this side is painful.....	0	1	2	3	4
B11	I have a poor range of arm movements on this side.....	0	1	2	3	4
B12	My arm on this side feels numb	0	1	2	3	4
B13	I have stiffness of my arm on this side.....	0	1	2	3	4

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Características clínicas y tratamiento actual del cáncer de mama subgrupo triple negativo. Ernesto Korbenfeld. Revista Argentina de Mastología 2009; 28(99): 144-151.
- The Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-A317 in Combination With BGB-290 in Subjects With Advanced Solid Tumors. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02660034>
- Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Emilio José Olaya Guzmán. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010;15(4):228-236.
- Investigaciones sobre nuevos tratamientos contra el cáncer de mama triple negativo. Disponible en: https://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/triple_negativo/investigaciones
- AECC.es, Información sobre el cáncer de mama. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
- GEICAM.org, ¿Qué es el cáncer de mama? Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/que-es-el-cancer-de-mama>
- GEICAM.org, Tratamiento del cáncer de mama. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tratamiento>
- Cancer.org, Tratamiento del cáncer de seno. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento.html>
- Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody. Disponible en: <http://www.beigene.com/pipeline/clinical-candidates/bgb-a317/>
- Pamiparib: an investigational PARP Inhibitor. Disponible en: <http://www.beigene.com/pipeline/clinical-candidates/bgb-290/>
- Reglamento (UE) nº536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los Ensayos Clínicos de Medicamentos de Uso Humano y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158/1, (27-05-2014).
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, nº 307, (24-12-2015).
- AEMPS. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España; versión del 9 de mayo de 2016.

- AEMPS. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos; versión del 3 de febrero de 2016.
- Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95); 1997.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, nº 17, (19-1-2008).
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se Establecen los Principios y las Directrices Detalladas de las Buenas Prácticas Clínicas Respecto a los Medicamentos en Investigación de Uso Humano, así como los Requisitos para Autorizar la Fabricación o Importación de Dichos Productos. Diario Oficial de la Unión Europea, L 91/13, (9-4-2005).
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 Relativa a la Aproximación de las Disposiciones Legales, Reglamentarias y Administrativas de los Estados Miembros sobre la Aplicación de Buenas Prácticas Clínicas en la Realización de Ensayos Clínicos de Medicamentos de Uso Humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 121/34, (1-5-2001).
- Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 136/34, (30-4-2004).
- Ley 29/2006, de 26 de julio de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27-7-2006).
- Pérez Romero A. Estrategias de eficiencia en la gestión de ensayos clínicos: monitorización basada en el riesgo. 12 de noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.dynasolutions.com/publicaciones/pdf/21.pdf>
- EMA. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. Londres: EMA; 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf
- FDA. Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. Estados Unidos: U. S. Department of Health and Human Services; 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>
- ICH Harmonised tripartite Guideline—Quality risk management—Q9. 2005. Disponible en:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2008. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
- EMA. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. Londres: EMA, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf
- Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos. «BOE» núm. 183, de 30/07/2018.