

Efectividad y seguridad del Nimotuzumab en pacientes con tumores gliales.

----- Título abreviado del estudio:

Efectividad y seguridad del Nimotuzumab en pacientes con tumores gliales.

----- Título completo del estudio:

Evaluación de la efectividad y seguridad del anticuerpo monoclonal hR3(Nimotuzumab)para el tratamiento de pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad.

----- Palabras claves:

Nimotuzumab,Tumores Gliales.

----- Identificadores del ensayo:

IIC RD-EC0114, Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Promotor principal:

Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Otros promotores:

No Procede

----- Participación del CENCEC en el ensayo:

1. Servicio completo

----- Fuentes de financiamiento del estudio:

Reserva Estatal

----- Agencia reguladora que aprueba el inicio del ensayo:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos(CECMED),Notificación,04-076-08B

----- Fecha de la autorización de inicio por Agencia reguladora:

16/09/2008 00:00

----- Número de referencia en la agencia reguladora:

04-076-08B

----- Estado del producto:

2. Producto registrado en la indicación

----- Agencia que registró el producto:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos(CECMED)

----- Número de registro sanitario:

1745-C

----- Fecha de registro sanitario:

19/02/2002 00:00

----- Países de reclutamiento:

Cuba

----- Provincia del Sitio clínico principal:

Ciudad Habana

----- Nombre del Sitio clínico principal:

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas(CIMEQ)

----- Investigador del Sitio clínico principal:

DrC.Javier Figueredo Mendez,Esp de 2do Grado en Neurocirugía.

----- Otros sitios clínicos:

Ciudad Habana,Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras,Dra.Silvia Noema Salva.Esp.2do grado en Neurocirugía.

Ciudad Habana,Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología,Dra.Daysi Chi Ramírez,Esp.1er grado en Neurología,Esp.2do grado en Oncología.

Ciudad Habana,Hospital Carlos J.Finlay,Dr.Víctor Dubois,Esp.2do grado en Neurocirugía.

Ciudad Habana,Hospital Universitario Calixto García,Dra.Maria Teresa Solomón Cardona,Esp.1er

grado en Neurocirugía.

Pinar del Río, Hospital III Congreso, Dra. Bárbara Iglesias Hernández, Esp. 1er grado en Oncología.

Matanzas, Hospital José R. López Tabrane, Dr. Rafael Guerra Sánchez, Esp. 1er grado en Neurocirugía.

Villa Clara, Hospital Arnaldo Milián Castro, Dr. José E. Vaquer Fernández, Esp. 1er grado en Neurocirugía.

Villa Clara, Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau, Dr. Julio Orlando Hernández Cruz, Esp. 1er en Oncología.

Camaguey, Hospital Oncologico Maria Curié, Dra. Carolina Toledo Jimenez, Esp. 1er grado en Oncología.

Holguín, Hospital Clínico-Quirúrgico Lucía Iñiguez Landin, Dr. Julio Cesar Selva Infantes, Esp. 2do grado en Neurocirugía.

Santiago de Cuba, Hospital Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora Torres, Dr. Rafael Domínguez Peña, Esp. 1er grado en Neurocirugía.

----- Comités de Etica:

Ciudad Habana, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), 1 de Julio de 2008.

Ciudad Habana, Hospital Hermanos Ameijeiras, 15 de Septiembre de 2008.

Ciudad Habana, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 29 de Junio de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Carlos J. Finlay, 22 de Enero de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Universitario Calixto García, 14 de Mayo de 2009.

Pinar del Río, Hospital III Congreso, 30 de Junio de 2008.

Matanzas, Hospital José R. López Tabrane, 22 de Abril de 2009.

Villa Clara, Hospital Universitario Dr. Celestino Hernandez Robau, 16 de Marzo de 2009.

Villa Clara, Hospital Arnaldo Milián Castro, 14 de Noviembre de 2008.

Camaguey, Hospital Maria Curié, 13 de Octubre de 2008.

Holguín, Hospital Clínico-Quirúrgico Lucía Iñiguez Landin, 29 de Septiembre de 2008.

Santiago de Cuba, Hospital Provincial Saturnino Lora Torres, 29 de Julio de 2008.

----- Etapa del Ensayo:

2. En Ejecución

----- Causa de terminación temprana:

----- Estado del reclutamiento:

2. En reclutamiento

----- Fecha del primer incluido:

30/09/2008 00:00

----- Fecha del último incluido:

13/01/2011 18:00

----- Total de pacientes incluidos:

103

----- Condición médica que se estudia:

Tumores Gliales de alto grado de Malignidad.

----- Tipo de la intervención:

3. Biológicos/Vacunas

----- Breve descripción de la(s) intervención(es):

Nimotuzumab: 200mg, vía endovenosa (vena antecubital), en un volumen de 250ml (completado con solución salina) en infusión durante una hora.

Fase Inducción: Nimotuzumab una vez por semana durante 6 semanas. Si el paciente es de diagnóstico reciente, este tratamiento se recibirá de forma concomitante con la Radioterapia (RT). Si a los 15 días después de la cirugía no es posible comenzar la RT, se comenzará el tratamiento con Nimotuzumab y la fase de inducción se extenderá hasta que termine la RT.

Radioterapia (RT): diario a 1.8-2 Gy, fraccionado en 5d/semana (lunes-viernes), dosis total: entre 50 y 60 Gy, durante 5-6 semanas.

Fase de mantenimiento o consolidación: Nimotuzumab 1 vez cada 14 días al terminar la fase de inducción, hasta deterioro del paciente por la enfermedad o toxicidad no tolerada.

----- Total de grupos:

1

----- Propósito primario de la intervención:

1. Tratamiento

----- Otro propósito primario del estudio:

----- Objetivos del ensayo:

General:

1. Determinar la efectividad y seguridad de la administración del Nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado hR3), en pacientes portadores de tumores gliales grado III y IV.

Específicos:

1. Evaluar la supervivencia global.

2. Evaluar respuesta antitumoral.

3. Determinar la Supervivencia libre de Progresión (SLP).

4. Evaluar en población abierta los eventos adversos en pacientes con tumores gliales con alto grado de malignidad tratados con el AcM h-R3.

5. Determinar el valor predictivo de la metilación del promotor de la enzima metilguaninametiltransferasa en el tratamiento del AcM hR3.

6. Investigar el efecto de la administración del AcM hR3 sobre la respuesta inmune anti-tumoral específica.

----- Tipo de objetivo a evaluar:

3. Seguridad/eficacia

----- Otro tipo de objetivo:

----- Hipótesis del EC:

En cuanto a la efectividad se espera que el uso del tratamiento del AcM Nimotuzumab en los pacientes portadores de tumores gliales grado III y IV, conducirá a un aumento de la supervivencia global.

----- Variable(s) Primaria(s):

Supervivencia Global. Tiempo (en meses) desde la fecha de inclusión del paciente hasta la fecha de fallecimiento o última fecha que se tiene noticias. Tiempo de Medición: desde la fecha de inclusión hasta la fecha de fallecimiento o última fecha que se tiene noticias.

----- Variables Secundarias:

Eventos adversos (EA). Tiempo de medición: en cada administración del producto. Formado por:

- Descripción del EA (nombre de cada evento que se presente)

- Intensidad del EA (Grado 1: Ligero, Grado 2: Moderado, Grado 3: Severo, Grado 4: Peligro para la vida, Grado 5: Muerte)

- Relación de causalidad del EA (Causalidad muy probable, Causalidad probable, Causalidad posible, No relacionado, Desconocido)

Respuesta objetiva antitumoral (Criterios MacDonal: Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Enfermedad Progresiva, Enfermedad estable). Tiempo de Medición: previo a la inclusión, en la semana 8 y cada 3 meses hasta los 24 meses.

Supervivencia libre de progresión (SLP). Tiempo entre el inicio del tratamiento y la fecha de la progresión clínica o imagenológica/última visita programada en que se tiene noticias del paciente/o fecha de su muerte. Tiempo de Medición: desde el inicio del tratamiento a la última visita programada en que se tiene noticias del paciente/o fecha de su muerte.

----- Género:

3. Ambos

----- Edad mínima:

18 años

----- Edad máxima:

Ninguna

----- Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con tumores gliales grados III ó IV confirmados por técnicas de Anatomía Patológica, que al momento de la inclusión en el ensayo, sean candidatos de tratamiento oncoespecífico o pacientes con el mismo diagnóstico que se encuentren en recaída.

2. Pacientes con edad ≥ 18 años de ambos sexos.

3. Estado general de salud según Índice de Karnofsky ≥ 50 .

4. Parámetros de laboratorio dentro de los límites normales definidos como:

Hematopoyéticos: Hemoglobina ≥ 9 g/L, Leucocitos Totales $\geq 3 \times 10^9$ células/L, Plaquetas $\geq 100 \times$

109/L Hepáticos:Funcionamiento hepático dentro de 2.5 veces límite superior normal y sin afecciones hepáticas demostradas por TGP,TGO y Fosfatasa alcalina.

5. Pacientes que expresen voluntad escrita de entrar en el estudio con su firma del documento de consentimiento informado.

6. Pacientes en edad fértil deberán poseer una prueba de embarazo negativo y emplear métodos contraceptivos efectivos tales como dispositivos intrauterinos, anticonceptivos hormonales, método de barrera o ligadura de trompas.

----- Criterios de Exclusión:

1.Embarazo o lactancia.

2.Pacientes con un segundo tumor concomitante.

3.Presentar una enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (cardiopatía,diabetes,hipertensión arterial).

4.Antecedentes de hipersensibilidad a otro producto semejante.

5.Estados alérgicos agudos severos.

6.Estados febriles.

7.Procesos sépticos severos.

----- Tipo de participante:

2. Enfermos

----- Aleatorización:

3. No aplicable

----- Enmascaramiento:

1. Abierto

----- Grupo control:

3. No controlado

----- Diseño:

1. Un solo grupo

----- Otro diseño:

----- Otros detalles del diseño:

----- Fase:

6. Fase IV

----- Tamaño de muestra:

Inclusión a 3 años.

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes generales):

Dra.Giselle Saurez

----- Lugar de trabajo (para inquietudes generales):

CIMAB S.A

----- Teléfono (para inquietudes generales):

Calle 206 No.1926 e/19 y 21 Atabey,Playa

----- Teléfono (para inquietudes generales):

(537)271 50-57 Ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes generales):

giselle@cim.sld.cu

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes científicas):

Dra. Giselle Saurez

----- Lugar de trabajo (para inquietudes científicas):

CIMAB S.A

----- Dirección (para inquietudes científicas):

Calle 206 No.1926 e/19 y 21 Atabey,Playa

----- Teléfono (para inquietudes científicas):

(537)271 50-57 Ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes científicas):

giselle@cim.sld.cu

----- Referencias:

1. National Cancer Institute SEER (1973-1995). Brain and other nervous system cancer. Trends in SEER incidence and U.S mortality. Cancer Statistics Review.
2. Cancer Statistics 2004. The American Cancer Society.
3. Mendoza, A y cols Resumen Incidencia de tumores Cerebrales primarios en adultosIV Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 1-31 marzo 2004)
4. Grossman S, Fisher JD, Piantadosi S, and Brem H. The new approaches to brain tumors. Cancer Control: JMCC 1998; 107-114.
5. Giese A, Bjerkving R, Berens M.E, and Westphal M. Cost of Migration Gliomas and Implications for Treatment. J Clinical Oncology 2003; Vol 21, 1624-1636.
6. Stewart LA. Meta-Analysis Group MCTU: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 2002, 359: 1011-1018
7. National Institute of Cancer. Adult Brain Tumor (PDQ). 2004.
8. Wersall P. et al. Intratumoral infusions of the monoclonal antibody, mAb 425, against the epidermal growth factor receptor in patients with advanced malignant gliomas. Cancer Immunol. Immunother 1997; 44: 157-164.
9. AJCC. Cancer Staging Handbook. Six Edition.
10. Perry JR, Cairncross JG. Glioma Therapies: How to tell which work? Journal of Clinical Oncology 2003. Vol 21, 3547-3549.
11. FDA –AACR Brain Tumor Endpoints Workshop, Bethesda, MD Jan 20, 2000
12. Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. Annals of Oncology 17 (Supplement 10): x183-x185, 2006.
13. M. J. van den Bent. Adjuvant treatment of high grade gliomas Ann Oncol 17: x186-x190, 2006.
14. . Mendelsohn J, Baselga J. Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonist in the Biology and treatment of Cancer. Journal of Clinical Oncology 2003. Vol 21, 2787-2799.
15. Tremont-Lukats I.W, Gilbert M.R. Advances in Molecular Therapies in Patients with Brain Tumors. Cancer Control 2003. Vol 10, 125-137.
16. Yang L, Ka-yun Ng, Kevin O, Lillehei. Cell Mediated Immunotherapy: A new approach to the treatment of Malignant Glioma. Cancer Control 2003. Vol 10, 138-147.
17. Feldkamp MM, Lau N, Guha A. Signal transduction pathways and their relevance in human astrocytomas. Cancer Immunol Immunother 1997; 44 : 157-164
18. Libermann TA et al. Expression of epidermal growth factor receptors in human brain tumors. Cancer Res 1984; 4: 753-760.
19. Steck PA., Lee P., Hung MC., Yung WKA. Expression of an altered epidermal growth factor receptor by human glioblastoma cells. Cancer Res 1988; 48:5433-5439.
20. Van der Valk P, Lindeman J., Kamphorst W. Growth factors profiles of human gliomas. Do non-tumor cells contribute to tumor growth in glioma? Ann Oncol 1997; 8:1023-1029
21. Ragel B, Jensen R.L. New approaches for the treatment of refractory Meningiomas. Cancer Control 2003. Vol 10, 148-158.
22. Feldkamp MM, Lala P, Lau N, Roncari L, Guha A. Expression of activated epidermal factor receptors, Ras-guanosine triphosphate, and mitogen activated protein kinase in human glioblastoma multiforme specimens. Neurosurgery 1999; 45 (6):1442-1453
23. .Lorimer IA. Mutant epidermal growth factor receptors as targets for cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets. 2002 Jun;2(2):91-10
24. .Khoshimn S, et al. Inhibition of phospholipase C-gamma 1 activation blocks glioma cell motility and invasion of fetal rat brain aggregates. Neurosurgery 1999; (44) 3: 568-577.
25. Laerum OD, Nygaard SJ, Steine S, Mork SJ, Engebraaten O, Peraud A, Kleihues P, Ohgaki H. Invasiveness in vitro and biological markers in human primary glioblastomas. J Neurooncol. 2001 Aug;54(1):1-8
26. Kerbel RS, Vioria-Petit A, Okada F, Rak J. Establishing a link between oncogenes and tumor angiogenesis. Mol Med 1998; 4(5):286-295.
27. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and near future. Carcinogenesis 2000; 21 (3) 505-

515. Cohen S. Human Epidermal growth Factor: Isolation and Chemical and Biological properties. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA.* 1975; 72 1: 317.
28. Stoccheck CM.: Role of the Epidermal Growth Factor in Carcinogénesis. *Cancer Research.* 1986; 46: 1030-1037.
29. Carpenter G. Cohen S. Epidermal Growth Factor. *Annu Rev Biochem.* 1979; 48:193-216.
30. Gregory. H, Isolation and structure of urogastrone and its relationships to Epidermal Growth Factor. *Nature.* 1975; 257: 325-327.
31. Gray A., Dull TJ., Ullrich A. Nucleotide sequence of Epidermal Growth Factor. *Nature.* 1983; 303:722-725.
32. Scott J, Urdea M., Quiroga M., Fong N., Rutter WJ. Structure of mouse submaxillary messenger RNA encoding EGF and 7 related proteins. *Science.* 1983; 221: 236-240.
33. Pérez R., Lage A., Los factores de crecimiento y sus relaciones con la transformación maligna. *Interferón y Biotecnología* 1994; 3(3): 179-2093
34. Greenfeld C., Hills H., Watterfield MD., Blundell TL . EGF binding induces a conformational change in the external domain of its receptor. *Emb J* 1989; 8:4115-412432. Ullrich. A, Schellinger J., Signal transduction by receptor with tyrosine kinase activity. *Cell.* 1990; 61: 203-212.
35. Liu KJ, Chen CT, Hu WS, Hung YM, Hsu CY, Chuang BF, Juang SH. Expression of cytoplasmic-domain substituted epidermal growth factor receptor inhibits tumorigenicity of EGFR-overexpressed human glioblastoma multiforme. *Int J Oncol.* 2004 Mar;24(3):581-90
36. Schellinger J., Signal Transduction by allosteric receptor oligomerization. *Trends Biochem. Science.* 1990; 13: 443-447.
37. Merlino G.T, Xu Y. Ishu S. Application and enhanced expression of the EGF-R in A-431 carcinoma cells. *Science.* 1984.224:417-419.
38. Yamamoto T., Nishida T, Kawai S. The erb gene of avian erythroblastosis virus is a member of the src family. *Cell.*1983; 35:71-78.
39. Haley D., Hsuan JJ, and Watterfield. Analysis of the mammalian fibroblast transformation by normal and mutated human EGF receptors. *Oncogene* 4. 1989; 4:279-283.
40. Santon JB, Cronin MT, Mendelshon J. Effects of the EGFR concentration on tumorigenicity of A431 cells in nude mice. *Cancer Research.* 1986; 46:4701-4705.
41. Filmus T. Trent J.M., Pollack M. EGF R gene amplified MDA 468 breast cancer cell line and its nonamplified variants. *Molecular and Cellular Biology,* 1987; 7:251-256.
42. Pérez R, Pascual MR, Macías A and Lage A. EGF receptors in human breast cancer. *Breast Can. Res.Treat.,* 1984; 4:189-193.
43. Ríos MA, Macías A, Pérez R and Lage A. Receptors for EGF and estrogen as predictors of relapse in patients with mammary carcinomas. *Anticancer Res.* 1988; 8:173-176
44. Uhlman D.L, Nguyen P., Manivel J. *Clinical Cancer Research.* 1995; 1:913-920.
45. Aaronson A.S, *Growth Factors and Cancer.* *Science,* 1991; 254: 1146-1152.
46. Putsztai L., Lewis C., Lorenzen J. *Growth Factors: regulation of normal and neoplastic growth.* *J. Pathol* 1993; 169: 191-201.
47. Margollis B., Rhee SG., Felder S., Mervic M. EGF induces tyrosine phosphorylation of Phospholipase CII: A potential mechanism for receptor signaling. *Cell* 1989; 57:1101-1107.
48. Gordon T., Carpenter Epidermal Growth Factor: The receptor and its function. *Biofactors* 1989; 2:11-15.
49. Countway JL., Mcquilkin P., Girones N., Davis RJ. Multisite phosphorylation of the Epidermal Growth Factor. *J Biol Chem,* 1988; 263:3610-3617
50. Osborne C.K., Arteaga CL. Autocrine and Paracrine Growth Factor regulation of breast cancer: Clinical implications. *Breast Cancer Research Treatment* 1990; 15: 3-11.
51. Pérez R., Pascual MR., Macías A. and Lage A.: Epidermal Growth Factor receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1984; 4, 189 193.
52. Kaplan. PL., Andersen M., Ozanne. B. Transforming Growth Factors enables cells to growth in the absence of serum: an autocrine system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79, 485-489.
53. Pérez R., Betsholtz C., Westermark B. Frequent expression of growth factors for mesenchymal cells in human mammary carcinoma cell lines. *Cancer Research* 1987; 47, 3425-3429.
54. Dobashi Y., Stren DF., Membrane anchored form of EGF stimulate focus formation and

intercellular communication. *Oncogene*. 1991; 6:1151-1159.

55. Castellani R., Vischer DW., Wykes S., Sarkar FH. Interaction of transforming growth Factor alfa and EGF receptor. An immunohistologic study. *Cancer*. 1994; 73(2): 344-349.

56. Ramnarayan K., Skaletsky E.. Antibody humanization predicted by computer Graphic Analysis. *Am. Biotechnology Lab*. 13 (9): 26-28.; 1995

57. C. Mateo, E. Moreno, K. Amour, J, Lombardero, W. Harris and R. Perez. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the EGF-R: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology* 1997; 3: 71-81.

58. Crombet T., Torres O., Rodríguez V., Menéndez A., Stevenson A., Ramos M., Torres F., Figueredo R., Veitía I., Iznaga N , Pérez R and Lage A. Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against Epidermal Growth Factor Receptor in advanced brain tumor patients. Preliminary study. *Hybridoma*, 2001; Vol 20, Number 2.

59. Burtneess BA, Li Y, Flood W, et all. Phase III trial comparing cirplatin (C) + Placebo (P) to C + anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients with metastatic/recurrent head and neck cancer (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. Vol 21, 901.

60. Tewes M, Schleucher N, Dirsch O, et all. Results of a phase I trial of a humanized anti epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72000 in patients with EGFR expressing solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. Vol 21, 378

61. Tewes M, Schleucher N, Dirsch O, et all. Results of a phase I trial of a humanized anti epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72000 in patients with EGFR expressing solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. Vol 21, 378

62. Burtneess BA, Li Y, Flood W, et all. Phase III trial comparing cirplatin (C) + Placebo (P) to C + anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients with metastatic/recurrent head and neck cancer (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. Vol 21, 901.

63. Miyamoto C. et al. Utilization of 125 Iodine monoclonal antibody in the management of primary glioblastoma multiforme. *Radiat Oncology Investigation* 1995; 3:126

64. Faillot T et al. A Phase I study of an anti-Epidermal Growth Factor Receptor monoclonal antibody for the treatment of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1996; 39:478-483

65. Crombet T, Torres L, Neninger E, Catala M, Solano ME, Perera A, Torres O, Iznaga N, Torres F, Perez R, Lage A. Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer. *J Immunother*. 2003 Mar-Apr;26(2):139-48.

66. Tania Crombet Ramos, Rolando Pérez Rodríguez, Agustín Lage Dávila, Marta Osorio Rodríguez, Teresa Cruz. Anticuerpo monoclonal humanizado h-R3:un nuevo concepto terapéutico para el tratamiento del cáncer avanzado *Biología Aplicada* 2003; Vol.20, No.1

67. Tania Crombet Ramos et al. Treatment of High-Grade Glioma Patient with the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Antibody hR3: Report from a Phase I/II Trial *Cancer Biol Ther*. 2006 Apr 19;5(4)

68. Declaración de Helsinki en la WMA General Assembly, Edimburgo, Escocia, Octubre, 2000.

69. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Ciudad Habana 2000

70. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 3.1, 2003

71. Un estudio multicéntrico, abierto y aleatorio para determinar la seguridad y eficacia del h-R3 en combinación con quimioterapia y radioterapia o radioterapia sola en pacientes con diagnóstico histológico de Carcinoma avanzado (Estadio III o IV) de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (CCECC) Biocon Biopharmaceuticals Private Limited 20th KM Hosur Road Electronic City P.O. Bangalore 560 100 INDIA, 2004

72. MacDonald response Criteria *Journal of clinical oncology* Vol 8, No 7 (july), 1990: pp 1277-1280

73. Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*, 344: 783- 792, 2001.

74. Informe parcial del estrato Glioblastoma Multiforme entregado al CECMED en septiembre 2008

75. Monika E. Hegi et al. MGMT gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352; 10: 997-1002

76. Alba A Brandes et al. MGMT Promoter Status Can Predict the Incidente and Outcome of

Pseudoprogression alter concomitant Radiochemotherapy in newly diagnosed Glioblastoma patients.
Journal Clinical Oncology 2008; 26: 2192-2197

----- Resultados:
----- Modificaciones Realizadas al Protocolo:
----- Aprobaciones a las Modificaciones Realizadas por los

Comités de Etica:

----- Nombre del Registro Público:

RPCEC

----- Código del Registro Público:

RPCEC00000087

----- Fecha en que se registra el ensayo:

18/09/2009 20:00

----- Fecha de última actualización:

24/08/2009 20:00

----- Fecha de la próxima actualización:

20/02/2010 18:00

Instrucciones: Complete los datos que se encuentran clasificados en pestañas. Para moverse entre las pestañas use los botones "siguiente" y "anterior". Puede almacenar los datos en cualquier momento con el boton "guardar".:

Agregar un Comentario