

## MEMORIA CIENTÍFICA

**TÍTULO:** Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication (BIOMEDE)

**COORDINADOR CIENTIFICO:** Profesor Luis Madero López

**INVESTIGADOR PRINCIPAL EN ESPAÑA:** Dr Francisco José Bautista Sirvent

**INSTITUCIÓN:** Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

---

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication (BIOMEDE)

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer pediátrico, glioma difuso de tronco, dianas moleculares, medicina personalizada, ensayos clínicos precoces, desarrollo de nuevos fármacos

**DURACIÓN:** 5 años - **CLASIFICACIÓN:** Investigación traslacional

**NOMBRE DEL CENTRO:** Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

**DIRECCIÓN POSTAL:** Avenida de Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid

**TELÉFONO:** 0034 915 03 59 00 – Ext 376

**FAX:** 0034 915 035 902

### **RESUMEN:**

El cáncer es la primera causa de muerte en niños y adolescentes. En particular, los gliomas difusos de tronco del encéfalo aparecen casi exclusivamente en la edad pediátrica y son uno de los tumores cerebrales más frecuentes en niños. Su pronóstico es muy desfavorable, y la mayor parte de ellos fallecen en los dos primeros años tras el diagnóstico. Hasta la fecha la base del tratamiento ha consistido en radioterapia, y la adición de tratamientos farmacológicos no ha permitido mejorar las cifras de supervivencia. Existe por tanto una urgente necesidad de desarrollar nuevas terapias que mejoren estos resultados. En la actualidad se están desarrollando nuevas terapias basadas en la biología molecular del cáncer que han permitido cambiar el pronóstico vital de enfermedades hasta hace poco consideradas como incurables. Este concepto se conoce como medicina personalizada por en el que un individuo con un tumor en particular puede recibir un tratamiento dirigido y específico en función de las alteraciones moleculares y biológicas presentes en su tumor.

**BIOMEDE (NCT02233049 - [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))** es el primer ensayo clínico a nivel mundial cuyo objetivo principal es evaluar el impacto de la adición de un tratamiento farmacológico a la radioterapia sobre la supervivencia en los gliomas difusos de tronco. Es un ensayo innovador donde por medio de una biopsia del tumor se analizarán las características moleculares de la enfermedad a través de técnicas moleculares de alta resolución y por el que el paciente podrá recibir un tratamiento dirigido en función de las alteraciones biológicas encontradas.

Este ensayo clínico permitirá evaluar en un importante número de pacientes si estas hipótesis son ciertas. Para ello es imprescindible que el número de países y centros investigadores participantes sea el mayor posible y que toda la información recogida sea analizada de forma homogénea para obtener conclusiones sólidas que permitan hacer avanzar en este campo tan concreto de la medicina. Hasta el momento, el estudio solo está abierto en Francia, y otros países como Dinamarca, Inglaterra y España van a entrar a formar parte.

La institución responsable (Sponsor) de este ensayo clínico es Gustave Roussy en París, y el investigador principal el Dr Jacques Grill. El hospital Niño Jesús en Madrid será la institución de referencia a nivel nacional (Co-Sponsor) para este estudio y liderará la coordinación de este proyecto con otros tres centros participantes en España: Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitario Vall d'Hebro y Sant Joan de Deu (Barcelona). Estos cuatro centros forma parte del consorcio internacional ITCC (Innovative therapies for children with cancer), cuyo objetivo fundamental es desarrollar nuevas terapias para niños y adolescentes con cáncer.

## **DISEÑO Y OBJETIVOS:**

Los pacientes pediátricos diagnosticados de un glioma difuso de tronco y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del ensayo clínico BIOMEDE pueden ser elegibles para este estudio en los centros españoles seleccionados.

Los pacientes afectos de esta patología procederán a hacerse una biopsia del tumor primario que se enviará a los centros franceses de referencia para su análisis de forma centralizada (Hospital Curie y St Anne en París). El análisis molecular pormenorizado del tumor permitirá identificar las dianas moleculares de estos pacientes y ofrecerles uno de los tres tratamientos específicos para esas alteraciones particulares evidenciadas en cada individuo. Los tres medicamentos en cuestión (Dasatinib, Erlotinib y Everolimus) serán aportados por las industrias farmacéuticas responsables. El tratamiento con estas terapias dirigidas se administrará de forma concomitante con la radioterapia y tras el final de la misma hasta un máximo de 12 meses. Los pacientes serán seguidos tras este periodo de forma regular (Ver esquema más abajo)



Dada la complejidad de este procedimiento, los neurocirujanos responsables de cada centro deben de tener una formación específica en este tipo de biopsias, para lo cual habrá un curso de capacitación para todos ellos.

En España los cuatro centros seleccionados son el Hospital Niño Jesús (Madrid), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitario Vall d'Hebrón y Sant Joan de Deu (Barcelona). Estos cuatro centros forma parte del consorcio internacional ITCC (Innovative therapies for children with cancer), cuyo objetivo fundamental es desarrollar nuevas terapias para niños y adolescentes con cáncer ([www.itcc-consortium.org](http://www.itcc-consortium.org)).

El Hospital del Niño Jesús actuará como Co-Sponsor nacional de este estudio. El investigador principal será el Dr Francisco Bautista, de este mismo centro. Habrá un neurocirujano y un radioterapeuta de referencia para cada uno de esos centros.

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Evaluar la eficacia de tres terapias dirigidas (Erlotinib, Dasatinib y Everolimus) sobre la supervivencia global en pacientes con gliomas difuso de tronco en combinación con radioterapia de acuerdo a las anomalías biológicas presentes en cada tumor.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Evaluar la seguridad de estos tres medicamentos cuando se administran en combinación con la radioterapia.
- Evaluar la eficacia en términos de supervivencia global y supervivencia libre de evento de cada una de las cohortes.
- Evaluar la estrategia global en términos de supervivencia global y supervivencia libre de evento de toda la cohorte y compararla con controles históricos.

## **ASPECTOS ECONÓMICOS:**

La institución que actuará como Co-Sponsor de este estudio será la Fundación para la Investigación del Hospital Niño Jesús, Madrid.

Para llevar a cabo esta tarea, es preciso delegar en una CRO (en sus siglas en inglés "clinical research organization"), que cuenta con la infraestructura necesaria para poder llevar a cabo todas las actividades relacionadas con un estudio tan complejo y costoso, entre otras: sumisión de la documentación del ensayo a las autoridades competentes nacionales (Agencia Española del Medicamento, etc), aprobación por parte de los Comités Éticos de cada centro, actividades de farmacovigilancia o actividades de monitorización.

Solo una organización de estas características es capaz de poder desarrollar este ensayo en conjunción con la institución responsable, en este caso la Fundación para la Investigación del Hospital Niño Jesús.

Al ser un ensayo clínico puramente académico no habrá ningún tipo de remuneración económica por parte del Sponsor de este estudio (Hospital Gustave Roussy) por paciente incluido a las instituciones participantes, ni ningún tipo de remuneración económica para los investigadores ni para los pacientes. Sólo en el momento de tener la aprobación de apertura del ensayo por parte de las autoridades competentes nacionales, el Sponsor (Gustave Roussy) se compromete a entregarnos la suma de 10.000 euros como única ayuda para este estudio.

La totalidad del dinero necesario para este ensayo irá destinado al proceso de apertura y mantenimiento del estudio en cuatro centros españoles.

De ahí la necesidad de obtener financiación externa para poder abrir este ensayo en nuestro país.

En este caso en particular, y después de haber hecho un proceso de selección de diferentes CROs, hemos elegido a APICES ([www.apices.es](http://www.apices.es)) como CRO para llevar a cabo este proceso. APICES es una empresa de trayectoria contrastada, con la que trabajamos para otros proyectos de investigación y que además ha sido la primera en obtener la certificación ISO 9001:2015 en Europa.

Los detalles del presupuesto y el calendario de facturación se detallan en la siguiente tabla en euros. Los presupuestos de la CRO se adjuntan en un documento aparte.

<b>Calendario Facturación</b>	<b>IMPORTE SIN IVA</b>	<b>IMPORTE CON IVA</b>
Pago Inicial	10.400,00	12.584,00
Trimestre 2	13.572,00	16.422,12
Trimestre 3	2.722,00	3.293,62
Trimestre 4	2.722,00	3.293,62
Trimestre 5	3.922,00	4.745,62
Trimestre 6	2.722,00	3.293,62
Trimestre 7	2.532,00	3.063,72
Trimestre 8	2.460,00	2.976,60
Trimestre 9	3.660,00	4.428,60
Trimestre 10	2.460,00	2.976,60
Trimestre 11	2.460,00	2.976,60
Trimestre 12	2.460,00	2.976,60
Trimestre 13	3.660,00	4.428,60
Trimestre 14	2.460,00	2.976,60
Trimestre 15	2.460,00	2.976,60
Trimestre 16	2.460,00	2.976,60
Trimestre 17	3.660,00	4.428,60
Trimestre 18	2.460,00	2.976,60
Trimestre 19	2.460,00	2.976,60
Trimestre 20	2.460,00	2.976,60
Trimestre 21	3.660,00	4.428,60
Trimestre 22	5.340,00	6.461,40
Al cierre del estudio	700,00	847,00
<b>TOTAL</b>	<b>83.872,00</b>	<b>101.485,12</b>

Para este proyecto habrá dos beneficiarios, APICES como CRO y la Fundación para la Investigación del Hospital Niño Jesús. Los pagos a estas dos entidades se harán en función de las actividades que cada una de ellas desempeñe en el proyecto, siendo el grueso de las necesidades económicas para la CRO.

### **CALENDARIO DE ACTIVIDADES:**

A día de hoy (24 de Noviembre de 2015) ya disponemos de toda la documentación necesaria para hacerla llegar a las autoridades competentes y a los comités de investigación de los centros participantes.

El contrato entre la Fundación para la Investigación del Hospital Niño Jesús y Gustave Roussy está pendiente de firma definitiva, así como el contrato con la CRO APICES.

Para poder empezar llevar a cabo estas actividades iniciales necesitamos el soporte económico que asegure por el momento el pago inicial y del trimestre 2 que es donde se centran los gastos más importantes, e idealmente el resto de los pagos previstos por el calendario.

Una vez firmado el contrato con el Sponsor y la CRO el proceso de apertura lleva unos 6 meses de media, a partir de los cuales pueden empezar a incluirse pacientes en este ensayo. Este momento podría ser factible para la segunda mitad de 2016.

## **IMPORTANCIA DEL PROYECTO:**

Los niños y adolescentes con cáncer forman parte de una población especialmente vulnerable, en la que el desarrollo de ensayos clínicos ha permitido mejorar las tasas de supervivencia a cifras insospechadas hace unas décadas. Pero desafortunadamente, todavía hay pacientes como aquellos con gliomas difusos de tronco, que fallecen en la mayor parte de los casos a causa de su enfermedad. Es por tanto prioritario encontrar nuevas terapias que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

**BIOMEDE** es el primer ensayo clínico a nivel mundial en gliomas difusos de tronco que utiliza la biopsia y los hallazgos moleculares del tumor para elegir el tratamiento médico más adaptado a cada paciente. Es lo que se conoce como medicina personalizada.

**BIOMEDE** es un ensayo clínico novedoso, que parte de una institución (Gustave Roussy) y un investigador (Dr Jacques Grill) de reconocido prestigio internacional, y que se desarrolla en el marco del ITCC, un consorcio con amplia experiencia en el desarrollo de ensayos clínicos precoces en pediatría.

El Hospital Niño Jesús es uno de los centros de referencia a nivel nacional e internacional en oncología pediátrica, siempre a la vanguardia de las nuevas tecnologías y proyectos de investigación. Cuenta con la experiencia clínica y en investigación de grandes médicos e investigadores en diferentes campos, con amplia trayectoria nacional e internacional, capaces de liderar un proyecto de esta envergadura.

Como médicos e investigadores nuestro objetivo fundamental es poder integrar estas nuevas formas de abordar la enfermedad en nuestro país y que los niños de nuestro medio puedan beneficiarse de este tipo de terapias.