

RESUMEN PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

“Estudio fase II abierto de ketoconazol como inhibidor de la enzima CYP17 en cáncer de la granulosa ovárica localmente avanzado o diseminado. Estudio GreKo.”

Código de protocolo: *****2011-03

Nº EudraCT: ++++++++

Versión: 1.1, de fecha 9 de enero de 2012

Promotor: Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)

Representante del promotor: autorizado para firmar el protocolo y sus modificaciones:

Enrique Grande Pulido

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100

28034 Madrid - Spain

Tel: + 34 91 336 80 00 Ext: 7975

Identificación de los investigadores y centros

Investigador coordinador:

Dr. Jesús García-Donas Jiménez

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

c/ Budapest, 1

28922 Alcorcón (Madrid)

Teléfono: +34 916 219 490

Investigadores y centros participantes en el estudio:

El estudio se prevé realizar en **10** centros españoles. El listado de todos los investigadores y centros en los que se va a realizar el ensayo clínico se adjunta en documento aparte.

1 INTRODUCCIÓN

Los tumores de la granulosa ovárica constituyen un tipo de cáncer de ovario bien diferenciado de los tumores epiteliales. Representan en torno al 5% de las neoplasias del ovario y, con una incidencia en torno al 0.4-1.2 casos por 100000 habitantes/año, está clasificada como una enfermedad rara (Orphanet ID: ORPHA99915).

Debido a la baja incidencia de esta enfermedad no existe ningún estudio aleatorizado que determine la terapia más adecuada en el estadio metastásico. Hasta hoy la única evidencia en que se basan los tratamientos que empleamos en la práctica clínica procede de la comunicación de casos aislados, estudios retrospectivos o ensayos clínicos fase II, que utilizaron esquemas como BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) o PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), con tasas de respuesta que oscilan entre el 56 y el 64%. En cuanto a la hormonoterapia, se han comunicado respuestas con la administración de medroxiprogesterona, antagonistas de la GnRH y leuprolide, aunque con escaso número de casos.

Sin embargo, afortunadamente el estudio de las bases moleculares de esta patología ha experimentado un importante avance en los últimos años. Shah et al detectaron una mutación puntual en el gen FOXL2 (402C→G (C134W)), demostrando su presencia en el 97% de los casos. Además, tras analizar 329 muestras de otros tumores epiteliales ováricos y cánceres de mama, no se consiguió detectar dicha mutación en ninguno de ellos, por lo que se considera en la actualidad prácticamente patognomónica del tumor de la granulosa ovárica.

FOXL2 es un marcador precoz de diferenciación ovárica, siendo imprescindible para el correcto desarrollo de las células de la granulosa, y forma parte del complejo AP1-SMAD3-SMAD4, que activa la expresión del GNRHR (receptor de la hormona estimuladora de la gonadotropina) a nivel de la hipófisis. Sin embargo, su papel como regulador de la esteroidogénesis es el que más relevancia podría tener en los tumores de la granulosa. Así, FOXL2 interacciona directamente con el *steroidogenic factor-1* (SF-1) reprimiendo la transcripción de los genes STAR (*encoding steroidogenic acute regulatory protein*) y CYP17. Los modelos preclínicos han demostrado cómo sólo las mutaciones situadas en el dominio *forkhead* de la proteína FOXL2 impiden su correcta unión con SF-1, aumentando la expresión de CYP17 hasta 5 veces. La mutación 402C→G se localiza en dicho dominio.

CYP17 tiene un papel clave en la síntesis de andrógenos, en base a lo cual se emplea el ketoconazol, un potente inhibidor de dicho enzima, para el tratamiento del cáncer de próstata.

Nuestra propuesta es realizar un ensayo clínico fase II abierto, que permita explorar la actividad de ketoconazol, como inhibidor del enzima CYP17, en tumores de la granulosa ovárica, de forma similar a como se ha hecho en el cáncer de próstata. El racional se basa en la disregulación que las mutaciones de FOXL2, presentes en la práctica totalidad de los tumores de la granulosa, ocasionan en la expresión de CYP17 y que parece ser clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

2 INFORMACIÓN BÁSICA DEL ESTUDIO

Fase	Tipo	Estado	Edad	Sponsor
------	------	--------	------	---------

Fase II Tratamiento Activo ≥ 18 Grupo cooperativo

3 DISEÑO

Ensayo clínico en fase II, abierto y no aleatorizado.

4 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO

Carcinoma de la granulosa ovárica.

5 OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ENSAYO

1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios se detallan a continuación:

- Determinar el beneficio clínico (definido como la suma de porcentaje de respuestas globales y parciales más estabilizaciones de 6 meses ó más)
- Determinar el perfil de seguridad de ketoconazol en este grupo de pacientes.
- Determinar el tiempo hasta progresión (PFS, por sus siglas en inglés) medido por un evaluador externo.
- Determinar la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés).
- Determinar la calidad de vida.
- Determinar el porcentaje de respuestas y la PFS medidos por los investigadores locales.

6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito
- Mujeres con edad igual o superior a 18 años
- ECOG ≤ 1
- Diagnóstico de carcinoma de la granulosa ovárica confirmado histológicamente
- Disponibilidad de material de biopsia suficiente para la confirmación del diagnóstico por un patólogo centralizado y determinación de la mutación FOXL2 402C \rightarrow G (C134W).
- Enfermedad metastásica o no resecable
- Enfermedad medible radiológicamente
- Esperanza de vida ≥ 12 semanas.
- Pacientes con adecuada función hepática, definida por:
 - Valores séricos de AST y ALT $\leq 3,0$ x LSN (independientemente de la presencia o ausencia de metástasis), o
 - Valores de bilirrubina total $\leq 1,5$ x LSN
- Pacientes con adecuada función de la médula ósea, definida por:

- Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$,
- Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$,
- Hb >9 g/dL.
- Pacientes con función renal adecuada: creatinina sérica $\leq 1,5$ x LSN
- Ausencia de cualquier impedimento para el cumplimiento del protocolo del estudio
- Las mujeres en edad fértil sexualmente activas, no sometidas a histerectomía o doble anexectomía, deben seguir las indicaciones sobre contracepción siguientes:
 - Prueba del embarazo en suero u orina negativa en las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento.
 - Utilización de un método anticonceptivo médicamente aceptado durante: los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento del estudio, durante el estudio, 3 meses después de la última dosis del tratamiento

7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con otro tumor primario 3 años antes de comenzar con el fármaco en estudio, con la excepción de carcinoma de cuello de útero in-situ adecuadamente tratado o extirpado completamente o basalioma o carcinoma vesical superficial.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia radical ≤ 4 semanas antes de comenzar el tratamiento en estudio o que no se hayan recuperado de las toxicidades de la radioterapia. La radioterapia paliativa para las lesiones dolorosas de hueso está permitida hasta 14 días previos al comienzo del tratamiento en estudio.
- Pacientes con fallo en la función gastrointestinal o con enfermedad gástrica que altera significativamente la absorción de ketoconazol, como por ejemplo: enfermedades ulcerosas graves, náuseas descontroladas, vómitos, diarrea, síndrome de mala absorción, resección extensa ($>1m$) del intestino delgado o incapacidad para tragar medicación oral. La gastrectomía previa parcial o total no es un criterio de exclusión.
- Diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no empleen un método anticonceptivo efectivo.
- Pacientes que no quieran o no puedan cumplir con el protocolo.

8 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

Población en estudio: Pacientes adultos con carcinoma de la granulosa ovárica metastásico o localmente avanzado no resecable, confirmado histológicamente.

Número total de pacientes: El número estimado de pacientes que se incluirá en el estudio será de 17.

9 VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

La variable principal de valoración será la tasa de respuesta global, definida como la proporción de pacientes con mejor respuesta global, definida como la respuesta completa o parcial, según los criterios RECIST 1.1 medida por un evaluador externo.

10 FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL

Fármaco en estudio:

- Ketoconazol (Fungarest®, Janssen-Cilag), comprimidos de 200mg.

Ketoconazol se administrará en una dosis fija de 1200mg diarios repartidos en 3 tomas.

Combinación control:

- No aplica

Duración del tratamiento: El periodo de tratamiento en el estudio se llevará a cabo por 6 meses o hasta que se produzca progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o abandono prematuro del estudio por cualquier causa. En el caso de que transcurridos esos 6 meses el investigador considere que el paciente está obteniendo beneficio del fármaco se permitirá prolongar su administración hasta que se cumpla alguno de los supuestos anteriores.