

INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO Y MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR LA EFICACIA A CORTO PLAZO DEL TRATAMIENTO PALIATIVO CON METILFENIDATO EN ASTENIA (DE PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO).

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2008-002171-27

Código del protocolo: METILAS 09/2008

Fecha de finalización del ensayo clínico: 07/04/2016

V1. 5 de Julio de 2018

AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO:

DRA. ROCÍO ROJÍ BUQUERAS

DR. CARLOS CENTENO CORTES

MEDICINA PALIATIVA

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (CUN)

Universidad de Navarra. 31008 Pamplona (España)

CONFIDENCIAL

A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Título: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia a corto plazo del tratamiento paliativo con metilfenidato en astenia (de pacientes con cáncer avanzado).

Código del promotor: METILAS 09/2008

Número EUDRACT: 2008-002171-27

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Clínica Universidad de Navarra.

Avda. Pío XII, nº 36, 31008 Pamplona, Navarra, España

Punto de contacto público: ucicec@unav.es

Punto de contacto científico: ccenteno@unav.es

DATOS PEDIÁTRICOS REGLAMENTARIOS

El ensayo clínico no forma parte de un plan de investigación pediátrica

CENTROS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Clínica Universidad de Navarra. Departamento

Investigador Principal: Carlos Centeno Cortés

Otros centros:

Centro: Fundación Vianorte Laguna en Madrid

IP: Ana de santiago

Centro: Hospital Infanta Cristina de Badajoz

IP: Miguel Angel cuervo

Centro: Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid

IP: Álvaro Sanz Rubiales

Centro: Fundación Jiménez Díaz, Madrid

IP: Álvaro Gándara del Castillo

Centro: Complejo Hospitalario de Navarra en Pamplona

IP: Esteban Salgado

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Fecha de estudio: Fecha de inicio del estudio: 24/05/2011

Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 03/03/2016

Fechas de análisis de resultados:

Análisis intermedio: Ninguno

Análisis final: mayo 2018

En este resumen se presentan los datos finales.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

Resumen

Ensayo clínico de Fase IIB que pretende proporcionar información sobre la eficacia de metilfenidato en astenia relacionada con cáncer, aproximarse a la relación dosis respuesta de este, y ampliar los datos de seguridad. Es un ensayo clínico aleatorizado, estratificado según intensidad de astenia, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.

Objetivos:

- O. Principal: Determinar la eficacia del Metilfenidato en el tratamiento de astenia en una población de enfermos con cáncer avanzado.
- Determinar si la mejoría de la media de intensidad de astenia entre el valor basal y el del día 6 en pacientes que reciben metilfenidato, es significativamente superior a la de aquellos pacientes que reciben placebo en el subgrupo de pacientes que presenta astenia más intensa.
- Determinar si la mejoría de la media de intensidad de la suma de los valores de astenia y depresión entre el valor basal y el del día 6 en pacientes que reciben metilfenidato, es mayor que la de aquellos pacientes que reciben placebo en el subgrupo de pacientes que presenta astenia más intensa.
- Determinar si la mejoría de la media de intensidad de astenia entre el valor basal y el del día 3 en pacientes que reciben metilfenidato, es mayor que la de aquellos pacientes que reciben placebo.
- Identificar la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento.
- Determinar la evolución de otros síntomas concomitantes a la astenia medidos con ESAS en ambos grupos de tratamiento.
- Determinar si la mejoría de la media de intensidad de astenia entre el valor basal y el del día 6 en el subgrupo de pacientes con astenia severa (valores 8, 9 y 10 sobre 10) que reciben Metilfenidato, es mayor que en el subgrupo de astenia moderada (valores 5,6 y 7 sobre 10).
- Determinar si la administración de metilfenidato mejora el estado cognitivo de los pacientes con astenia.

Justificación

La astenia es el síntoma más prevalente en pacientes con cáncer avanzado. Elegir la estrategia más adecuada para aliviar la astenia es un reto para cualquier profesional de Oncología o Medicina Paliativa. No hay ningún tratamiento que haya demostrado eficacia suficiente para ser referencia estándar. Entre las opciones farmacológicas disponibles para tratar la astenia relacionada con el cáncer, el metilfenidato es uno de los fármacos más estudiados en los últimos años.

Aun así, quedan muchas cuestiones por aclarar. En primer lugar, la fisiopatología de la astenia es compleja, no sabemos si es semejante el mecanismo de astenia durante y después del tratamiento. Hace falta estudiar mejor los mecanismos biológicos y genéticos implicados en la percepción subjetiva de astenia, esto puede ser clave en el abordaje futuro con una medicina cada vez más individualizada, tanto para identificar a las personas con mayor riesgo como para dirigir los tratamientos. ¿Qué hace que empiece la astenia y qué hace que persista o se perpetúe? La identificación de los mecanismos que conducen a la astenia relacionada con cáncer, y los factores de riesgo asociados, facilitarían el desarrollo de tratamientos o intervenciones dirigidos para pacientes vulnerables. Nos ayudaría conocer de antemano qué pacientes tiene más riesgo de desarrollar astenia relacionada con cáncer, saber los factores que median y poder elegir a los pacientes para una u otra intervención.

Por otro lado, es difícil determinar si el tipo de tumor influye porque las muestras de los estudios son pequeñas y muy heterogéneas y no permiten análisis de este tipo. Hay muchos estudios que incluyen pacientes con cáncer de mama. Una revisión exploratoria muy amplia revela que hay pocos estudios con pacientes con cáncer de pulmón, colorrectal o ginecológicos o neurológicos que cumplan los criterios en su búsqueda. También la población con cáncer avanzado está poco representada. Los diseños de estudios con poblaciones que incluyen mezcla de varios tumores pocas veces permiten hacer comparaciones entre tipos de tumores.

También se ha especulado sobre la existencia de racimos sintomáticos, aunque tampoco hay evidencia suficiente para relacionar claramente que su naturaleza está relacionada. Algunos sugieren que los responden mejor a psicoestimulantes pacientes con astenia más severa o que están en etapas más avanzadas del cáncer, y también cuando síntomas de somnolencia o depresión están presentes.

La literatura apoya la existencia de un modesto beneficio del uso de metilfenidato en astenia relacionada con cáncer con evidencia débil. La investigación actual debería dirigirse a identificar mejor el perfil de pacientes que se beneficia más de esta intervención farmacológica.

El equipo de Medicina Paliativa de la Clínica Universidad de Navarra, lleva años desarrollando esta línea de investigación sobre el uso de psicoestimulantes en diversas indicaciones. En 2011 nuestro grupo publicó una revisión sobre la eficacia de los psicoestimulantes en el alivio de síntomas como la depresión y la astenia en pacientes con cáncer. Y en 2012 los resultados de un ensayo clínico

mostrando beneficios de Metilfenidato contra placebo en los síntomas depresivos de pacientes con cáncer avanzado.

Como resultado de esos trabajos, y como parte de nuestro foco diario de actuación e investigación, se presenta la elaboración y resultados de un ensayo clínico randomizado que pretende evaluar la efectividad de metilfenidato comparada con placebo en pacientes con astenia y cáncer avanzado. Se trata de un estudio doble ciego y estratificado por intensidad de astenia.

Seguridad

Este ensayo clínico se ha realizado en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Asimismo, este estudio se ha realizado de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (67) y los procedimientos normalizados de trabajo (ver PNT en anexos) que recogen la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos. Se ha obtenido y documentado el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del Real Decreto 561/93.

Los códigos de identificación para los sujetos del estudio permiten al mismo tiempo, garantizar la confidencialidad de su identidad y la identificación, sin ambigüedades, de todos sus datos. Todas las partes implicadas en el ensayo clínico han guardado la más estricta confidencialidad de forma que no se ha violado la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Este estudio se ajusta a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere y a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

A efectos de la verificación de datos, los representantes autorizados del promotor (monitor, coordinador y/o auditor), y/o las Autoridades Sanitarias y/o los Comités Éticos podrían acceder a aquellos registros del centro que eran relevantes en el estudio, incluyendo las historias clínicas de los pacientes a estudio.

Se asegura, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo del estudio.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de los grupos de acuerdo con la aleatorización y también según el tratamiento recibido realmente por cada paciente. Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos demográficos y mediciones basales y de seguimiento de los pacientes, mediante el empleo de la media y la desviación estándar, o mediana y percentiles 25 y 75, para variables de carácter cuantitativo, y el empleo de porcentajes para variables cualitativas.

De acuerdo con el objetivo principal del estudio, se evaluó la eficacia del metilfenidato comparando la mejoría de la media de intensidad de astenia entre el valor basal y el día 6 entre los grupos control y tratamiento (escala ESAS). Se empleó el test de la t de Student para comparar los cambios entre los diferentes grupos. La normalidad se evaluó mediante test de normalidad basado en la asimetría y la curtosis de la distribución. La homogeneidad de las varianzas se comprobó mediante test de igualdad de varianzas.

Dentro de los objetivos secundarios, se incluyó la valoración de la mejoría según la subescala FACT-F y de la mejoría del estado cognitivo según el test cognitivo de Gagnon.

Así mismo, se realizó una evaluación de la seguridad del tratamiento a partir de los datos de todos los pacientes que han recibido el tratamiento en estudio (al menos una primera dosis). El análisis se realiza mediante una descriptiva detallada de todos los acontecimientos adversos comunicados por el investigador en el cuaderno de recogida de datos, su naturaleza, intensidad y relación con el fármaco del estudio.

El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

POBLACIÓN DEL ENSAYO

Se incluyeron 100 sujetos, la media de edad fue de 67 años, el 47% mujeres y 53% hombres.

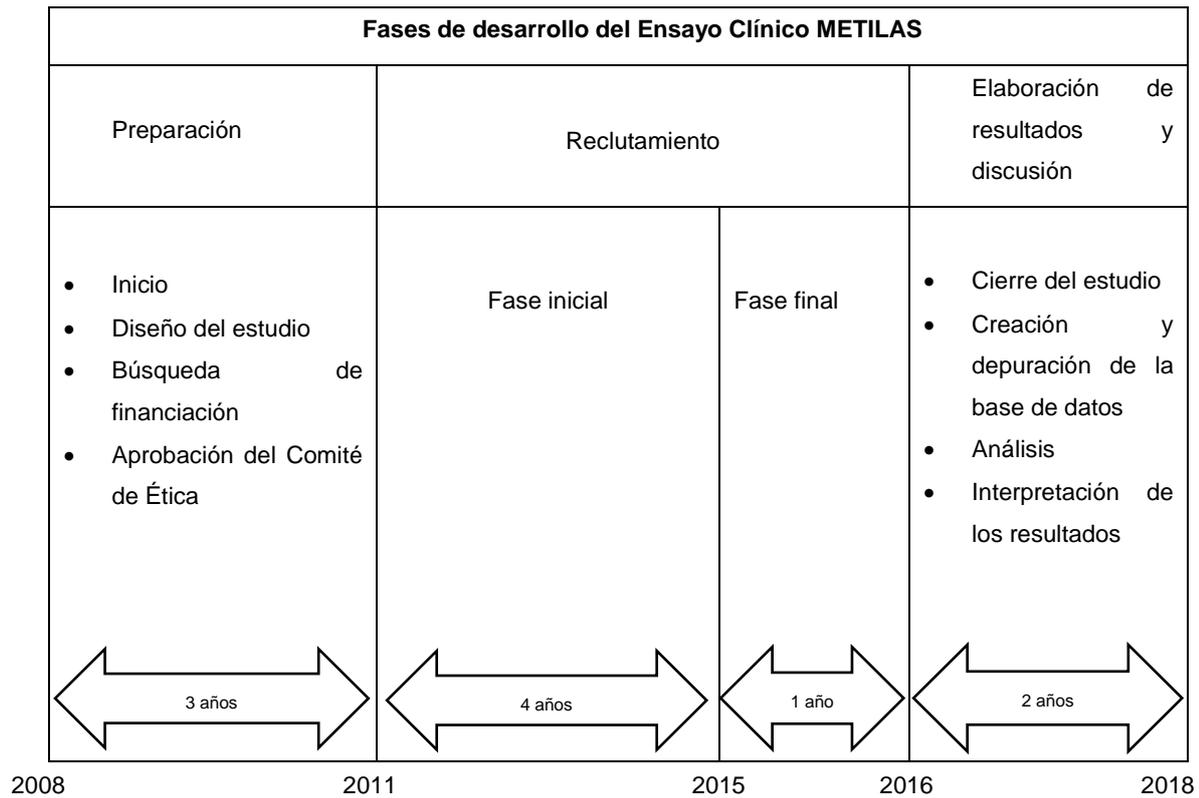
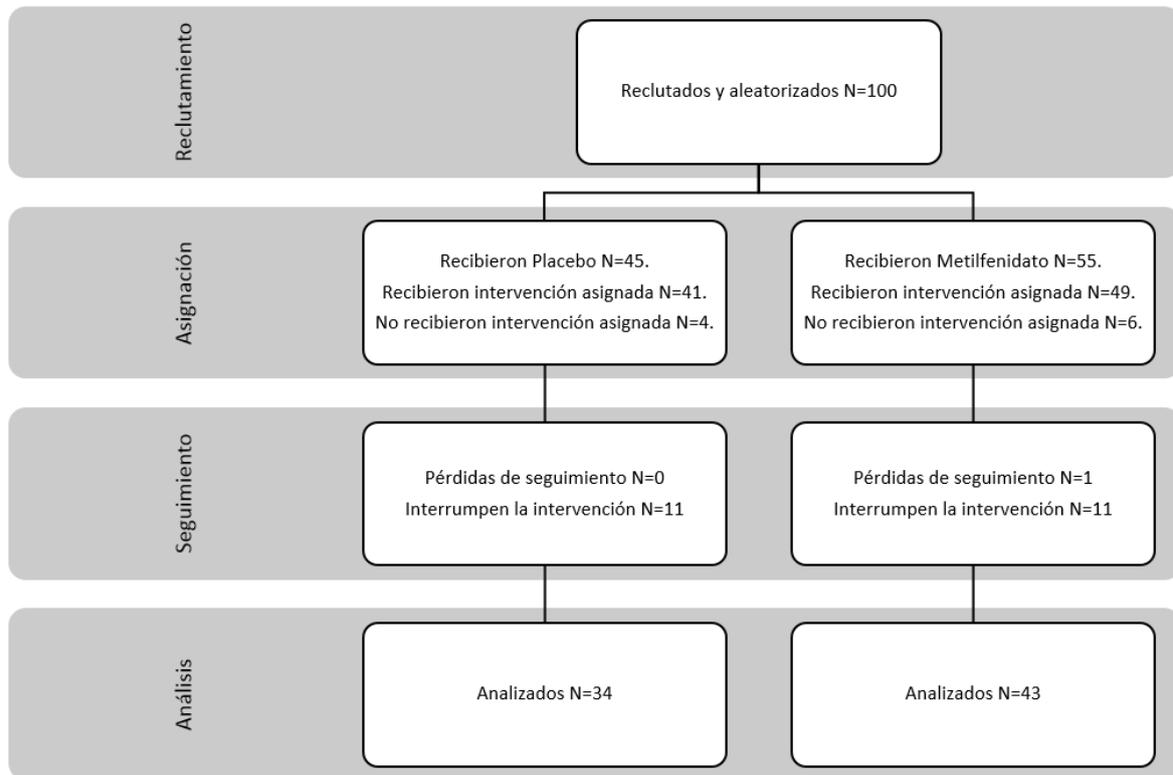




Diagrama esquemático de periodos y valoraciones de estudio			
Día 0	Día 3	Día 6	Después del día 6
Valoración inicial	Valoración día 3	Valoración día 6	Fuera de ensayo
Detección e inclusión. Evaluación. Registros de medicación.	Evaluación y Registros de medicación.	Evaluación. Registros de medicación. Cierre del estudio	Nuevo plan de tratamiento
Contacto presencial	Contacto presencial o telefónico		Seguimiento habitual de evolución
Tratamiento previo (sin metilfenidato)	Tratamiento con medicación del ensayo		Tratamiento según criterio habitual
Día 0	Días 1-3	Días 4-6	Día 6 en adelante

Pacientes incluidos en el ensayo		
Centro	Ciudad	n
Clínica Universidad de Navarra	Pamplona	48
Fundación Vianorte Laguna	Madrid	18
Hospital Infanta Cristina	Badajoz	15
Hospital Universitario del Río Hortega	Valladolid	10
Fundación Jiménez Díaz	Madrid	6
Complejo Hospitalario de Navarra	Pamplona	3
TOTAL		100

Figura 4. Diagrama de flujo del progreso a través de las fases del ensayo



Motivos de abandono del ensayo			
	Placebo	Metilfenidato	Total
Voluntario	3	0	3
Pérdida de seguimiento	0	1	1
Acontecimiento adverso	3	5	8
Deterioro del paciente	2	3	5
Otros	3	3	6
Total, abandonos	11	12	23

Criterios de inclusión

1. Paciente de 18 o más años.
2. Paciente con cáncer avanzado, incluyendo cáncer metastásico, localmente avanzado o en recidiva, sin opción de tratamiento de intención radical.
3. Paciente con Mini-Mental en límites normales para su edad y escolaridad.
4. Paciente que otorgan su consentimiento informado.
5. Paciente con esperanza de vida de un mes o mayor a criterio del médico investigador.
6. Paciente con Hemoglobina ≥ 9 .
7. Paciente que puntúa ≥ 5 en EVN de "debilidad".

Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedentes de psicosis.
2. Pacientes que presentan ideas suicidas acompañadas de un plan estructurado y factible a criterio del médico investigador.
3. Pacientes con ansiedad severa.
4. Pacientes con historia de drogadicción o abuso de psicofármacos.
5. Pacientes con contraindicación médica como insuficiencia hepática o renal grave severa, historia de cardiopatía severa (arritmias, angor, hipertensión grave) o antecedente de convulsiones.
6. Pacientes que toman otros medicamentos con los cuales se contraindica Metilfenidato: cumarínicos, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona, iMAO, guanetidina.
7. Pacientes con antecedentes de glaucoma.
8. Pacientes con hipertiroidismo.
9. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Metilfenidato.
10. Pacientes con sospecha clínica de infección, hipercalcemia, hipotiroidismo o insuficiencia renal.

B. CARACTERÍSTICAS BASALES

Características demográficas y clínicas de los pacientes				
	Placebo	Metilfenidato	Total	p
	n = 45	n = 55	n = 100	
Género (n, %)				
– Mujeres	21 (46)	26 (47)	47 (47)	0,952
– Hombres	24 (53)	29 (52)	53 (53)	
Edad en años (mediana, rango)	68 (39-88)	66 (38-87)	67 (38-88)	0,647
Expectativa de vida (meses, %)				
– De 1 a 3	21 (47)	25 (45)	46 (46)	0,953
– De 4 a 12	21 (47)	24 (44)	45 (45)	
– De 13 a 24	1 (2)	3 (5)	4 (4)	
– Más de 24	0 (0)	1 (1,8)	1 (1)	
– Desconocida	2 (4)	2 (4)	4 (4)	
Extensión de la enfermedad (n, %)				
– Local	5 (11,1)	4 (7,3)	9 (9)	0,911
– Locorregional	3 (6,7)	3 (5,5)	6 (6)	
– Metástasis	37 (82,2)	47 (85,5)	84 (84)	
– <i>Perdido</i>	0 (0)	1 (1,8)	1 (1)	
Índice de Karnofsky (mediana, rango)	70 (40-90)	60 (30-80)	60 (30-90)	0,322
Minimental (puntuación media, DE)	28,4 (1,6)	28,5 (2,5)	28,5 (2,1)	0,280
Presión arterial, mmHg, (media DE)				
– Sistólica	118 (18)	117 (15)	117 (16)	0,893
– Diastólica	71 (11)	72 (11)	71 (11)	0,652
Frec. cardiaca (media, DE)	83 (14)	83 (14)	83 (14)	0,868
Hemoglobina (g/dL) (media, DE)	11,6 (1,8)	11,1 (2,2)	11,3 (2,1)	0,170
Síntomas ESAS* (media, SD)				
– Dolor	2,5 (2,6)	2,1 (2,1)	2,3 (2,3)	0,759
– Astenia	7,2 (1,5)	7,4 (1,7)	7,3 (1,6)	0,650
– Somnolencia	3,4 (2,8)	4,1 (3,2)	3,8 (3)	0,308
– Nauseas	1,1 (2,1)	1,6 (2,6)	1,4 (2,4)	0,446
– Apetito	5,1 (3,7)	5,3 (3,4)	5,2 (3,5)	0,908
– Disnea	1,9 (2,9)	1,5 (2,4)	1,7 (2,6)	0,701
– Desánimo	4,6 (3,4)	4,2 (3,1)	4,4 (3,2)	0,077
– Nerviosismo	3 (3,3)	2,3 (2,7)	2,6 (3)	0,655
– Insomnio	3,8 (3,2)	2,6 (3)	3,1 (3,1)	0,077
– Bienestar	6 (2,6)	4,7 (2,4)	5,2 (2,6)	0,048
Astenia FACT-F (media, DE)*	23,2 (8,4)	22,5 (8)	22,8 (8,2)	0,695

*Datos completos (Días 0, 3 y 6)

C.

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

Variable principal

La variable principal será el nivel de astenia valorado mediante una Escala Visual Numérica (EVN) incluida dentro del cuestionario de evaluación de Síntomas de Edmonton (ESAS) en el día 6.

Variables secundarias

- Nivel de astenia valorado mediante la subescala FACT- F en el día 6.
- Nivel de astenia valorado mediante EVN y FACT-F en el día 3.
- Intensidad de otros síntomas frecuentes en cáncer avanzado medido con EVN del ESAS.
- Presencia e intensidad de efectos adversos relacionados con el tratamiento:
 - o Inquietud, nerviosismo o intranquilidad
 - o Hiperactividad
 - o Hiporexia
 - o Nauseas o vómitos
 - o Sequedad de boca
 - o Palpitaciones
 - o Trastornos del sueño
 - o Cefalea
 - o Calambres musculares
 - o Tics
 - o Otros efectos no incluidos previamente
- Nivel cognitivo valorado mediante test de cognición (ver más adelante)

Resultados del análisis

A) EFECTO SOBRE LA ASTENIA

En general, las diferencias en las variables de efectividad entre Metilfenidato y placebo no resultaron estadísticamente significativas en la población estudiada. La mejoría de la media de intensidad de astenia entre el valor basal y el valor del día 6 es similar en el grupo que recibe Placebo y en el que recibe Metilfenidato. Se obtiene este resultado midiendo la astenia con ESAS (resultado principal) y también con FACT-F. Esta mejoría de la astenia es ya significativa en el día 3 ($p < 0,001$) y se mantiene en el día 6.

Valoración de respuesta: mejoría media en astenia (ESAS) en el día 6			
	Placebo n = 34	Metilfenidato n = 43	p
Media	-1,9	-2,3	0,5
DE	(2,5)	(2,6)	
p	<0,001	<0,001	

**ESAS 10/10: la astenia más intensa.*

La intensidad de la astenia (evaluada con ESAS) mejoró significativamente en los dos grupos de pacientes, tanto en el grupo tratado con placebo como en el que recibe metilfenidato. La diferencia (media) entre la astenia basal y la astenia del día 6 de tratamiento es estadísticamente significativa para ambos grupos, placebo y metilfenidato

Los resultados de la escala FACT-F muestran una mejora significativa de todos los pacientes en el día 6, la diferencia entre los grupos que recibieron placebo o metilfenidato no fue estadísticamente significativa.

Valoración de respuesta: mejoría en astenia (FACT-F) en el día 6.			
	Placebo n = 30	Metilfenidato n = 43	p
Mediana	+ 6,4	+ 4,9	0,43
IC 95%	(3,3-9,4)	(1,6-8,2)	
p	0,0002	0,0004	

No hay diferencias entre placebo y metilfenidato

**FACT-F 0/52: la peor astenia*

Los pacientes con astenia más intensa que reciben Metilfenidato no mejoran más que los pacientes que reciben placebo. El análisis estratificado muestra que el día 6, el grupo de pacientes con astenia moderada tratados con placebo mejoró significativamente 1,5 puntos de media en el ESAS; el grupo con metilfenidato mejoró significativamente 1,3 puntos de media. La diferencia entre los dos grupos, con astenia moderada y distinto tratamiento, no fue significativa. En el caso de pacientes con astenia severa, respondieron significativamente: con placebo mejoró su cansancio una media de 2,4 puntos y con metilfenidato 3,4 puntos. La diferencia entre ambos grupos de astenia severa tampoco es significativa.

Valoración de respuesta: mejoría de astenia (ESAS) en el día 6 en función de su valor inicial							
Valor inicial de astenia	Placebo			Metilfenidato			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Moderada	19	-1,5	(2,2)	23	-1,3	(2,3)	0,8
Severa	15	-2,4	(2,9)	20	-3,4	(2,5)	0,3

**ESAS 10/ 10: la astenia más intensa.*

El análisis estratificado de los resultados del FACT-F, revela que mejoran más los pacientes con astenia moderada que reciben Placebo que los que reciben Metilfenidato, esta diferencia es estadísticamente significativa. En cambio, el grupo de pacientes con astenia severa muestra mejor

respuesta a Metilfenidato. La mejoría es significativa en todos los grupos.

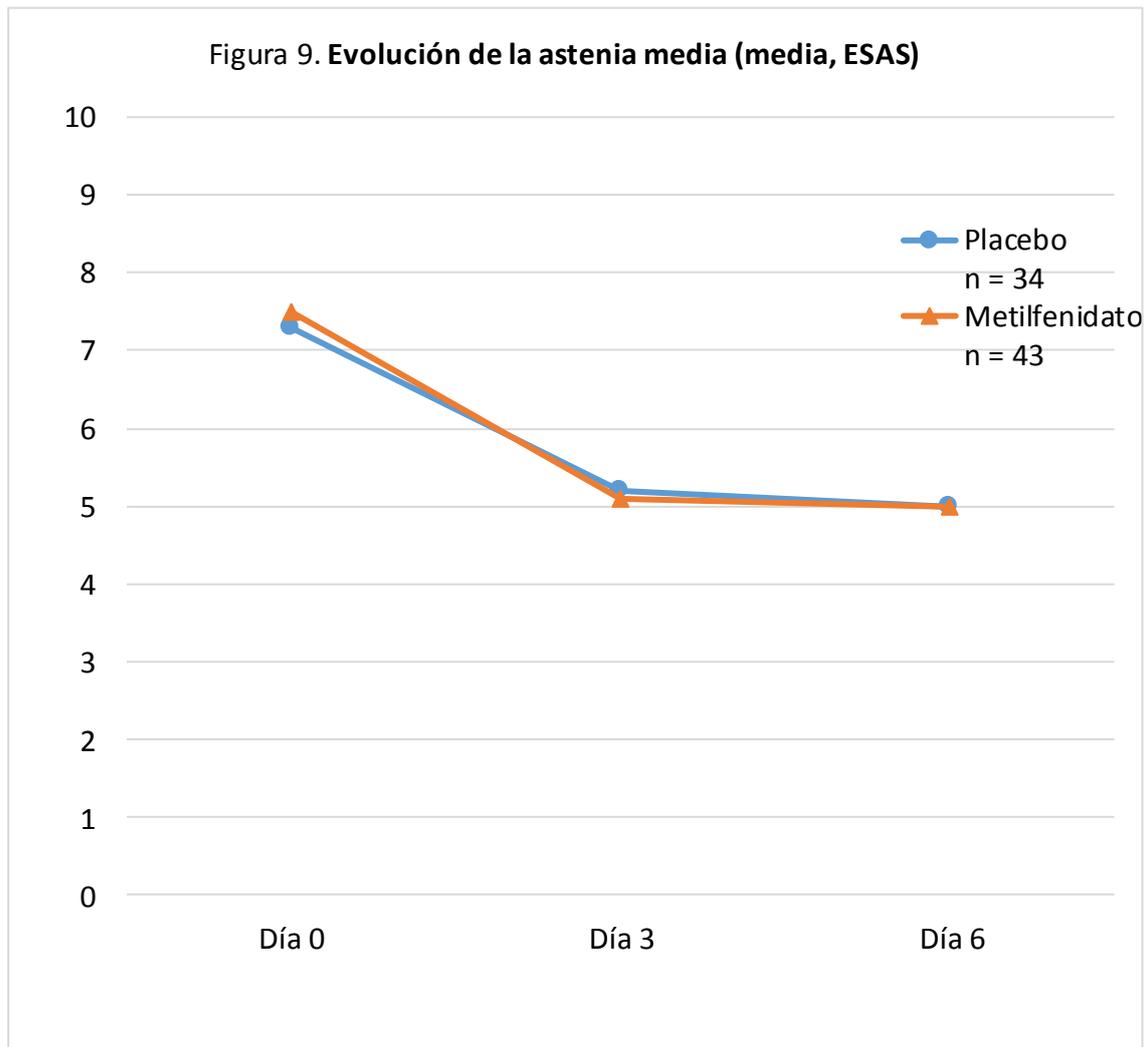
Valoración de respuesta: mejoría (FACT-F) en el día 6 en función del valor inicial de astenia							
Valor inicial de astenia	Placebo			Metilfenidato			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Moderada	19	+9	(7,4)	23	+3,4	(8,6)	0,03
Severa	14	+3,6	(8,4)	21	+6,8	(12,3)	0.41

**FACT-F 0/52: la peor astenia*

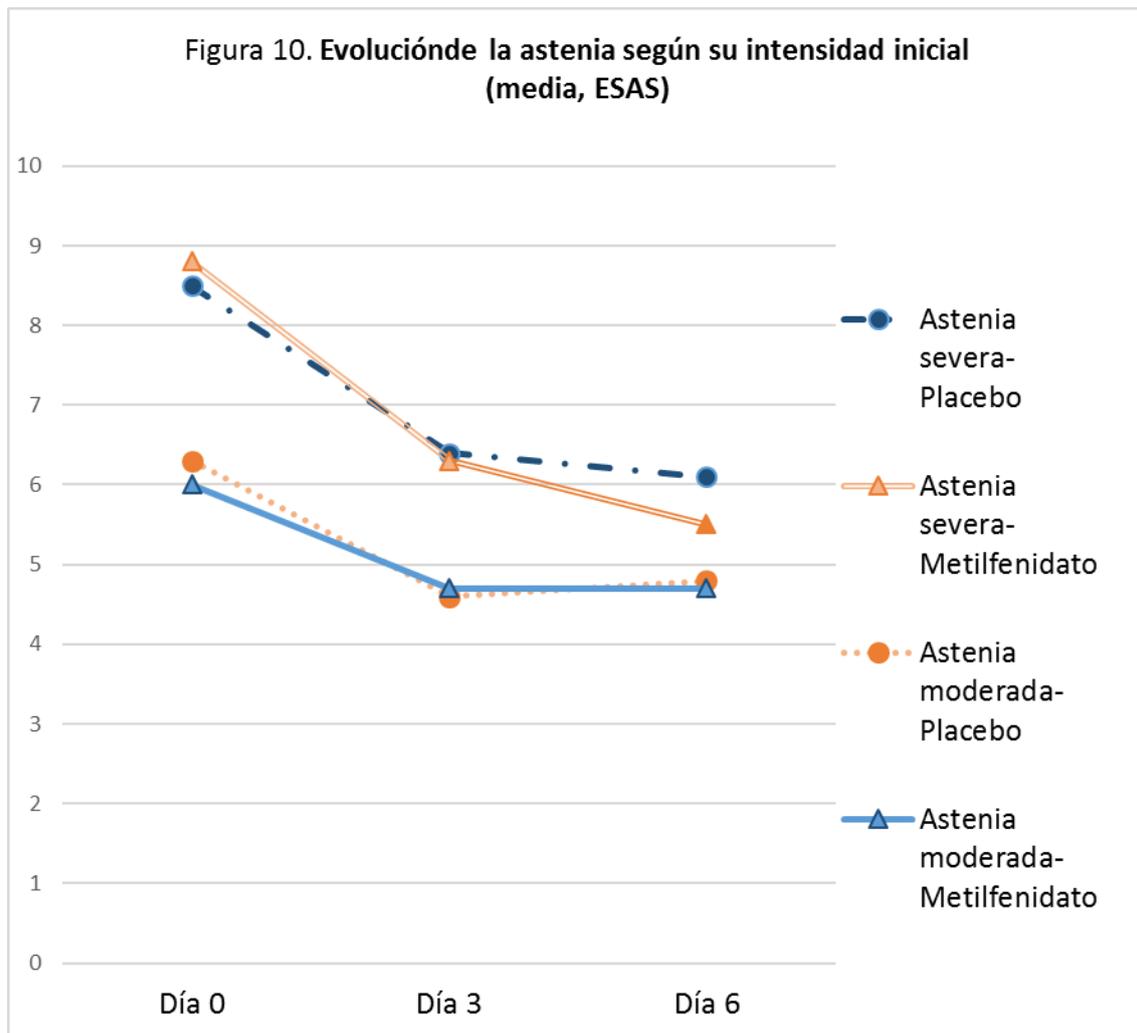
Los valores de astenia media dejan clara la respuesta de los pacientes, es clara contundente ya en el día 3 y se mantiene en el día 6. A continuación se expone esta respuesta en las gráficas, medida la astenia con ambas escalas y comparada también según el nivel de astenia inicial.

Evolución de astenia (media) durante el estudio					
		media			
		n	Día 0	Día 3	Día 6
ESAS astenia	Placebo	34	7,3	5,2	5
	Metilfenidato	43	7,5	5,1	5
FACT-F	Placebo	30	22,2	28,6	29,5
	Metilfenidato	43	22,7	27,1	27,4

ESAS 10/10: la astenia más intensa. FACT-F 0/52: la peor astenia



ESAS 10/10: la astenia más intensa



ESAS 10/10: la astenia más intensa

Astenia Severa/ Placebo n = 14

Astenia severa/ Metilfenidato n = 21

Astenia moderada/ Placebo n = 19

Astenia moderada/ Metilfenidato n = 23

B) EFECTO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA

No se detectaron efectos de Metilfenidato sobre la función cognitiva. No hubo cambios significativos en el Test de Gagnon entre el día 0 y el día 6 en el grupo de Metilfenidato ni en el grupo Placebo.

Cuando se analizó la función cognitiva según el nivel de astenia basal tampoco se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los cambios en el nivel cognitivo se estudiaron con el Test de Gagnon. Este test no proporciona una puntuación global. Para analizar los resultados se comparan las respuestas del Test de Gagnon en tres grupos. Se solicita una repetición de 5 palabras en tres momentos de la evaluación cognitiva intercalando otras cuestiones en medio. En segundo lugar, el paciente repite series de números, unas en el mismo sentido que se enuncian y a continuación otras hacia atrás. Por último, se solicita copiar una figura y escribir una frase.

Cambios en la función cognitiva (Test cognitivo de Gagnon) a los 6 días de tratamiento.				
Cuestiones (Q)	Rango	Placebo media (DE)	Metilfenidato media (DE)	p
Repetición de una lista de palabras				
Repetición inmediata (Q 1)	[0-5]	-0,4 (0,6)	-0,1 (1,0)	0,2
Repetición diferida 1 (Q 4)*	[0-5]	0,4 (2,0)	0,2 (1,8)	0,8
Repetición diferida dos (Q7)**	[0-5]	0,4 (1,7)	0,3 (1,8)	0,9
Repetición de series progresivas de dígitos				
Hacia adelante (Q2)	[0-84]	1,9 (14,5)	4,1 (17,1)	0,6
Hacia atrás (Q3)	[0-70]	-0,2 (6,7)	1,3 (9,4)	0,5
Precisión al copiar figura (Q5) 	[0-10]	-0,1 (1,7)	0,0 (2,2)	0,3
Escribir una frase dada (Q6)	[0-4]	-0,3 (1,3)	0,3 (0,7)	0,2

* Intercalando las cuestiones 2 y 3.

** Intercalando las cuestiones 5 y 6.

C) EFECTO SOBRE EL CONTROL DE SÍNTOMAS

No hay diferencias en la evolución de los síntomas, medidos con ESAS, comparando Metilfenidato

Casi todos los síntomas, mejoran el día 6, tanto en el grupo placebo como en el grupo metilfenidato. Empeoró el dolor en el grupo placebo y el insomnio en el grupo metilfenidato. Ninguno de los cambios resulta estadísticamente significativo.

En los pacientes con astenia severa, la mejoría de la media de intensidad de la suma de los valores de astenia y depresión entre el valor basal y el del día 6, no es mayor en pacientes que reciben metilfenidato que en los que reciben placebo

Valoración de respuesta: mejoría de astenia más depresión (ESAS) en el día 6 en función del valor inicial de astenia							
Valor inicial de astenia	Placebo			Metilfenidato			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Moderada	19	-2,42	(3,4)	23	-2	(4,2)	0,9
Severa	14	-3,2	(5,4)	19	-5	(5,3)	0,3

*ESAS astenia (5-10/10) + depresión (0-10/10)

Intensidad media de los síntomas (ESAS)*							
	Placebo n = 28			Metilfenidato n = 39			p
	Día 0	Día 6	Diferencia	Día 0	Día 6	Diferencia	
Dolor	2,5	2,8	+0,3	2,1	1,6	-0,5	0,33
Astenia	7,3	5,4	-1,9	7,3	5	-2,3	0,55
Somnolencia	3,4	2,5	-0,8	4,1	3,1	-0,1	0,85
Nauseas	1,1	0,6	-0,5	1,6	1,3	-0,3	0,86
Apetito	5,1	4,1	-0,9	5,3	4,2	-1,1	0,62
Disnea	1,9	1,3	-0,6	1,5	1,3	-0,2	0,97
Desánimo	4,6	3,5	-1,1	4,2	3,1	-1,2	0,88
Nerviosismo	3	2,3	-0,7	2,3	1,7	-0,6	0,88
Insomnio	3,8	2,9	-1	2,6	2,9	+0,3	0,38
Bienestar	6	4,5	-1,5	4,7	4,2	-0,5	0,17

*Datos completos en 0, 3 y 6 días.

E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En total, 44 pacientes presentaron algún efecto adverso: el 38% de los pacientes que recibieron placebo y el 49% de los que recibieron metilfenidato.

En cuanto a la severidad de los efectos adversos, alrededor del 60% fueron leves en los dos grupos y alrededor del 30% moderados. Fueron severos el 4% del grupo Placebo y el 10% del grupo Metilfenidato.

Algunos pacientes refirieron más de un efecto adverso, en total se reportaron 74 efectos adversos. El 80% se consideraron no relacionados con el ensayo.

Entre los efectos adversos destaca la sensación de náuseas, que se describe 10 veces entre los pacientes que recibieron metilfenidato y nunca los del grupo placebo. La intensidad de náuseas, medidas por ESAS al principio y al final del ensayo, no muestran diferencias significativas entre el grupo placebo y el metilfenidato. Entre los efectos secundarios posiblemente relacionados con el fármaco destacan nerviosismo, alteraciones del sueño y cefalea.

Hubo 6 efectos adversos graves: dos de ellos habían recibido placebo y cuatro metilfenidato, aunque ninguno se interpretó en relación con el ensayo. Los pacientes que habían recibido placebo presentaron uno disnea y se le diagnosticó derrame pericárdico y el otro hemiplegia derecha aguda y disartria. El primero precisó la realización de varias toracocentesis y finalmente videotoroscopia, donde se objetivó un implante pericárdico con citología maligna que no se conocía antes de entrar en el ensayo. Dos pacientes que presentaron efectos adversos graves y habían recibido metilfenidato, fallecieron por deterioro secundario a su enfermedad de base. El tercero presentó dolor centrotorácico y hemoptisis, secundarios a masa maligna pulmonar. Y el cuarto hemorragia. Ninguno recibió más de dos días de tratamiento. El investigador notificó al promotor mediante el formulario adecuado en las primeras 24 horas, en los cuatro casos.

Acontecimientos adversos		
	Placebo	Metilfenidato
Pacientes incluidos	45	55
Pacientes que refieren algún acontecimiento adverso n (%)*	17 (37,8)	27 (49,1)
*Por existencia o no de acontecimientos adversos. Por identificación de acontecimiento adverso: 16 pacientes en grupo placebo y 26 en grupo metilfenidato.		

Intensidad de los acontecimientos adversos (n, %)*	Placebo	Metilfenidato
– Leve	15 (60)	28 (47)
– Moderado	9 (36)	16 (33)
– Grave	2 (4)	4(10)
*Según intensidad registrada		

Detalle de los 6 acontecimientos adversos graves		
Acontecimiento	Grupo	Causas (según el investigador)
Derrame pericárdico.	Placebo	Carcinoma de cérvix con implantes pericárdicos metastásicos de nueva aparición.
Éxito	Metilfenidato	Deterioro secundario a progresión de la enfermedad.
Éxito	Metilfenidato	Deterioro secundario a progresión de la enfermedad.
Dolor centrotorácico opresivo y hemoptisis.	Metilfenidato	Secundario a enfermedad maligna pulmonar.
Hemiplejía derecha aguda más disartria	Placebo	Metástasis cerebrales con edema por TAC (fallece a los 10 días del AA)
Hemorragia cerebral sobre metástasis c.	Metilfenidato	Consecuencia de la enfermedad cerebral pre-existente



Relación de acontecimientos adversos distintos (número de veces referidos por pacientes)*			
	Placebo	Metilfenidato	Criterio del médico sobre relación con el tratamiento
Náuseas	0	10	Posible
Alteraciones del sueño	4	7	Posible
Nerviosismo	1	6	Posible
Fiebre	6	3	No
Cefalea	1	3	Posible
Deterioro del estado general	1	3	No
Dolor	2	2	No
Flemón dentario	0	2	No
Molestias	2	2	No
Anorexia	0	2	No
Hemorragia cerebral	0	1	No
Hiponatremia	0	1	No
Edema	0	1	No
Hematuria	0	2	No
Disnea	1	1	No
Inestabilidad	0	1	No
Diarrea	2	1	No
Enrojecimiento	0	1	No
Celulitis	1	0	No
Infección del tracto urinario	1	0	No
Derrame pericárdico	1	0	No
Estreñimiento	1	0	No

* Según acontecimientos adversos identificados y registrados por nombre.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Modificaciones globales sustanciales.

Nº enmienda y Fecha	Tipo de enmienda	Versión de HIP	Versión generada de protocolo	Notificación AEMPS/CEIC	Aprobación CEIC/AEMPS
Nº1 (03/11/2010)	Relevante	4 (01/07/2010)	4 (01/07/2010)	Si/Si	16/12/2010/SP*
Nº2 (27/09/2011)	Relevante	5 (25/09/2011)	4 (01/07/2010)	No/Si	15/11/2011/NA*
Nº3 (03/04/2012)	Relevante	5 (25/09/2011)	4 (01/07/2010)	No/Si	18/05/2012/NA*
Nº4 (01/08/2012)	Relevante	6 (31/07/2012)	5 (31/07/2012)	Si/Si	16/10/2012/NA*
Nº5 (27/03/2013)	Se desistió	N/A	N/A	N/A	N/A
Nº6 (01/07/2015)	Relevante	6 (31/07/2012)	5 (31/07/2012)	No/Si	09/07/2015/ NA*

*SP: Silencio positivo (45 días después de la fecha de presentación de la enmienda)

*NA: No Aplica

Interrupciones globales y reanudaciones.

No procede.

Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias.

Los tamaños de muestra finales del grupo control y tratamiento (de acuerdo con la aleatorización) fueron 35 y 42 pacientes, respectivamente. La potencia estadística del estudio para detectar un tamaño de efecto de 1,5/2,6 fue igual a 70,1%, teniendo en cuenta un nivel de significación a dos colas de 0,05

Declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada.

Los abajo firmantes suscriben que el presente estudio se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado y cumpliendo las normas de Buena Práctica Clínica.

El presente resumen del informe contiene toda la información relevante del estudio y refleja de forma completa y precisa los datos generados durante el mismo.

Investigador principal

Carlos Centeno Cortés

Firma

Fecha

Representante del promotor.

CUN

Firma

Fecha
