Efecte de KetoCrIF (combinació de la Restricció Calòrica, el Dejuni Intermitent i la Dieta Cetogènica) com a tractament coadjuvant de pacients amb càncer

- Disseny d'intervenció -

Proposta Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autor/a: Albert Vila Momblona
Director/a: Marta Palomo Reixach

Juny 2020

ÍNDEX

1 Introducció 6
1.1 Dieta de restricció calòrica, CR 7
1.2 Dieta cetogènica, KD 7
1.3 Dejú intermitent, IF 9
2 Objectius 10
2.1 Objectius generals: 10
2.2 Objectius específics: 10
3 Preguntes investigables 10
4 Metodologia 11
4.1 Intervenció 11
4.2 Cronograma 13
4.3 Població de l'estudi 16
4.3.1 Criteris d'inclusió: 16
4.3.2 Criteris d'exclusió 16
4.4 Screen Failures 17
4.5 Determinació del seguiment de les dietes 17
4.6 Intervenció nutricional 17
4.7 Finalització de la intervenció 18
4.8 Avaluacions de l'estudi 18
5 Pla d'avaluació de la intervenció 19
5.1 Avaluació del procés 19
5.2 Avaluació de l'impacte 19
5.3 Avaluació dels resultats 20
6 Aplicabilitat de la intervenció 22
7 Conclusions 24
8 Annexos 25
8.1 Programació de visites 25
8.2 Annex II – Full d'informació al pacient i formulari de consentiment informat 26
8.3 Annex III – Registre dietètic 36
8.4 Annex IV – Documentació a presentar a la AEMPs per a un nou assaig clínic 37
8.5 Annex V – Documentació a presentar al CEIc, Hospital Universitari Vall d'Hebron 45
8.6 Annex VI – Terminis d'aprovació de la AEMPs 52

8.7 Annex VII – Resum dels criteris RECIST versió 1.1 per a l'avaluació tumoral en tumors sòlids (62). 53
8.8 Annex VIII– Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (63) Publish Date: November 27, 2017....55
8.9 Annex IX – Llistat d'hospitals oncològics potencials a participar a l'assaig. 56
8.10 Annex X. Qüestionari EORTC QLQ-C30....57
8.11 Annex XI – Qüestionari QLQ-BR23....59
8.12 Annex XII – Valoració de l'assaig....62
9 Bibliografia 63

Resum

Introducció

En els darrers anys l'interès de la societat per als aspectes relacionats amb la nutrició està augmentant significativament. En paral·lel també augmenten els mites o desinformacions sobre certs aliments, l'impacte que tenen en certes malalties etc. També han proliferat diferents tipus de dietes amb objectius específics. La malaltia oncològica és una malaltia molt complexa i a on intervenen molts factors diferents. En aquest context s'està començant a estudiar el possible impacte de la dieta sobre la resposta oncològica.

Objectiu

Millorar la qualitat de vida, la salut i la resposta al tractament oncològic en pacients mitjançant la aplicació d'una teràpia nutricional adjuvant al tractament estàndard que combina la dieta cetogènica, de reducció calòrica i de dejú intermitent.

Metodologia

L'estudi és un disseny d'intervenció, prospectiu, no aleatoritzat ni cec i multicèntric i amb control en pacients amb diagnòstic recent de càncer.

Conclusions

La nutrició i la alimentació són aspectes que formen part intrínseca de la nostra vida i que poden afectar a la nostra salut. En certes patologies, mitjançant una nutrició adequada, podem millorar la qualitat de vida de les persones i el grau afectació a la vida de les persones de la pròpia malaltia. Independentment del resultat d'aquesta intervenció en particular, en pacients oncològics la incorporació del Dietista – Nutricionista pot millorar la qualitat de vida dels pacients i evitar problemes nutricionals, altament freqüents en aquests pacients.

Paraules clau

Dejú, càncer, dieta cetogènica, mTOR, AMPK, efecte Warburg.

Abstract

Introduction

In recent years nutrition has been getting significantly more attention from society. In parallel myths and misinformation surrounding nutrition are arising. Recently, different types of food regimens to address different objectives have been developed and have become more popular. Oncological diseases are very complex, and it is expected that many factors play a key role in these diseases. Science is now starting to investigate the potential impact of certain diets in oncological treatment.

Objectives

To improve quality of life, health and oncological treatment in patients with an adjuvant nutritional therapy to gold standard treatment combining ketogenic diet, caloric restriction and intermittent fasting.

Methodology

This is an interventional study, prospective, with no randomization nor blinding, multicentric and with a control arm in patients with recent cancer diagnosis.

Conclusions

Nutrition and nourishment are part of our lives and have a key impact in our lives and can have effects on our health. In certain pathologies, following adequate nutrition regimens can improve the quality of life and the impact of the pathology. Regardless of the results of this specific intervention, the incorporation of the Dietician-Nutritionist might improve quality of life of oncological patients and avoid nutritional deficiencies, which is very common in this population.

Key words

Fasting, cancer, ketogenic diet, mTOR, AMPK, Warburg effect.

1 Introducció

En els darrers anys la societat està experimentant un interès creixent per tot tipus de dietes. Aquestes es focalitzen en el tipus de macronutrients ingerits (alt contingut de proteïnes en la dieta º (1) o baix contingut en hidrats de carboni i alt contingut de grasses en la dieta cetogènica, per exemple (2)), en l'origen dels aliments (dietes vegetarianes, lacto-vegetarianes, lacto-ovo-vegetarianes...), en conceptes més amplis com la dieta mediterrània o dietes específiques dirigides a controlar certes patologies (*DASH* per la hipertensió (3–5), *Fodmap* pel síndrome de l'intestí irritable o la malaltia de Crohn (6), dietes per a celíacs, etc.).

Cada vegada som més conscients de la nostra alimentació i frases com "Som el que mengem" de Ludwig Feuerbach o "Que l'aliment sigui la medicina, i la medicina, l'aliment" d'Hipòcrates estan més presents que mai en la nostra ment.

I és cert que la nostra alimentació ens pot ajudar a prevenir certes patologies. De fet la WHO (World Health Organisation) declara que fins a un 80% de malalties cardiovasculars, infarts i diabetis tipus 2 o fins a un 40% dels càncers es poden evitar disminuint certs factors de risc i millorant la nostra alimentació (7).

En aquest sentit és també lògic doncs pensar que una alimentació adequada ens pot ajudar a pal·liar certes patologies un cop aquestes han aparegut.

Pel que fa al càncer, segons l'últim informe de la SEOM (Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica) del 2020 (8), aquest segueix essent una de les principals causes de morbi-mortalitat del món amb aproximadament 18,1 milions casos nous durant l'any 2018 i amb unes estimacions de fins a 29,5 milions d'any 2040. Per que fa a la mortalitat, les dades de l'any 2018 mostren un total aproximat de 9,6 milions i les previsions pel 2040 és de 16,4 milions.

Més concretament a Espanya s'estima que a l'any 2020 s'arribarà a aproximadament 277.394 casos dels que 160.198 es diagnosticaran en homes i 117.196 en dones (9). Els càncers més diagnosticats per ordre descendent seran els de colon i recte, pròstata, mama, pulmó i bufeta urinària. Segons l'últim informe de l'INE a Espanya l'any 2018 sobre les causes de les defuncions, el conjunt de tumors constitueixen la segona causa de mort a Espanya amb el 26,4% del total, essent la primera causa de mort les malalties del sistema circulatori amb un 28,3% (10).

Fa segles que les dietes s'usen per tal d'evitar certes patologies i per retardar l'envelliment i la relació entre obesitat i càncer és cada vegada més evident. Tanmateix en individus amb una ingesta excessiva de calories, amb un estil de vida sedentari i amb un excés de teixit adipós el risc de transformació maligna és superior (11–14). No només en termes de prevenció semblen tenir importància aquests factors, també la obesitat i un excés de teixit adipós empitjora la prognosis en

pacients de càncer (15–18). A més s'estima que la obesitat és responsable del 14% al 20% de les morts relacionades amb càncer als estats units (16).

En aquesta direcció, 3 tipus de dietes estan atraient l'atenció per intentar millorar la resposta als tractaments dels pacients; la restricció calòrica (CR, *Caloric Restriction*), la restricció de carbohidrats o dieta cetogènica (KD, *Ketogenic Diet*) o la dieta del dejú intermitent (IF, *Intermittent Fasting*). Aquestes dietes s'han provat ja en varis estudis pre-clínics (en animals) i s'estan implementant en alguns assajos clínics en oncologia.

1.1 Dieta de restricció calòrica, CR

En aquesta dieta partim amb el càlcul calòric mitjà inicial (*baseline*) dels individus i a partir d'aquí es calcula la restricció de calories totals ingerides per l'individu, normalment un 20-40% (19,20).

Pel que fa als assajos pre-clínics, aquest tipus de dieta ha mostrat el seu potencial a l'hora de reduir la incidència de creixement tumoral maligne in vivo (21,22). A més s'ha observat una disminució del creixement tumoral amb varis tipus de càncer com el càncer de mama i de pròstata (23–27). Seguint aquesta línia, s'espera que també tingui efecte sobre la metàstasi tumoral.

No hi ha assajos clínics en humans on s'usi la CR com a tractament en pacients amb càncer. Sí que hi ha assajos on s'han observat marcadors sèrics i l'expressió de gens associats amb risc de càncer mamari (28). S'han observat canvis significatius en l'expressió de gens relacionats amb la síntesis de grasses i la glicòlisis i amb la desregulació de SCD (*Stearoyl CoA Desaturase*). Aquesta desregulació redueix la proliferació cel·lular i la fosforilació d'AKT en cèl·lules cancerígenes pel que podria indicar una disminució de la proliferació cel·lular (29–31).

1.2 Dieta cetogènica, KD

La dieta cetogènica s'ha usat com a tractament pels trastorns convulsius, epilèpsia, obesitat, diabetis, hipertensió o malalties cardiovasculars (32–36). La dieta cetogènica es caracteritza per una reducció dels carbohidrats que s'ingereixen (aproximadament inferior a 50 grams per dia), en un augment de les grasses i en un lleuger augment de les proteïnes (2), hi ha varis tipus de KD:

- SKD, *Standard Ketogenic Diet*: caracteritzada per una aportació molt baixa de carbohidrats, la aportació energètica és d'aproximadament 70% grasses, 20% proteïnes i 10% carbohidrats.

- CKD, *Cyclical Ketogenic Diet*: on es combinen períodes rics en carbohidrats entre cicles cetogènics. Per exemple, cicles de set dies amb cinc dies seguint una dieta cetogènica combinada amb dos dies amb carbohidrats elevats.
- TKD, *Targeted Ketogenic Diet*: on es segueix una dieta cetogènica però permetent una major ingesta de carbohidrats en períodes d'intensa activitat física.

A l'hora de seguir la dieta cetogènica, els nivells de glucosa en sang disminueixen i la concentració de cetones augmenta. Les cèl·lules canvien l'obtenció d'energia a través del cicle de Krebs a través de la respiració a diferència de la glicòlisis en el citoplasma. Les cetones actuaran com a font d'energia que pot usar el cos i el nostre cervell durant períodes baixos de consum de carbohidrats.

A diferència de les cèl·lules diferenciades normals, que usen principalment la fosforilació mitocondrial oxidativa per generar l'energia necessària pels seus processos cel·lulars, la majoria de cèl·lules canceroses usen principalment la glicòlisis aeròbica. És l'anomenat efecte Warburg (37). Per tant, la restricció de glucosa pot debilitar les cèl·lules tumorals, però també fer que siguin més vulnerables a l'estrès oxidatiu i al dany cel·lular degut a la exposició a ROS (*Reactive Oxygen Species*)(38–40). L'augment en la susceptibilitat a la citotoxicitat podria millorar els efectes de la radioteràpia i de quimioteràpia en les cèl·lules tumorals. De fet, en estudis pre-clínics s'ha mostrat una millora de l'efecte de la radioteràpia (41).

Una altra via en la que la KD pot influir en el desenvolupament tumoral és a través de la via de l'AMPK. Un estudi en pacients sans ha mostrat que l'AMPK s'activa quan hi ha restricció en carbohidrats i quan es substitueixen per grasses (42).

La AMPK (AMP- *Activated Protein Kinase*), és un enzim específic que funciona com a centre regulador del metabolisme i en la producció d'energia del cos. L' AMPK es pot activar a través de varis mecanismes com la restricció calòrica (CR), baixos nivells d'insulina i a través de l'exercici. L'AMPK treballa per restaurar els nivells cel·lulars d'ATP i modula dues vies de senyalització, la mTOR la PPAR. La activació de l'AMPK es relaciona amb menor inflamació, pèrdua de pes, millor sensibilitat a la insulina i funció muscular i un envelliment més saludable (43).

L'mTOR és una via anabòlica que coordina el creixement cel·lular i la síntesis de proteïnes. S'activa per la ingesta d'aliments i regula processos vitals. L'mTOR inhibeix la autofàgia, activa la síntesis de proteïna, ADN i ARN, i el metabolisme de la glucosa i inhibeix la apoptosis cel·lular. Una activació excessiva està relacionada amb el càncer, diabetis tipus 2, obesitat, neuro-degeneració i envelliment prematur (44,45).

1.3 Dejú intermitent, IF

El dejú intermitent consisteix en períodes temporals breus de dejú combinats amb períodes d'alimentació *ad libitum* (46,47). Durant els períodes de dejú, no es poden ingerir calories, però s'ha de mantenir la hidratació oral. Hi ha varis tipus d'IF (48):

- *Alternate Day Fasting*: s'alternen dies d'alimentació *ad libitum* amb dies de dejú on es consumeixen menys d'un 25% del total de calories.
- *Time-Restricted Fasting*: es restringeix la ingesta d'aliments a certes hores del dia (per exemple, 8 hores) i la resta es practica el dejú.
- *Periodic Fasting*: es practica el dejú durant 24 hores una o dues vegades per setmana combinat amb una ingesta *ad libitum* la resta dels dies.

Sembla lògic pensar que si deixem d'alimentar els tumors amb el dejú i amb la restricció de glucosa, el creixement tumoral és pot retardar. Hi ha estudis que mostren que la incidència és menor en ratolins amb IF en comparació amb ratolins alimentats *ad libitum* (49)

D'altra banda, dades pre-clíniques mostren que el dejú redueix els nivells de IGF-1 fins un 70% i la glucosa en un 60% (50). En un estudi, un model in vitro amb cèl·lules exposades a la quimioteràpia i amb/sense dejú va mostrar que el dejú augmentava la fosforilació de les quinases AKT i S6, la *caspasa-3 cleavage* i la apoptosis. Les dades suggereixen que el IF té capacitat de disminuir el creixement tumoral i augmentar la apoptosis cel·lular de les cèl·lules cancerígenes.

Com passa en els altres casos, les dades clíniques són molt limitades. En un estudi es va mostrar que pacients amb IF i que rebien quimioteràpia presentaven una reducció major d'efectes adversos com nàusees, vòmits i diarrees (51).

A més, estudis recents semblen indicar que l'IF combinada amb la quimioteràpia promou l'expansió de progenitors de limfòcits i promouen l'atac immunològic a les cèl·lules tumorals a través de diferents mecanismes (25,56). Un dels efectes seria degut a la desregulació d'HO1 a les cèl·lules tumorals, una proteïna que els ofereix protecció front al dany oxidatiu i apoptosis augmentant la sensibilitat de les cèl·lules tumorals front als limfòcits $CD8^+$ 124. Un altre estudi indica que amb l'activació de l'autofàgia a les cèl·lules canceroses, es desregula l'expressió de CD73 i disminueix la producció d'adenosina immunosupressora en les cèl·lules canceroses. Els resultats semblen doncs apuntar que es podria combinar aquest tipus de dietes amb combinació amb teràpies amb *Check-Point inhibidors*, vacunes o altres immunoteràpies.

Així doncs, assumint que aquetes tres dietes referides anteriorment poden ajudar als pacients oncològics i amb la intenció que els efectes induïts pels canvis dietètics individuals puguin sumar-se o inclús es pugui produir un efecte sinèrgic en

el tractament oncològic, es proposa el seguiment d'una dieta combinada, KeotoCrIf, als pacients oncològics.

2 Objectius

2.1 Objectius generals:

- Aportar coneixement científic sobre l'impacte de la combinació dietètica combinada (KetoCrIf) en pacients oncològics a nivell de resposta al tractament i en la qualitat de vida del pacient.
- Incorporar la figura del Dietista-Nutricionista en els tractaments dels pacients oncològics.
- Determinar en quin tipus de càncer té més impacte el control dietètic.

2.2 Objectius específics:

- Comparar l'eficàcia de la dieta KetoCrIf com a tractament coadjuvant al tractament rutinari de pacients oncològics en comparació a pacients que no segueixin cap tipus de dieta.
- Establir si la dieta proposada provoca una disminució dels efectes adversos provocats pels tractaments en pacients oncològics.
- Determinar si hi ha un augment de la qualitat de vida (*Quality of Life*) dels pacients oncològics.
- Determinar si hi ha diferències significatives en els nivells de bio-marcadors entre els pacients intervinguts amb dieta i els no intervinguts.
- Determinar si hi ha una diferència significativa en la composició corporal i IMC dels pacients amb control dietètic.

3 Preguntes investigables

- En pacients diagnosticats amb càncer, la aplicació d'una dieta KetoCrIf, té un efecte significatiu en la resposta clínica, radiològica i en els nivells de bio-marcadors en pacients oncològics segons RECIST?
- El tractament dietètic proposat millora la toxicitat i els efectes adversos secundaris al tractament oncològic tant en quantitat com a intensitat segons CTCAE 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)?

- El tractament dietètic millora la qualitat de vida dels pacients oncològic en comparació amb els pacients que no han sigut intervinguts dietèticament segons els qüestionaris de vida (*QoL*)?

4 Metodologia

El protocol d'estudi ha de ser aprovat per la AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) i per el CEI (Comitè d'Ètica d'Investigació), comitè ètic elegit, en aquest cas s'elegirà el Comitè Ètic de l'hospital Vall D'Hebron de Barcelona.

4.1 Intervenció

Tipus d'estudi: disseny d'intervenció

Títol de l'estudi: Estudi prospectiu, aleatoritzat, no cec, controlat i multicèntric per avaluar l'eficàcia i seguretat d'una dieta KetoCrIf (dieta cetogènica amb restricció calòrica i règim de dejú intermitent) en pacients amb diagnòstic recent de càncer.

Disseny:

L'estudi es diferenciarà en quatre fases:

- Fase I: període de *screening* de pacients. En els centres, guiats per un oncòleg i per un nutricionista-dietista es durà a terme el reclutament (*enroling*) de pacients per l'estudi.
    - Procés de consentiment informat: als pacients potencials se'ls ha d'explicar en què consisteix l'estudi, quines fases i etapes té, què implica i quins potencials beneficis i riscs hi ha al participar a l'estudi. El pacient ha de tenir temps per a reflexionar sobre la seva participació a l'estudi i preguntar i resoldre qualsevol dubte que tingui. Un cop ha acceptat a participar, es documentarà mitjançant la firma del consentiment informat per part del pacient i del sanitari (veure Annex 2).
    - Posteriorment es procedirà a determinar si el pacient és elegible per a l'estudi i si compleix tots els criteris d'inclusió i d'exclusió (veure apartat 4.2 Població de l'estudi). Així doncs es realitzaran les diferents avaluacions per determinar si el pacient pot participar a l'assaig (veure Annex 1)

El període d' *Screening* no podrà ser superior a 21 dies. És a dir, des de la firma del consentiment informat fins a la inclusió del pacient a l'assaig, no podran passar més de 21 dies. En cas que el temps s'excedeixi el pacient serà no elegible *Screen Failure* (Veure apartat 4.3 Screen Failures).

- Fase 2: els pacients seran o bé no elegibles (*Screening Failures*) o bé elegibles per entrar a l'estudi. Els pacients que siguin elegibles, seran aleatoritzats amb un 50% de possibilitats de ser assignats al braç control (sense intervenció dietètica) i un 50% de ser assignats al braç amb intervenció dietètica.
- Fase 3: els pacients rebran el seu tractament oncològic. Els pacients en el braç control rebran el tractament oncològic per rutina. Els pacients en el braç d'intervenció tindran a més una intervenció dietètica. Els pacients es seguiran fins arribar a la fase 4.
- Fase 4: un cop finalitzat el tractament, es farà un seguiment dels pacients (*Follow-Up)* fins que presentin progressió de malaltia, fins que retirin el consentiment informat, fins que tinguin toxicitats que impedeixin la continuació de l'assaig o fins la mort, el que ocorri abans. El *Follow-Up* es farà cada 6 setmanes durant un període màxim de 12 mesos després de la finalització del tractament. El dos primers contactes requeriran de visites presencials al centre investigador (període de seguretat: abasta des de l'inici del tractament fins 12 setmanes després de finalitzar). Posteriorment el seguiment es podrà fer via telefònica.

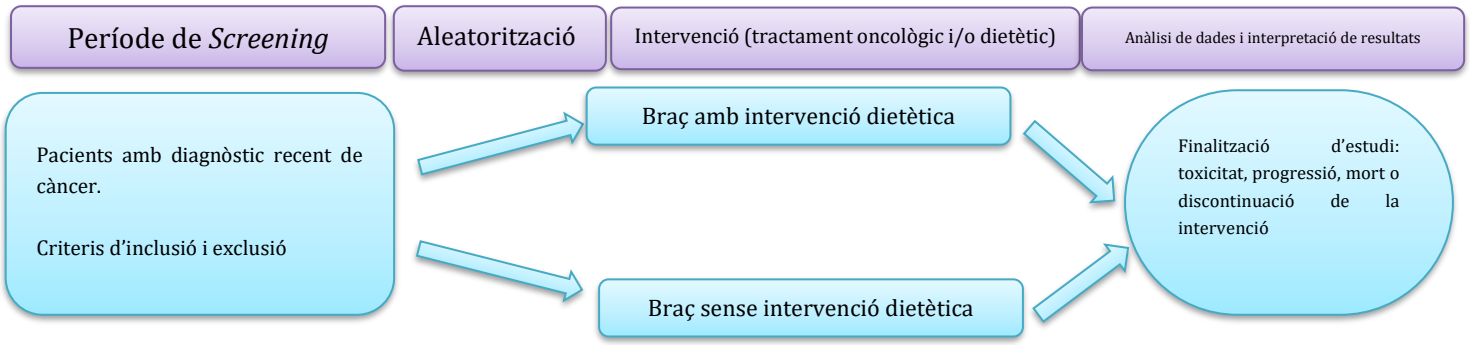


Figura 1: Esquema del disseny de l'estudi

4.2 Cronograma

Hem de disposar de suficient temps per tal de dur a terme els diferents passos del projecta, fora de la intervenció en sí mateix. Es necessari doncs dur a terme els següents processos:

I. Redacció del protocol d'intervenció: redacció del protocol i especificació del les avaluacions, visites etc. a realitzar als pacients que participin. Un cop seleccionats els investigadors (punt III), es pot contactar als diferents investigadors del centres a on es realitzarà la intervenció per tal d'obtenir feedback i millorar alguns aspectes del protocol, si aplica.

II. Redacció de material a entregar al pacient. Inclou el registre dietètic i el consentiment informat. Aquesta activitat es farà en paral·lel a la redacció del protocol.

III. Identificació dels investigadors i centes a participar: es farà una selecció dels centres participants inicialment. Es preveu que el protocol es faci al menys a 10 centres. La llista de potencials hospitals a contactar és molt variat (veure Annex 9).

IV. Registre de l'assaig a l'AEMPS. Cal tenir en compte que els registres a l'AEMPS i al CEI (Punt V) són independents, però s'han de fer de manera paral·lela (a la vegada). En els dos casos els terminis són els següents: 10 dies per la validació de la documentació, 10 dies per fer correccions en la documentació registrada (+1, la avaluació començaria 1 dia després de la correcció a la documentació, si n'hi ha), 45 dies per l'avaluació de la documentació per part del CEI / AEMPS, 31 dies per clarificacions si són necessàries i 5 dies per la resolució. Així doncs, el tems mínim d'aprovació serà de 45 dies i el temps màxim de 102 dies (veure Annex 6, Terminis d'aprovació de documentació per la AEMPs).

V. Registre de l'assaig al CEI: veure apartat IV.

VI. Redacció, negociació i firma dels contractes amb els centres investigadors. A Espanya no hi ha un model de contracte únic, així doncs cada centre d'investigació té el seu model de contracte. Això fa que la redacció de contractes s'allargui fins a uns 120 dies aproximadament. Es

recomanable que la negociació es faci en paral·lel als registres a l'AEMPS i al CEI.

VII. *Enrolment* (període d'inclusió de pacients): es podran incloure pacients en un període de 6 mesos.

VIII. Intervenció: la durada de la intervenció dependrà del tractament del pacients, des de pocs mesos fins a 1 any. Podem estimar doncs que el període d'intervenció acabarà 1 any després del tancament del reclutament dels pacients.

IX. Seguiment dels pacients (Follow-Up): es farà fins a un màxim de 12 mesos després de la finalització del tractament.

X. Anàlisi de dades: les dades recollides s'aniran analitzant periòdicament. L'informe final es publicarà als 3 mesos després de la finalització de l'últim pacient en *Follow-Up*.

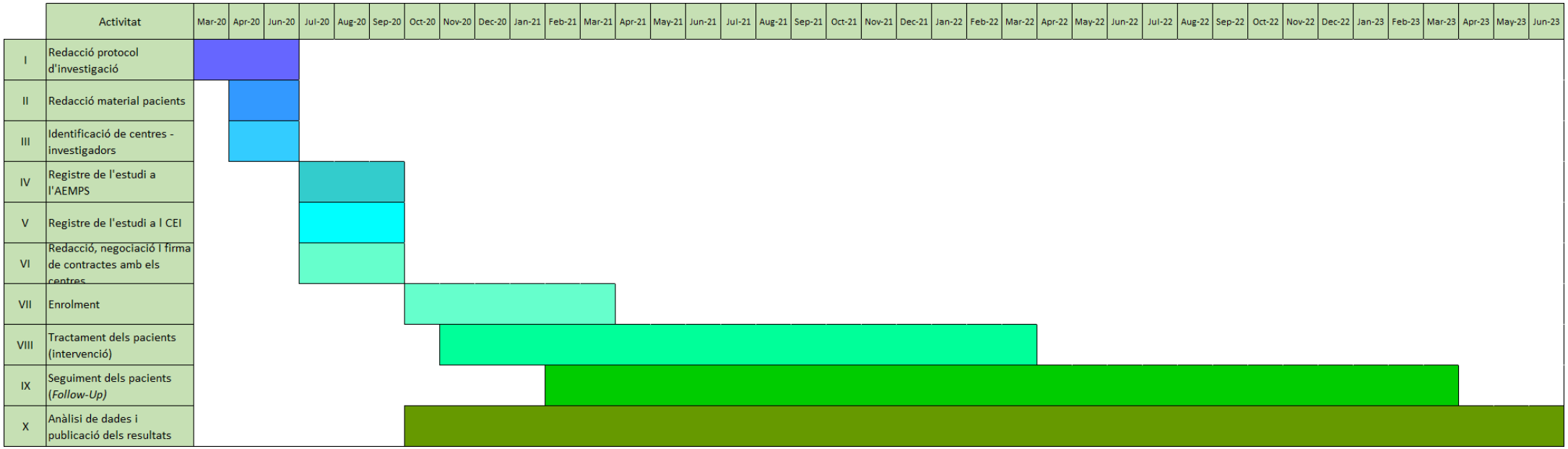


Figura 2: Cronograma de la intervenció

4.3 Població de l'estudi

4.3.1 Criteris d'inclusió:

La població de l'estudi consistirà en pacients amb diagnòstic recent de malaltia maligna de tumor sòlid que compleixi amb els següents criteris d'inclusió i d'exclusió:

a) El pacient ha de tenir 18 anys o més en el moment de firmar el consentiment informat.
b) Diagnòstic inicial de càncer de tumor sòlid en els últims 6 mesos.
c) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ≤ 1.
d) Esperança de vida > 6 mesos al començament del tractament.
e) Funció orgànica adequada, evidenciada pels següents paràmetres de laboratori:
    1. Neutròfils absoluts ≥ 1.5 x 109/L;
    2. Recompte de plaquetes ≥ 100 x 109/L;
    3. Hemoglobina ≥ 9.0 g/dL;
    4. Bilirubina total ≤ 1.5 x ULN (*Upper Limit of Normal,* rang superior del laboratori).
    5. Aspartat aminotransferasa (AST) i Alanina aminotransferasa (ALT) ≤ 3.0 x ULN (o ≤ 5.0 x ULN en el cas de malaltia al fetge).
    6. Creatinina en sèrum ≤ 1.5 x ULN.
f) Com a mínim una lesió tumoral mesurable d'acord al criteri RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumours*).
g) Si és un pacient en edat reproductiva, ha d'acceptar usar mesures de control reproductiu durant la duració de l'estudi.
h) El pacient ha d'entendre l'objectiu de l'estudi i els procediments necessaris i és capaç de donar i firmar el consentiment informat del protocol.

4.3.2 Criteris d'exclusió

a) Patir diabetis tipus I o II.
b) Patir de malaltia sistèmica severa i no controlada (per exemple malaltia cardiovascular clínicament significativa, malaltia pulmonar o metabòlica).
c) Cirurgia major en les 4 setmanes prèvies a l'inici del tractament.

d) Dones embarassades o en període de lactància.
e) Haver rebut teràpia oncològica prèvia.
f) El pacient presenta alguna condició que, segons l'opinió de l'investigador, podria interferir en el seguiment del protocol de l'estudi o que podria interferir en el benefici terapèutic del pacient.
g) El pacient ha presentat o presenta trastorns de conducta alimentària (TCA).
h) Pacients amb IMC (Índex de Massa Corporal) < 16.

4.4 Screen Failures

Els pacients que firmin el consentiment informat per a participar a l'assaig, però que no compleixen els criteris d'inclusió / exclusió seran *Screen Failures*. La raó per la qual el subjecte no és elegible serà documentada.

Els pacients que siguin *Screen Failures* i que vulguin intentar tornar a participar i que si l'investigador ho creu oportú podran tornar a passar el període de *Screening* per tornar a determinar si són elegibles (*Re-Screening*). El *Re-Screening* només es podrà dur a terme una vegada i el pacient haurà de firmar un consentiment informat de nou.

4.5 Determinació del seguiment de les dietes

Un dels aspectes a tenir en compte és el seguiment de les dietes (adherència) i com comprovar que els pacients segueixen les pautes. S'ha establert que la millor manera de comprovar la adherència és mitjançant el registre d'aliments (52). A més, avui en dia hi ha moltes eines que poden ajudar als pacients a enregistrar els aliments com aplicacions mòbils o webs online (53).

A l'inici de la intervenció el dietista-nutricionista s'assegurarà que el pacient comprèn els aspectes de la dieta, les pautes a seguir i resoldrà els dubtes que pugui tenir. Abans de començar amb el tractament, al pacient se li proporcionarà un exemple de dieta personalitzada d'una setmana per tal de millorar la comprensió i el seguiment de la dieta.

En el nostre estudi es durà a terme un registre dietètic manual a través de diaris de pacient, que s'entregaran als pacients a l'inici de l'estudi (Veure Annex 3). El pacient haurà de portar el registre a la consulta quan pertoqui (Veure Annex 1).

4.6 Intervenció nutricional

La intervenció nutricional combinarà els tres tipus de dietes analitzades a l'apartat 1 (1. Introducció). Així doncs, els pacients que participin en la intervenció nutricional seguiran les següents pautes dietètiques:

- CR: La dieta consistirà en una restricció calòrica d'un 10%.
- KD: s'usarà la SKD amb una proporció de 70% grasses, 20% proteïnes i 10% carbohidrats
- IF: s'usarà el TRF amb una finestra d'ingesta d'aliments de 8 hores (13h-21h) i de 16 hores de dejú (21h-13h).

4.7 Finalització de la intervenció

Els pacients que participin a l'assaig tenen el dret de retirar el seu consentiment informat i discontinuar de l'estudi en qualsevol moment i per la raó que creguin convenient. Els investigadors de l'estudi tindran el dret i deure de parar el tractament en el cas que la relació benefici-risc sigui inacceptable pel pacient. L'investigador té la obligació de parar el tractament si apareixen factors que interfereixen amb el compliment del protocol de l'estudi o amb la interpretació del resultats. Així doncs, la intervenció finalitzarà si s'aplica qualsevol dels següents criteris:

- El pacient així ho fa saber (retira el consentiment informat).
- Aparició d'una toxicitat inacceptable relacionada amb la intervenció
- Progressió de malaltia
- Embaràs
- No compliment recurrent dels procediments de l'estudi.

4.8 Avaluacions de l'estudi

Per a donar resposta als objectius de l'estudi, usarem les següents variables per avaluar:

- La <u>resposta</u> al tractament:
    - Nº de pacients amb resposta completa, resposta parcial, malaltia estable, o progressió de malaltia segons els criteris de RECIST V1.1.
    - Nº de pacients amb valors normals de bio-marcadors (segons el tipus de càncer).
- <u>L'adherència</u> al tractament:
    - Percentatge de seguiment de pacients
- La <u>toxicitat</u> del protocol:
    - Nombre i intensitat d'efectes adversos experimentats pels pacients durant el període d'intervenció i durant les 12 setmanes després de la finalització (període de seguretat)
- La <u>qualitat de vida</u> dels pacients:
    - Puntuació i dels qüestionaris de vida (*QOL: Quality of Life*)
- Composició corporal:

- IMC, % de massa magra i % de greix corporal

5 Pla d'avaluació de la intervenció

Hi ha tres tipus d'avaluació de les intervencions; l'avaluació del procés, de l'impacte i dels resultats (54):

- Avaluació del procés: per avaluar l'adequació del programa als objectius que es persegueixen.
- Avaluació de l'impacte: valoració dels efectes immediats del programa.
- Avaluació dels resultats: valoració dels efectes del programa a llarg termini.

5.1 Avaluació del procés

Aquí avaluarem les activitats i la qualitat de l'assaig tenint en compte els receptors (pacients). Aquí avaluarem principalment quatre aspectes:

- L'abast del programa: saber si el programa arriba al grup diana
- La satisfacció dels participants.
- El compliment de les activitats
- La qualitat del programa

L'abast del programa es mesurarà a través d'una dada objectiva. L'abast es considerarà correcte si el reclutament dels pacients necessaris es realitza en el termini acordat.

La satisfacció dels participants, el compliment de les activitats i la qualitat del programa es valoraran a través de dos qüestionaris a omplir pels pacients al llarg de la intervenció (a meitat de la intervenció (Annex 12) i un cop acabada aquesta (Annex 13) a la visita de discontinuació de tractament).

La avaluació del procés es durà a terme doncs al acabar la inclusió de pacients (si es compleix o no la data prevista del Març del 2021), al mig de la intervenció de cada pacient i al acabar la última intervenció de l'últim pacient (previst al Març del 2022).

5.2 Avaluació de l'impacte

En l'avaluació de l'impacte ens fixem en els efectes immediats de la intervenció. En aquest cas ens fixarem en els següents indicadors:

- Qualitat de vida: la informació la obtindrem a partir dels qüestionaris de qualitat de vida (*QoL*) que realitzaran els pacients al llarg de l'estudi (Annexos 10 i 11).
- Efectes adversos: mesurats a través de l'escala CTCAE v5.0 (Annex 8).
- Adherència al tractament.

Els qüestionaris de vida (QLQ C30, Annex 10 i QLQ BR23, Annex 11) consten d'una sèrie de preguntes estandarditzades i el resultat obtingut és un valor numèric entre 0 i 100 on s'avalua l'impacte de la malaltia en el pacient. Els qüestionaris de vida els valorarem en dues vessants; observarem l'evolució dins de cada braç d'intervenció per veure en quina de les dues intervencions la qualitat de vida intra-pacient millora o no al llarg de la intervenció i també observarem la qualitat de vida inter-pacient (els pacients d'un braç de la intervenció i de l'altre). Es consideraran significatives diferències en els resultats entre 5 i 10 punts a l'escala (55).

Pel que fa als efectes adversos, classificats segons el criteri CTCAE v5.0, només es compararan aquells que els investigadors hagin classificat prèviament com a relacionat / probablement relacionat / possiblement relacionat amb el tractament del pacient. Es compararan el nombre total d'efectes adversos observats i la intensitat d'aquests entre els dos braços de tractament. Es considerarà significativa una diferència superior al 10% en el nombre d'efectes adversos i en el nombre d'efectes adversos d'alt grau (3,4 ó 5).

L'adherència al tractament es valorarà a través de l'oncòleg all llarg del tractament i del nutricionista en les visites amb l'ús del registre dietètic (Annex 3). És considerarà que els pacients mostren adherència al tractament quan aquesta sigui superior al 90%.

5.3 Avaluació dels resultats

L'avaluació dels resultats està íntimament lligada als objectius inicials de estudi. En aquest cas ens fixarem en bàsicament els següents paràmetres:

- Pacients que presentin progressió de malaltia: mesurat segons criteris RECIST (veure Annex 7). Aquí compararem i mirarem si hi ha diferència significativa en el nombre total de pacients que presenten progressió de malaltia, resposta parcial a la malaltia i resposta completa en els dos braços de tractament.
- El Temps lliure de progressió (PFS: *Progression Free Survival*): el període de temps en que un pacient rep tractament i després de rebre el tractament amb

el que el pacient conviu amb la malaltia però no empitjora. Compararem el temps mitjà lliure de progressió dels dos braços de tractament per veure si hi ha una diferència significativa o no.

- Nivells de bio-marcadors: els bio-marcadors a analitzar depenen del tipus de càncer dels pacients:
    - CA-125 (Antigen de càncer 125): en càncer d'ovari.
    - CA 15-3 i CA 27-29 (Antigen de càncer 15-3 i 27-29): en càncer de mama.
    - PSA (Antigen prostàtic específic): en càncer de pròstata.
    - CEA (Antigen carcinoembrionari): en càncer colorectal, pulmó, estómac, tiroides, pàncrees, mama i ovari.
    - AFP (Alfafetoproteïna): en càncer de fetge, ovari i testicular.

  Aquí es compararà el nombre de pacients que a l'inici del tractament tinguin valors elevats dels marcadors (>500 ng/ml pel CA-125, >100ng/ml pel CA 15-3, >38U/ml pel CA 27-29 >20ng/ml pel PSA, >25ng/ml pel CEA, >75ng/ml pel AFP) i que al final del tractament els valors han caigut en nivells normals (<35 U/ml pel CA-125, < 35 U/ml pel CA 15-3, <38 U/ml pel CA 27-29 < 4ng/ml pel PSA, <5ng/ml pel CEA i <10ng/ml pel AFP) (56,57).

- Composició corporal: a través del càlcul de l'IMC i amb l'anàlisi de bio-impedància. Es mesurarà l'IMC, %corporal de massa muscular i de greix. A nivell exploratori es compararà la variació de IMC, massa muscular i greix al llarg del tractament en els pacients.

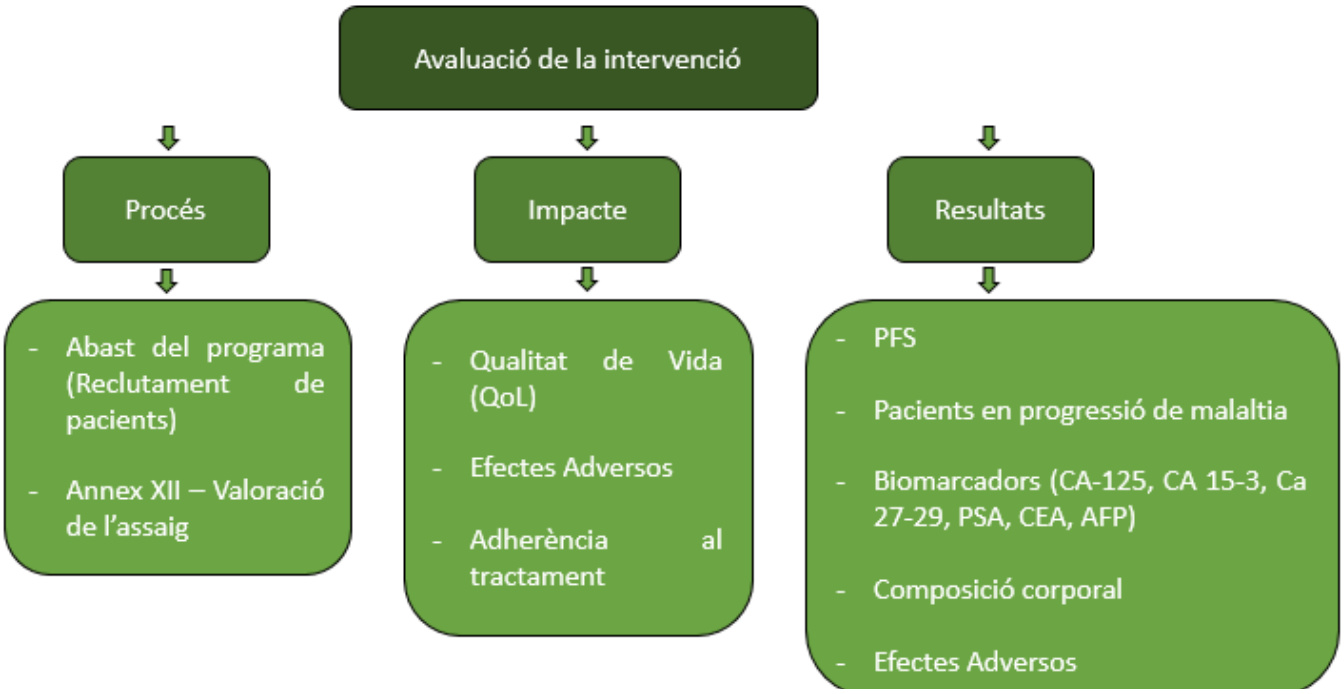


Figura 3: Resum d'indicadors usats per a la avaluació de la intervenció.

6 Aplicabilitat de la intervenció

La nutrició és un aspecte molt important al llarg de la nostra vida i és evident que aquesta ha sigut un dels pilars a través dels quals nosaltres, com a espècie, hem aconseguit allargar l'esperança de vida i la qualitat d'aquesta. Una nutrició correcta, adequada i suficient, ens permet envellir millor i prevenir certes malalties. Darrerament s'està clarificant cada vegada més la relació entre una mala alimentació i certes malalties. La nutrició doncs pren gran importància a l'hora de prevenir gran quantitat de malalties. No només això, sinó que, com hem vist, l'aplicació de la nutrició per a revertir o millorar certes patologies està adquirint interès entre la comunitat científica.

Pel que fa a la societat, l'interès per a seguir bons hàbits alimentaris, i alimentar-se correctament és cada vegada major. Això fa que apareguin certs mites o que s'instaurin informacions errònies entre els consumidors pel que fa als aliments i les seves propietats o als seus efectes sobre la nostra salut. En aquest sentit és freqüent sentir parlar d'aliments prohibits, aliments miraculosos, super-aliments o aliments que ajuden a prevenir malalties com el càncer. Així doncs, en

pacients amb diagnòstic de càncer és freqüent observar interès o preocupació sobre quins hàbits nutricionals hauria de seguir o si hi ha aliments que hauria de deixar de consumir o no. És important doncs la incorporació de la figura del dietista nutricionista en l'àmbit hospitalari amb pacients oncològics. Aquesta permetrà resoldre els dubtes que els pacients puguin tenir, guiar-los en funció de les seves preferències personals i intentar millorar la qualitat de vida d'aquests pacients.

La nutrició i els hàbits nutricionals també estan en el punt de mira per veure si poden millorar el tractament a través de canvis que no impliquen efectes secundaris importants o sense intervencions majors (dejú, dieta cetogènica etc.). així doncs l'objectiu d'aquest estudi és el d'aportar coneixement científic i evidència sobre la ja existent per futurs tractaments nutricionals coadjuvants en pacients oncològics.

Un punt fort de l'estudi és que és realitza a nivell estatal, a Espanya i que Espanya és un dels països on més investigació clínica es realitza al voltant del càncer i és un gran reclutador de pacients.

Les principals limitacions de l'estudi són les següents:

- Que els pacients abandonin la seva dieta o no sàpiguen seguir-la correctament. Aquí és fonamental doncs, la figura del dietista-nutricionista que ha de mantenir una actitud pedagògica envers als clients per assegurar l'adherència.
- La variabilitat interindividual: és possible que degut a la nostra naturalesa, certes intervencions tinguin més o menys eficàcia en alguns individus. També els efectes adversos a l'hora de seguir una dieta pot canviar molt d'una persona a una altra.
- Tot i que existeixen en la actualitat varis estudis on s'intenta veure l'impacte de la dieta en pacients oncològics (58–61), aquest seria el primer estudi on es combinarien els tres protocols mencionats (KD, IF i CR) per observar els potencials beneficis en el tractament del càncer. És possible que la dieta només tingui efecte o que aquest sigui més pronunciat en alguns tipus de càncers. Així doncs, en funció dels resultats obtinguts és una bona idea estratificar els resultats en funció del tipus de càncer del pacient.
- En un futur i si els resultats són favorables, es podrien realitzar assajos amb modificacions en les intervencions, per exemple, aplicar diferents protocols de dejú o incrementar la reducció calòrica. També es podrien realitzar assajos amb tres braços d'intervenció (KD, IF, i CR) diferents per comparar el seu impacte.

7 Conclusions

Com ja es sabut, el càncer té múltiples factors que afecten tant al seu desenvolupament com a la pròpia evolució i a la resposta al tractament en un pacient determinat. És necessària doncs la incorporació de diferents professionals a l'hora de tractar els pacients: radiòlegs, nutricionistes, patòlegs i els propis oncòlegs entre d'altres. D'aquesta manera el tractament pot ser més complet, integral i probablement eficaç.

Tot i que certs tipus de tractament (químics, radiològics, amb anticossos etc.) tenen una aplicabilitat i una eficàcia més senzilla de calcular que el tractament nutricional, aquest últim pot oferir una eficàcia addicional al tractament convencional.

Així doncs cal:

- Remarcar la importància de la figura del Dietista-Nutricionista dins l'equip oncològic per acompanyar al pacient, resoldre dubtes i evitar deficiències nutricionals.
- Continuar investigant les potencialitats que les dietes poden oferir a l'hora d'enfocar els tractaments oncològics i elaborar protocols com aquest que permetin ampliar el coneixement científic al respecte.
- Veure com pot afectar a la qualitat de vida el seguiment d'una dieta determinada.

En aquesta línia, l'objectiu del present treball és el d'avaluar l'eficàcia d'un tractament nutricional en adjuvància al tractament convencional en pacients oncològics, incrementar doncs l'evidència científica al respecte i obrir camí a nous estudis.

8 Annexos

8.1 Programació de visites

Cicle de Tractament	Screening	Cicle 1			Cicle 2		Cicles 3 - Cicle X	Discontinuació de tractament	Visita de seguretat[1] 1	Visita de seguretat[1] 2	Visita de seguiment[2]
Dia / Setmana	**≤ dies abans de C1D1**	**1d**	**8d**	**15d**	**1d**	**8d**	**1d**	**-**	**-**	**-**	**-**
Finestra			**± 3d**	**± 3d**	**± 3d**	**± 3d**	**± 3d**	**-**	**± 7d**	**± 7d**	**± 14d**
Consentiment informat	X										
Criteris d'elegibilitat	X										
Història Medica	X										
Alçada	X										
Pes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Examen Físic	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Signes Vitals	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Registre Dietètic	X	X	X	X	X	X	X	X			
Electrocardiograma (ECG)	X	X			X		X	X			
TAC / RM	X	X[3]									
ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Efectes Adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Medicació Concomitant	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematologia	X	X			X		X	X			
Bioquímica	X	X			X		X	X			
Factors de coagulació	X	X			X		X	X			
Anàlisi d'orina	X	X			X		X	X			
Test d'embaràs	X	X			X		X	X			
Test de bio-marcadors	X	X			X		X	X			
Estat de la malaltia	X										X
Nova teràpia anticancerígena											X

1. Les visites de seguretat es duran a terme 6 i 12 setmanes després de la finalització del tractament. Les visites han de ser presencials.
2. Els seguiments posteriors es faran cada 6 setmanes, i poden ser visites telefòniques.
3. Per avaluar la resposta radiològica s'usarà o bé el TAC o la RM, s'usaran els criteris RECIST v1.1. Es realitzaran probes d'imatge durant Screening i després cada 16 setmanes. S'ha d'usar la mateixa modalitat d'imatge durant l'estudi (TAC o RM).

8.2 Annex II – Full d'informació al pacient i formulari de consentiment informat

Efecte de KetoCrIF (combinació de la Restricció Calòrica, el Dejuni Intermitent i la Dieta Cetogènica) com a tractament coadjuvant de pacients amb càncer

ID de l'assaig: KetoCrIF-01
EudraCT: 2020-XXXXX-YY
Projecte
d'investigació

El convidem a participar a un assaig clínic d'investigació. Abans de decidir si vol participar, és important que entengui perquè s'està realitzant la investigació, com s'usarà la seva informació, en què consistirà l'assaig i els possibles beneficis, riscs i molèsties que li pot ocasionar. Prengui el temps necessari per llegir atentament la següent informació i per comentar-la amb el seu metge, nutricionista, amics i familiars, si així ho desitja. L'investigador de l'assaig al seu centre li proporcionarà informació verbal sobre l'assaig. Té dret a portar un acompanyant quan rebi aquesta comunicació verbal.

Si està participant en un altre assaig, no pot participar en aquest assaig clínic.

L'assaig ha estat aprovat per un Comitè d'Ètica d'Investigació amb medicaments independent i per l'Agència Espanyols de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), d'acord amb la legislació vigent, el Real Decret 1090/2015 del 4 de desembre i el Reglament Europeu nº 536/2014 de 16 d'abril, que regulen els assajos clínics amb medicaments.

QUINS SÓN ELS ANTECEDENTS I L'OBJECTIU DE L'ASSAIG?

El convidem a participar en l'assaig perquè té un càncer amb diagnòstic recent i és possible que es beneficiï del tractament experimental.

Durant l'assaig se li donaran pautes dietètiques a seguir en addició als medicaments que li administri l'oncòleg investigador. No se li administrarà cap medicament addicional. El propòsit de l'assaig és millorar el tractament rutinari en pacients amb diagnòstic recent de tumor sòlid.

Si accepta participar en l'assaig, se li extrauran mostres de sang i se li farà un seguiment dietètic per part d'un nutricionista-dietista en addició al seguiment amb l'oncòleg. Se li mesuraran també els nivells de bio-marcadors i s'obtindran imatges tumorals per avaluar la resposta tumoral.

Participar a l'assaig podria millorar o no la seva salut. Aquest és un assaig multicèntric que es portarà a terme a Espanya. És possible que, segons els resultats obtinguts, es dugui a terme a altres països.

QUIN TIPUS DE MODIFICACIÓ DIETÈTICA HAURÉ DE SEGUIR?

L'objectiu de l'assaig és valorar l'efecte de la dieta que vostè seguirà en combinació al tractament oncològic rutinari. La dieta consistirà en una combinació de tres dietes àmpliament conegudes: la restricció calòrica, la dieta cetogènica i el dejú intermitent. En aquest assaig, es procedirà a una reducció calòrica d'un 20%, a una ingesta dietètica en una finestra de 8 hores (de 13 a 21hores) i amb un percentatge d'aportació energètica d'un 70% de grasses, 20% de proteïnes i 10% de carbohidrats.

Per aconseguir un seguiment adequat a la dieta i per tal d'aprendre a gestionar la seva rutina dietètica comptarà amb el suport d'un dietista-nutricionista, que li permetrà ajustar la dieta al seu estil de vida i a les seves preferències.

QUÈ PASSARÀ SI DECIDEIXO PARTICIPAR?

Després de firmar aquest consentiment informat, passarà per un procés de selecció per comprovar si compleix amb les condicions per participar a l'assaig.

Si és elegible i es confirma que pot participar a l'assaig rebrà el seu tractament oncològic i haurà de seguir la dieta pautada. Per tal de controlar millor la seva salut se li faran controls presencials durant la intervenció.

L'assaig constarà de 4 fases diferents:

Fase	Proves i procediments
1 Selecció (fins a 21 dies i constarà d'una o més visites a la cínica)	- Es recopilarà informació sobre afectacions mèdiques passades i actuals (inclòs l'estat del tumor), cirurgies, al·lèrgies, i medicaments previs, inclosos els productes d'herbolari. - Exploració física que inclourà les constants vitals. - Anàlisis de sang i d'orina, incloent provés d'embaràs (només en dones en edat fèrtil). - Es realitzarà un Electrocardiograma (ECG) i un TAC (Tomografia Axial Computeritzada) o RM (Ressonància Magnètica).
2 Aleatorització	- Se li assignarà un tractament. Hi ha un 50% de possibilitats que se li assigni tractament oncològic i un 50% de possibilitats que se li assigni un tractament oncològic junt amb un tractament dietètic. Amb les dades actuals no se sap quin dels dos tractaments serà més eficaç.
3 Tractament	- Es recollirà informació sobre com es sent i els

	medicaments que està prenent. - Es registrarà el pes corporal i es realitzaran exploracions físiques mitjançant TAC o RM (només en determinades visites). - ECG en determinades visites. - Es recolliran mostres de sang i d'orina. - Es revisaran els registres dietètics.
4 Seguiment	- Un cop acabat el tractament hi haurà un seguiment de la seva malaltia cada 6 setmanes fins a un any després de la finalització del tractament. - Les dues primeres visites seran presencials. Les altres visites podran ser presencials o telefòniques

Visites no programades

En qualsevol moment durant l'assaig, si sent la necessitat de visitar al seu metge o dietista-nutricionista de l'assaig i encara no és el moment de la pròxima visita programada, pot trucar al hospital i concertar una cita.

Durant aquesta visita el metge podrà realitzar-li alguna proba addicional si ho considera necessari. Els investigadors de l'assaig podran també demanar-li de realitzar alguna visita o proba addicional si considera que és el millor per a la seva salut.

Tractament de mostres biològiques

Les seves mostres de sang s'enviaran al laboratori per analitzar-les. Els resultats de les mostres seran recollits, sense que s'associï en cap cas a cap informació que permeti identificar-lo individualment. Les mostes s'usaran exclusivament per aquest assaig i sense cap altre objectiu que el declarat anteriorment. Si retira el seu consentiment, podrà sol·licitar la destrucció de totes les mostres de laboratori ja obtingudes per evitar més anàlisis.

Al llarg de la duració de l'assaig i quan es requereixin mostres de sang, s'extrauran aproximadament 20mL de sang.

Què he de fer?

Com a participant de l'assaig, té certes responsabilitats per tal d'ajudar a garantir la seva seguretat. A continuació es llisten les responsabilitats més destacables:

- Haurà d'acceptar assistir i completar totes les visites necessàries.

- Haurà d'informar de tots els efectes secundaris i problemes mèdics al personal de l'assaig, tant si considera que estan relacionats amb el seu tractament com si no.

- Haurà d'informar si es queda embarassada o si engendra un fill.

- Haurà d'avisar al metge o personal de l'assaig si decideix que no vol seguir participant a l'assaig. Li sol·licitarem que faci una visita de final de tractament i una visita de seguiment de seguretat.

- Haurà d'avisar al personal de l'assaig sobre altres medicaments que estigui prenent en la actualitat o tingui intenció de prendre una vegada comenci l'assaig. És possible que la medicació interfereixi amb la medicació de l'assaig. El seu metge li proporcionarà un assessorament més detallat sobre aquest aspecte.

Embaràs

La teràpia podria ser perjudicial per al fetus. És per aquest motiu que no ha de quedar-se embarassada, engendrar un fill o donar el pit mentre participi a l'assaig.

Si és dona en edat fèrtil, haurà d'acceptar usar un mètode anticonceptiu d'alta eficàcia des de l'inici del període de selecció fins a 6 mesos després de la finalització del tractament. Si queda embarassada haurà d'informar al metge i es valorarà el seu seguiment de forma individualitzada. Pregunti al metge de l'assaig sobre els mètodes anticonceptius que són acceptables en el seu cas.

No hauria de donar òvuls ni ovòcits per a la reproducció assistida des de l'inici del tractament oncològic fins als 6 mesos després de la finalització del tractament.

Home participants: si és un baró sexualment actiu, haurà d'acceptar evitar tenir relacions sexuals sense protecció amb dones que puguin quedar-se embarassades i usar un mètode anticonceptiu d'alta eficàcia durant l'assaig i durant els 6 mesos després a la finalització del tractament. Pregunti al seu metge sobre quin mètode anticonceptiu és acceptable en el seu cas. Si la seva parella es queda embarassada durant l'assaig o durant els sis primers mesos després de la finalització del tractament haurà d'informar al centre de l'estudi immediatament. Podrà sol·licitar-se un consentiment informat per separat a la seva parella per recopilar informació relacionada amb l'embaràs. Vostè podrà continuar a l'assaig

Quines són les alternatives al tractament

Si decideix no participar en l'assaig o si decideix participar i posteriorment decideix abandonar l'assaig, el seu metge l'informarà sobre altres possibles opcions de tractament.

Quins són els possibles beneficis de participar a l'assaig?

L'objectiu de l'assaig és investigar sobre una nova opció de tractament en pacients amb tumors sòlids. És possible que el tractament coadjuvant dietètic li resulti beneficiós. Tot i així, no li podem garantir que sigui així. Investigacions pre-clíniques en cèl·lules i animals suggereixen possibles beneficis en tumors sòlids. És possible que la seva malaltia no millori mentre participi en aquest assaig, però altres pacients poden beneficiar-se en el futur dels coneixements adquirits a través d'aquest assaig

Quins són els possibles efectes secundaris, riscs i inconvenients de participar?

Aquest és el primer assaig que es donarà en humans amb aquesta dieta coadjuvant. El tractament pot tenir riscs en humans que es desconeguin. Els efectes secundaris més probables són mal de caps, problemes intestinals, o sensació de fatiga. D'altra banda és possible que el tractament coadjuvant millori la tolerància al tractament oncològic principal.

En qualsevol cas, hauria de contactar amb el seu metge si detecta algun efecte secundari important. Durant les visites al seu centre es farà un seguiment dels efectes secundaris.

Altres possibles riscs relacionats amb els procediments de diagnòstic mèdic.

En els procediments de diagnòstic de l'assaig s'inclouen mostres de sang, orina, RM, TAC i ECG. Aquests formen part de les proves habituals en pacients amb càncer. Cada prova té un risc intrínsec. Pot parlar amb el metge de l'assaig o amb la persona que dugui a terme els procediments sobre els riscs que comporten abans de començar

Què passarà si es disposa de nova informació?

Si es disposa d'informació nova sobre la teràpia que està seguint i que pogués influir sobre la decisió de participar o continuar a l'assaig, serà informat de forma oportuna.

La participació a l'assaig és completament voluntària. Vostè pot elegir no participar en aquest assaig des de l'inici o bé en qualsevol moment de l'assaig. La seva decisió no afectarà a l'assistència sanitària que rep ara o en el futur. No sofrirà penalització ni menyspreu en les prestacions que, d'altra manera, li corresponguessin.

Abans de decidir sobre la seva participació té dret a reflexionar sobre la seva decisió. Si decideix participar, se li demanarà que firmi aquest formulari de consentiment informat. Li entregarem una còpia firmada del consentiment informat.

Es podrà informar al seu metge de capçalera sobre la seva participació a l'assaig.

Si decideix abandonar l'assaig, haurà de posar-se en contacte amb l'investigador principal del seu centre:

Investigador: Dr. XXX Tel: AAA BBB CCC

També es podrà suspendre la seva participació a l'assaig si, segons el criteri de l'investigador, la seva participació resulta perjudicial o presenta efectes secundaris mèdicament inacceptables o per altres raons a discreció dels investigadors.
Si es suspèn la seva participació a l'assaig li demanarem que faci una sèrie de procediments de finalització d'assaig per avaluar el seu estat de salut i seguretat.

Quant em costarà participar?

Durant la seva participació a l'assaig, totes les exploracions relacionades amb l'assaig i qualsevol altre material que necessiti per realitzar les tasques de l'assaig se li proporcionaran sense cost per a vostè. El cost dels tractaments habituals (qualsevol proba o medicament) l'assumirà el sistema nacional de salut, la seva companyia de segur (si rep tractament en un hospital privat) o vostè.

Advertència de privacitat sobre l'ús de dades personals

Les seves dades personals estan sotmeses conforme a les lleis o normatives en vigor, en especial, a la llei sobre protecció de dades de la unió europea. A continuació s'explica quin tipus de dades personals sobre vostè es recopilaran, com s'usaran, per a quina finalitat i quins són els seus drets en relació a les seves dades personals.

Les seves dades seran tractades conforme a la Llei Orgànica 3/2018 del 5 de desembre sobre la protecció de dades de caràcter personal i el reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell del 27 d'abril de 2016 sobre la protecció de dades (RGPD)..

A més dels drets que ja coneix (accés, modificació, oposició i cancel·lació de

dades). Ara també pot limitar el tractament de dades que siguin incorrectes, sol·licitar una còpia o que es traslladin a un tercer (portabilitat) les dades que vostè hagi facilitat durant l'estudi. Per exercir els seus drets, dirigeixi's a vostre centre investigador a XXX@yyy.org. Li recordem que les dades no es poden eliminar encara que deixi de participar a l'assaig per garantir la validesa de la investigació i complir amb els deures legals i els requisits d'autorització de medicaments. Així mateix, té dret a dirigir-se a l'Agència de Protecció de Dades si no quedés satisfet.

El centre serà responsable del tractament de les seves dades i es compromet a complir amb la normativa de protecció de dades vigent. Les dades recollides per l'estudi estaran identificades mitjançant un codi de manera que no s'inclogui informació que pugui identificar-lo i només l'investigador i col·laboradors podrà relacionar les dades amb la seva persona i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà desvelada tampoc a cap altra persona amb excepció de les autoritats sanitàries, quan així ho requereixin o en cas d'urgència mèdica. Els Comitès d'Ètica de la Investigació, els representants de les Autoritats Sanitàries en matèria d'inspecció podran accedir per comprovar les dades personals, procediments de l'assaig i compliment de les normes de bona pràctica clínica mantenint sempre la confidencialitat de la informació.

La institució que dugui a terme la investigació està obligada a conservar les dades recollides per a l'estudi al menys 25 anys després de la seva finalització. Posteriorment, la seva informació només es conservarà per al cuidat de la seva salut.

Recollida i ús de dades personals

Les dades que es recolliran sobre vostè seran les següents:

- Sexe, edat, any de naixement, pes corporal i estatura.
- Raça i ètnia.
- Dades mèdiques, inclosa la història mèdica, TAC o RM, exploracions físiques, ECG, mostres de sang, mostres d'orina.
- Estat de la seva malaltia.
- Informació sobre la teràpia rebuda durant l'assaig i l'efecte que té sobre la seva salut i els possibles efectes secundaris.

El propòsit de recollir i usar les dades personals és el d'avaluar la seguretat i tolerabilitat de la teràpia dietètica en diferents tumors sòlids.

Revelació de la seva informació a tercers.

La informació sobre aquest assaig està disponible en pàgines web públiques de tot el món, conforme al compromís de transparència en investigació clínica i la legislació en vigor. Pot consultar una descripció de l'assaig al web http://www.ClinicalTrials.gov i al https://reec.aemps.es.

A aquestes pàgines no s'inclourà informació que permeti identificar-lo.

Els seus drets

Té una sèrie de drets en relació a les dades personals que es conservaran sobre vostè. Entre ells cal destacar:

- Dret a sol·licitar informació actualitzada sobre quines dades personals s'han registrat i com s'han registrat, a veure les dades personals relacionades amb vostè i a que es corregeixin.

- La participació a l'assaig és voluntària. La seva decisió no afectarà al tractament que rep ara o en el futur.

- En algunes circumstàncies, dret a rebre les dades personals que s'hagin recollit sobre vostè en un format estructurat, usat comunament o llegible per una màquina.

- Dret a confidencialitat estricta quan s'usin o processin les seves dades personals .

- Dret a sol·licitar que el processament de les seves dades es restringeixin a certes circumstàncies.

- Dret a presentar una reclamació davant el regulador de protecció de dades si creu que algun dels seus drets no s'ha respectat.

A qui m'he de dirigir si necessito més informació o ajuda?

En cas de lesió relacionada amb l'assaig o sempre que tingui preguntes relacionades amb l'assaig o el seu medicament posis amb contacte amb l'equip investigador del seu hospital a:

Dr XXXX	Nº Tel	AAA BBB CCC
Infermeria YYYY	Nº Tel	DDD EEE FFF
Nutricionista: ZZZZ	Nº Tel	GGG HHH III

Direcció _____

Formulari de consentiment per al participant / Consentiment Informat:

Efecte de KetoCrIF (combinació de la Restricció Calòrica, el Dejuni Intermitent i la Dieta Cetogènica) com a tractament coadjuvant de pacients amb càncer

ID de l'assaig: KetoCrIF-01
EudraCT: 2020-XXXXX-YY

Confirmo que he llegit i entès aquesta fulla d'informació per al pacient i formulari de consentiment informat. He tingut la oportunitat de formular preguntes i han respost a les meves preguntes de manera satisfactòria. Al firmar aquest formulari de consentiment informat accepto de manera voluntària participar en aquest assaig.

Se m'entregarà una còpia firmada d'aquest formulari de consentiment informat.

Entenc que puc retirar-me de l'assaig en qualsevol moment, sense haver de justificar la meva decisió i sense que afecti a la meva assistència mèdica posterior ni als meus drets legals.

Accepto que les meves dades de caràcter personal sobre la meva salut i recollides durant l'assaig siguin tractades per preservar la integritat de l'assaig, també si abandono l'assaig.

Entenc que no puc participar en aquest assaig sense atorgar el consentiment informat. Si rebutjo donar el meu consentiment la meva assistència no es veurà afectada.

Accepto que es recullin i s'usin les meves dades de caràcter personal, que inclouen:

- La meva edat, data de naixement, raça i ètnia.
- Informació de salut, que inclou la història mèdica, els resultats de TAC o RM, exploracions físiques, ECG, mostres de sang, mostres d'orina.
- Accepto que es recullin i s'usin mostres tal i com es descriu en aquest formulari de consentiment informat, incloses les mostres de sang, orina o tumorals.

Entenc que els promotors de l'assaig, investigadores, auditors representants d'autoritats reguladores poden accedir i analitzar les seccions rellevants de la meva història clínica i les dades de caràcter personal recollides durant l'assaig, quan siguin rellevants per la meva participació en aquesta investigació.

Per tant, atorgo el meu consentiment per a que aquestes persones tinguin accés a la meva història clínica.

Accepto permetre que s'informi al meu metge de capçalera de la meva participació en aquest estudi.

Accepto doncs participar a l'assaig mencionat:

_____ _____

Firma del pacient Data de la firma

_____

Nom del pacient (EN MAJÚSCULES)

_____ _____

Firma de la persona que dirigeix la conversació Dat

a de la firma sobre el consentiment informat

_____

Nom en de la persona que dirigeix la conversació sobre el consentiment informat EN MAJÚSCULES)

És necessari afegir la firma del testimoni imparcial si el pacient no pot llegir o escriure

_____ _____

Firma del testimoni imparcial Data de la firma

_____

Nom del testimoni imparcial (EN MAJÚSCULES)

8.3 Annex III – Registre dietètic

	Dilluns	Dimarts	Dimecres	Dijous	Divendres	Dissabte	Diumenge
Esmorzar							
Mig Matí							
Dinar							
Berenar							
Sopar							

8.4 Annex IV – Documentació a presentar a la AEMPs per a un nou assaig clínic

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL
agencia española de medicamentos y productos sanitarios
DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM

Versión de 10 de diciembre de 2019
Versiones anteriores: 13 de enero de 2016, 9 de mayo de 2016, 21 de octubre de 2016, 10 de noviembre de 2016, 22 de febrero de 2018

En la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes, parte I (documentos para enviar a la AEMPS y al CEIm y documentos para enviar solo a la AEMPS) y parte II (documentos a enviar solo al CEIm), que constan en la tabla siguiente.

Los documentos deben presentarse con el nombre indicado en la siguiente tabla con el objetivo de facilitar su validación y evaluación. El nombre es descriptivo de su contenido e incluye la fecha de versión cuando es pertinente. Presentar los documentos sin el nombre que se indica será causa de subsanación, y en su caso rechazo, de la solicitud con el consiguiente retraso en la evaluación.

Documentos de la Parte I para enviar a la AEMPS y al CEIm

1 Carta de presentación.

Nombre: asignado automáticamente por el Portal ECM

Los comentarios relevantes que el promotor quiera resaltar respecto a la evaluación de la solicitud deberán indicarse en el cuadro de texto libre para incluir cualquier información que considere relevante de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM.

En este cuadro debe indicarse:

- El día en que se ha enviado la solicitud al CEIC.
- Si el promotor considera que el ensayo es de bajo nivel de intervención, la justificación que corresponda para esta calificación o referencia al documento en el que conste.
- Una lista completa de los medicamentos auxiliares (con su situación regulatoria).
- En la solicitud dirigida al CEIm indicará, además, dónde se describe el procedimiento de selección de los sujetos, así como dónde se describe la gestión de las muestras biológicas obtenidas en el ensayo (hoja de información al sujeto y/ o sección concreta del protocolo).
- Incluirá el compromiso del promotor de que los datos serán recogidos y procesados conforme a la legislación vigente de protección de datos.
- Identificará dónde se encuentra la Información de seguridad de referencia para los medicamentos en investigación.
- Cualquier otra información que el promotor considere de utilidad para la evaluación, tal como la situación del ensayo a nivel mundial.

2. Formulario de solicitud.
Nombre: asignado automáticamente por el Portal ECM

3. Autorización del promotor al solicitante, si procede.
Nombre: <<Autoriza_solicitante>>

4. Protocolo.
Nombre: <<Protocolo_ aaaa_mm_dd >>
Se recomienda que tenga referencias cruzadas al manual del investigador en vez de reproducir la información del manual del investigador. Sin embargo, las guías de manejo de toxicidades del Manual del Investigador deben figurar en el protocolo.
Sería aceptable incluirlas como un anexo fechado específico.

5. Resumen del protocolo.
Nombre: <<Resumen protocolo_ aaaa_mm_dd >>

6. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación.
Nombre: <<IB nombremedicamento_ aaaa_mm_dd >> o
<<SPC_nombremedicamento_aaaa-mm-dd>>

7. Ficha Técnica o Manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede.
Nombre: <<IB nombremedicamento_ aaaa_mm_dd >> o
<<SPC_nombremedicamento_ aaaa_mm_dd >>
Deberá presentarse la ficha técnica para los medicamentos auxiliares no autorizados en España. En los casos excepcionales en que el medicamento auxiliar no estuviera autorizado en la UE deberá presentarse una justificación para ello y un manual del investigador.

8. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica, si procede.
Nombres: <<ScientificAdvice_nombre entidad que asesora>>
<<Plan de Investigacion Pediátrico>>

9. Justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación)
Nombre: <<Razon_BNI>>

Documentos de la parte I para enviar solo a la AEMPS

1. Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI.
Nombre: <<autoriza_ref cruzada>>

2. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda.
Nombre: Fabricante: <<Fabricante_sunombre>> Importador: <<Importador_su nombre>>
Declaración de la persona cualificada: <<QP_su nombre>>

3. Expediente de medicamento en investigación parte de calidad (IMPD Q), cuando proceda.

Nombre: <<IMPD_Q nombre del medicamento_ aaaa_mm_dd >>

La parte con los datos de calidad del medicamento se presentará de forma separada.

El nombre de documentos que puedan ser anexos del IMPD pero se presenten por separado, se identificarán con el prefijo IMPD Q, ej. <<IMPD Q certif análisis>>, <<IMPD Q certificado TSE>>, etc.

Deberá presentarse una tabla de cambios con respecto a la versión previa del IMPD disponible en la AEMPS cuando proceda. Este documento se identificará como:

Nombre: <<IMPD_cambios nombre del medicamento_ aaaa_mm_dd >>

4. Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda.

Nombre: <<IMPD_nombre del medicamento_ aaaa_mm_dd >>

Contendrá los datos no clínicos, clínicos y valoración global riesgo beneficio del IMP que no estén incluidos en el manual del investigador y no se refieran a la parte de calidad.

5. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda.

Nombre: Fabricante: <<Fabricante_sunombre>> Importador: <<Importador_su nombre>>

Declaración de la persona cualificada: <<QP_su nombre>>

6. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar) parte de calidad (NIMPD Q), cuando proceda.

Nombre: <<NIMPD Q nombre medicamento_ aaaa_mm_dd >> Se tendrá en cuenta lo indicado en el punto 3 para el IMPD Q.

7. Expediente de medicamento no investigado (NIMPD), cuando proceda.

Nombre: <<NIMPD_nombre del medicamento_ aaaa_mm_dd >>

Deberá incluir respecto a los datos no clínicos y clínicos y valoración global riesgo beneficio únicamente la información que no conste en el manual del investigador.

8. Etiquetado del medicamento.

Nombre: <<Etiqueta_nombre medicamento>>

9. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS.

Nombre: <<Tasa>>

Documentos de la parte II para enviar solo al CEIm

1. Documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos.

La denominación de todos los documentos de este apartado seguirá el criterio que quiera el solicitante pero es obligatorio que todos ellos incluyan algún término descriptivo de su contenido, por ejemplo:

Nombre: <<triptico_paciente Version1_aaaa_mm_dd>> o, por ejemplo, <<texto_web Version1_ aaaa_mm_dd>>

Se debe incluir un documento con los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y proporcionar una indicación clara de cuál es el primer acto de selección. Si este aspecto ya está debidamente descrito en el protocolo, debe indicarse así en la carta de presentación de la solicitud para justificar la ausencia del presente documento.

Los materiales de reclutamiento incluyen cartas, llamadas telefónicas, folletos publicitarios, pósters, anuncios y sucedáneos, independientemente del medio utilizado para su uso (internet, radio, diarios, TV, etcétera). Debe indicarse cómo y dónde se usará cada uno de los materiales de reclutamiento presentados. No se considera material de reclutamiento las tarjetas de identificación del paciente, las tarjetas de control de toma de la medicación, los resúmenes de visitas adicionales a la HIP y otros materiales similares destinados al paciente que ya está participando en el estudio1. Por tanto, en principio, dichos materiales no deberían incluirse en la documentación dirigida al CEIm.

Si la selección de sujetos de ensayo incluye publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo o material para la web. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico.

El promotor deberá tener en cuenta la guía de la Comisión Europea en relación a la información que deben contener los anuncios utilizados en el reclutamiento.2.

2. Documentos de hoja de información y consentimiento informado.

Deben remitirse todas las hojas informativas para participantes y formularios de consentimiento, tanto referidas al estudio en general como a cualquiera de los sub-estudios que existan.

Todos estos documentos se podrán denominar a criterio del solicitante pero es obligatorio que todos ellos incluyan algún término descriptivo de su contenido, versión y fecha. A modo de ejemplo:

Nombre: <<HIP_general_código_versión2_aaaa_mm_dd>> o, por ejemplo, <<HIP_FG_código_versión1_aaaa_mm_dd>>

1Reglamento Europeo: “Se presentará toda la información que se haya facilitado a los sujetos ANTES de que decidieran participar…”

2 Attachment 5: Advertising for trials subjects del documento. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. EudraLex vol 10. Feb 2006. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf

El promotor ha de tener en cuenta que en el dictamen del CEIm figurarán los documentos tal y como sean nombrados aquí.

3. Documento de idoneidad de investigadores.

Se presentará un documento, único para cada ensayo clínico, en el que conste la lista de los centros participantes y el nombre y el cargo de los investigadores principales, así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro (ver modelo de documento de idoneidad del investigador en el Anexo III).

Nombre: <<Investigadores_versiónX_aaaa_mm_dd>>

4. Documentos a aportar para cada centro.

Para cada centro se debe presentar una carpeta con los documentos indicados en (a) y (b).

(a) Curriculum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro.

En el curriculum (de 2 páginas aproximadamente) debe acreditarse su formación en los principios de buena práctica clínica, su experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes. En el curriculum de cada investigador principal es el lugar en el que debe indicarse "cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores" si es que existe, El promotor es responsable de informar al investigador de aquellas circunstancias que deben ser declaradas (ver siguiente párrafo), apareciendo éstas caso de existir como texto libre en un apartado del curriculum o en un anexo específico a éste sobre la declaración de conflicto de intereses. La ausencia de referencia alguna en el curriculum será entendida como ausencia de cualquiera de estas circunstancias.

El juicio de un profesional concerniente a su interés primario (p. ej., la salud de los enfermos o la integridad de una investigación) puede estar indebidamente influenciado por un interés secundario de cualquier índole, no únicamente económico-financieros con el promotor, sino también de prestigio y promoción personal o profesional. Se podrían resumir en:

a.1. Intereses personales:

- honorarios o beneficios personales en especies (conflictos económico-financieros)
- promoción personal o professional

a.2. Intereses institucionales:

- financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad directa del investigador, sin que éste lo reciba personalmente.
- ayudas económicas para crear una unidad o departamento
- apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades, o la financiación de la investigación en la unidad.

a.3. Coincidencia temporal y competencia de estudios con los mismos criterios de selección:

- La aceptación en la participación en más de un ensayo clínico en la misma patología y con la misma población (criterios de selección similares), puede generar un conflicto respecto a en cuál de los estudios coexistentes se invitará al paciente a participar.

(b) Idoneidad de las instalaciones.

Se presentará una declaración escrita por parte del director del centro sanitario o institución en que se encuentre el centro del ensayo o persona delegada, en el que se justifique la idoneidad del centro del ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y utilización del medicamento en investigación, la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados. Deberá constar de forma clara en el pie de firma

nombre y apellidos de la persona que firma y el cargo que ostenta (ver modelo de documento idoneidad de las instalaciones en el anexo III).

Para cada centro, se indicará el tipo de documento y el nombre del centro. Por ejemplo:
Nombre: <<Instalaciones_PuertadeHierro>>
<<CV IP_PuertadeHierro>>
<<Instalaciones_ ValleHebron>>
<<CV IP_ValleHebron>>

5. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera.

Los documentos referentes al seguro se presentarán con la palabra seguro teniendo en cuenta las consideraciones que se expresan más abajo:

Nombre: <<Seguro>>

El promotor debe presentar un certificado de la compañía de seguros (ver modelo de certificado en Anexo VA) donde se indique que se cumple con la legislación vigente. Cuando haya un cambio de la compañía de seguros o se presente una modificación de ampliación de centros, se deberá presentar un nuevo certificado de la compañía de seguros que incluya todos los centros participantes. En aquellos casos en los que el certificado de la compañía de seguros plantee dudas, el CEIm podrá solicitar la póliza completa. Para los casos de pólizas que contengan cláusulas de exclusión de aceptación dudosa respecto a la cobertura del seguro requerida legalmente en España, ante la posible dificultad de modificar estas y como una solución excepcional a esta situación, los CEIm podrán valorar la aceptación de un compromiso adicional de responsabilidad del promotor por el que este se comprometa a indemnizar los daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo que puedan no estar cubiertos por dichas pólizas, siguiendo el modelo del Anexo VB.

En los ensayos clínicos con medicamentos encuadrados dentro de la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial», el promotor puede presentar un compromiso de contratar un seguro (ver modelo de compromiso del promotor en el Anexo VI). El CEIm emitirá un dictamen favorable condicionado a que el promotor presente un certificado de la compañía de seguros (ver modelo de certificado en el Anexo VA) en un plazo de treinta días naturales. El estudio no se podrá iniciar hasta que el CEIm emita el dictamen favorable porque considere que ya se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos.

En los ensayos clínicos con medicamentos clasificados como “ensayos clínicos de bajo nivel de intervención”, no es obligatorio contratar un seguro específico si los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia de un ensayo clínico están cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo del centro sanitario u organización donde se lleve a cabo el ensayo clínico, para lo cual el promotor debe presentar un certificado del representante del centro u organización donde se indique que la póliza de seguro del centro o organización cubre este tipo de ensayos clínicos (ver modelo de certificado del representante del centro / organización en el Anexo VII). No obstante, si el promotor decide contratar un seguro específico para el estudio, no es necesario el certificado del representante del centro / organización, sino que se debe presentar el certificado de la compañía de seguros (Anexo V).

6. Memoria económica.

La memoria económica debe seguir la estructura indicada en el apartado 15 del Documento de Instrucciones.

Nombre: <<Memoria Económica>>

7. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda.

Nombre: <<Tasa>>

Documentos de una modificación substancial

Tanto la AEMPS como el CEIm solamente recibirán las modificaciones sobre los documentos que les corresponda evaluar

1. Carta de presentación.

Nombre: asignado automáticamente por el Portal ECM

Los comentarios relevantes que el promotor quiera resaltar respecto a la evaluación de la solicitud deberán indicarse en el cuadro de texto libre "2. Comentarios a tener en cuenta con la solicitud" de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM.

En este espacio debe indicarse:

- La identificación de la modificación sustancial mediante una fecha y un número o código.
- Si la modificación relevante afecta solo a la parte I, a la parte I y II o a la parte II y cuáles son los documentos del ensayo que cambian.
- Indicación de las partes a las que afecta la modificación (Calidad (IMPD o NCF), preclínica o clínica) indicando cuando proceda que la modificación afecta a la información de seguridad de referencia o si la modificación se refiere a unas medidas urgentes de seguridad notificadas previamente.

2. Formulario de solicitud de modificación relevante.

Nombre: asignado automáticamente por el Portal ECM

Con el fin de evitar errores, la modificación sustancial debe estar identificada con una fecha y un número o código en el apartado E.1 del formulario de modificación relevante, que tiene que identificar globalmente todos los cambios de la modificación.

Esta fecha y número no es la identificación de la nueva versión de protocolo o de otros documentos que cambien. La modificación debe tener la misma identificación para la AEMPS y el CEIm y en todos los países en caso de que la modificación sea internacional.

En el apartado F del formulario de solicitud se incluirá la tabla de cambios con un listado del texto previo y texto nuevo en que se concretan los cambios indicados en el "Resumen y justificación de los cambios" haciendo referencia en cada caso al documento y apartado del mismo que cambia. Cuando la extensión de este apartado no sea suficiente se hará referencia a un documento independiente.

3. Resumen y justificación de los cambios.

Nombre: <<Resumen_Cambios_ aaaa_mm_dd_número o código de la MS>>

El documento de "Resumen y justificación de los cambios" debe tener una extensión máxima de 1.200 palabras conteniendo una síntesis de los cambios introducidos sus motivaciones y las consecuencias de la modificación

4. Tabla comparativa texto previo-texto nuevo.

Se indicará para cada cambio el texto previo, el texto nuevo y la justificación del mismo, identificando el documento y apartado en el mismo que cambia. Esta tabla se presentará cuando esta información no quepa en el apartado F del formulario de modificación relevante.

Nombre: <<Tabla_Cambios_ aaaa_mm_dd_número o código de la MS>>

5. Nueva versión de los documentos que se modifiquen, incluido el formulario de solicitud inicial revisado cuando proceda, identificados con una nueva fecha.

Se presentará una copia de los documentos modificados, con la fecha actualizada y en los que sean visibles los cambios (control de cambios). Cuando proceda se enviará también el formulario de solicitud inicial actualizado.

Nombre: cada documento se nombrará según lo indicado en los documentos de la parte I y parte II.

6. Nuevos documentos (ej. se enviará solamente al CEIm cuando se añadan centros, los correspondientes a los nuevos centros), cuando proceda.

Nombre: cada documento se nombrará según lo indicado en los documentos de la parte I y parte II.

7. Documentos que avalen los cambios, cuando proceda (ej. una publicación).

Nombre: <<Info_soporte>>

8. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda.

Nombre: <<Tasa>>

Todos los documentos de la parte I podrán presentarse en inglés. Sin embargo:

- El formulario de solicitud dado que alimenta el registro español de estudios clínicos, deberá contener la información en los campos de texto libre en español e inglés.
- El resumen del protocolo deberá presentarse en español.
- El etiquetado generalmente deberá constar en español, siendo admisibles los etiquetados multilingües. Podrá valorarse la disponibilidad del etiquetado en otra lengua, siempre y cuando el promotor justifique la dificultad de disponer del etiquetado en español, y que el etiquetado en otra lengua no causará confusión en la distribución y administración del medicamento.
- Los documentos de la parte II dirigidos al sujeto de ensayo que constan en el punto 16 dirigidos al CEIm deberán constar únicamente en castellano. No obstante, cuando se solicite, el promotor es responsable de proporcionar la traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas. Estas traducciones no tienen que enviarse al CEIm.

8.5 Annex V – Documentació a presentar al CEIc, Hospital Universitari Vall d'Hebron

Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

SOLICITUD DE *EVALUACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO*

REQUISITOS

Se siguen los requisitos descritos en RD1090/2015 y el documento de instrucciones de la AEMPS publicados en su página web: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm#n-espanola

Aplica a un ensayo clínico con medicamento así como a cualquier ensayo clínico sin medicamento o investigaciones clínicas con productos sanitarios (cuando no disponen de marcaje CE o bien con marcaje CE pero usado en condiciones no autorizadas). Estos últimos también se regirán por la Circular 07/2004.

Se debe presentar:

Carta de acompañamiento en la que se solicita la evaluación y debe incluir la siguiente información:

- Código de protocolo.
- Nº EudraCT (sólo para ensayo clínico con medicamento).
- Título.
- Listado de centros participantes e IPs.
- Fecha de envío a la AEMPS (en el caso de ensayos clínicos con medicamento).
- Incluir si el promotor considera que el ensayo clínico con medicamento es de bajo nivel de intervención.
- Lista completa de medicamentos en investigación (con su situación regulatoria) y de medicamentos auxiliares.
- Procedimiento de selección de los sujetos: indicar dónde se encuentra (documento aparte o sección concreta del protocolo).
- **Índice** de la documentación presentada y dividida según parte I y II, así como detallar la versión y fecha que debe aparecer en el dictamen.
- En el caso que el ensayo clínico con medicamento se haya presentado como **VHP** indicarlo en la carta con toda la información al respecto.
- Debe incluirse en un formato que permita copiar la información.

Parte I

1. Delegación de representación Promotor-CRO. Si el solicitante no es el promotor, autorización para actuar en nombre de él.

2. Anexo 1A: Formulario de solicitud europeo firmado por el solicitante: Se completa en el "Portal de Gestión de ensayos clínicos" del Ministerio de Sanidad y Política Social: https://ceic.msssi.es/siccceic/index.jsf

   (No necesario en el caso de un ensayo clínico sin medicamentos)

3. Protocolo (en inglés o castellano).

4. Resumen del protocolo en español (en caso de presentar el protocolo en inglés).

5. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento o medicamentos del ensayo clínico. En caso de productos sanitarios es necesario el *marcado CE y manual de instrucciones*.

6. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede.

7. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica, si procede.

Parte II

8. Procedimiento de selección (documento aparte si no está incluido en el protocolo). Recuerden indicar en la carta de presentación donde se encuentra descrito.

9. Información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado. Incluidos los de muestras biológicas.

10. Idoneidad de los investigadores en formato digital firmado por el promotor (Anexo III del documento de instrucciones de la AEMPS).

11. CV Investigador principal de cada centro en formato digital que incluya la formación en buena práctica clínica, su experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes. Así como cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores (la ausencia de referencia alguna de esta última se entenderá como ausencia de estas).

12. Idoneidad de las instalaciones en formato digital (Anexo IV del documento de instrucciones de la AEMPS, no es necesario incluir el logotipo de cada centro).
    Nota.- En nuestro centro debe ir firmada por el Jefe de Servicio del Investigador Principal y por el Director de la fundación.

13. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera:

Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

a) Modelo de certificado de seguro para un ensayo clínico con medicamento y promotor con ánimo comercial (anexo V del documento de instrucciones de la AEMPS). El CEIm podrá solicitar la póliza completa si necesita información adicional.
b) En el caso de ensayos clínicos sin ánimo comercial aportar el modelo de compromiso del promotor (anexo VI del documento de instrucciones de la AEMPS).
c) Y en el caso de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención aportar el modelo de certificado del representante del centro/organización (anexo VII al documento de instrucciones de la AEMPS) para cada centro participante.

14. Memoria económica.

15. Prueba del pago de la tasa al CEIm: documento en pdf del email de solicitud de factura enviado al departamento de gestión económica de la fundación (facturacion@vhir.org) indicando todos los datos de facturación.

16. *Solicitud exención de tasas.* En caso de promotor independiente (promotor académico, organización sin ánimo de lucro o investigadores del propio HUVH o de alguno de sus Servicios) puede solicitarse la exención de tasas al CEIm, según modelo adjunto al final del presente documento.

17. En el caso de que se haya solicitado una ayuda/beca, se puede presentar una *Dispensa temporal de las tasas* por solicitud de ayuda, según el modelo adjunto al final del presente documento. Una vez se haya resuelto deberán comunicarlo al CEIm y enviar la solicitud de factura o bien enviar la solicitud de exención de tasas.

Nota.- Documentos para el paciente: *solamente forma parte de la parte II del ensayo las HIP-CIs y cualquier material de reclutamiento, así como cualquier documento que reciba el paciente antes de firmar el consentimiento informado o documento que vaya anexo a una HIP-CI. No forman parte por ejemplo: diarios de paciente, diarios de medicación, tarjeta de paciente, etc…*

Parte I y II recuerden que deben nombrar los documentos tal y como se describe en el Anexo I del documento de instrucciones de la AEMPS.

FORMATO DE LA DOCUMENTACIÓN Y PRESENTACIÓN

1. La documentación de los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos debe presentarse TELEMÁTICAMENTE a través del Portal de Gestión de ensayos clínicos del **Ministerio de Sanidad y Política Social** (https://ceic.msssi.es/siccceic/index.jsf).

2. Los ensayos clínicos sin medicamento no requieren presentación telemática, la documentación debe presentarse en formato electrónico por email a ceic@vhir.org

3. Es necesario que los documentos sean en formato que permita copiar.

4. **La presentación** podrá ser cualquier día del mes, de acuerdo con lo establecido en el RD1090/2015. Debe presentarse la solicitud completa y que incluya las partes I y II, en caso contrario se entrará en un período de **subsanación** que ampliará el calendario de evaluación (10 días naturales para aportar la documentación solicitada desde la fecha de solicitud de subsanación y en el caso de promotor sin ánimo comercial será un período de respuesta de 30 días naturales).

VALIDACIÓN, SUBSANACIÓN Y CALENDARIO ENMIENDA RELEVANTE DE ENSAYO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS

- Se seguirán los plazos establecidos por el RD1090/2015: 10 días naturales.
- En el caso de solicitarse subsanación, se remitirá por email a la persona de contacto indicada en la carta de presentación.
- Dispondrán de 10 días naturales desde la recepción de dicho email para presentar la documentación subsanada.
- Se debe remitir la documentación a través del Portal de Gestión de Ensayos Clínicos del Ministerio de Sanidad y Política Social (https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do) como respuesta a una subsanación de ensayo clínico.
- Una vez recibido el calendario de evaluación de la AEMPS para ensayos fase II a IV y en el caso de fase I/alérgenos/terapias avanzadas cuando se reciba el informe de evaluación de la AEMPS: se modificará el estado de "validación" a "evaluación" en el portal y el solicitante recibirá el correspondiente email del sistema.

EVALUACIÓN

El CEIm distribuirá y organizará las presentaciones validadas en la reunión que considere según las entradas totales recibidas pero cumpliendo siempre el calendario de evaluación de acuerdo con el RD 1090/2015.

RESOLUCIÓN DE LA PARTE II:

El CEIm emitirá el correspondiente dictamen de la parte II en los plazos establecidos en el RD1090/2015 y de acuerdo al calendario de validación emitido por la AEMPS.

El dictamen de la parte II seguirá el modelo publicado en el Memorando de colaboración AEMPS-CEIm:http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm#n-espanola

La autorización final será emitida por la AEMPS de acuerdo al RD1090/2015 (5 días

naturales siguientes al envío del dictamen del CEIm por parte del promotor y a la fecha límite para la recepción de la conclusiones finales, lo que ocurra más tarde).

Presentación de RESPUESTA A ACLARACIONES al CEIm (en caso que se soliciten):

1. Para un ensayo clínico con medicamento el promotor dispone de **12 días** para enviar la respuesta al CEIm y en el caso de promotor de ánimo no comercial dispondrán de 30 días para remitirla.
   Este plazo se debe contar a partir del día de recepción del dictamen.

2. La respuesta a aclaraciones de los **ensayos clínicos con medicamentos** se presentará al CEIm telemáticamente a través del Portal de Gestión de ensayos clínicos del Ministerio de Sanidad y Política Social (https://ceic.msssi.es/siccceic/index.jsf)

3. Recuerden que la respuesta a la parte I debe enviarse también al CEIm.
   Se recomienda que se incluya la respuesta a las aclaraciones solicitadas por la AEMPS a la parte I y las solicitadas por el CEIm a la parte II a la vez.
   Si se envía separado de la parte II, deben enviarlo por email a ceic@vhir.org.

4. Se debe presentar un documento de respuesta a las aclaraciones y los documentos modificados. Estos últimos, siempre se tienen que presentar la versión limpia y la versión con los cambios marcados. Y las nuevas versiones deben ser listadas en el email/carta de respuesta a las aclaraciones, tal y como deben aparecer en el dictamen.

5. En caso de ser **ensayo clínico sin medicamento** se aceptan respuestas a aclaraciones en cualquier fecha y se presentará por correo electrónico a ceic@vhir.org.

CONSULTAS:

Para cualquier consulta pueden dirigirse a:

Unidad de Soporte al CEIm
ceic@vhir.org
Teléfono: 93-489.40.10
FAX 93-489.41.80

8.5.1.1.1 SOL·LICITUD D'EXEMPCIÓ DE TAXES/SOLICITUD DE EXENCIÓN DE TASAS

DATA DE SOL·LICITUD/FECHA DE SOLICITUD:

Dades de l'estudi / Datos del estudio

Codi estudi/Código del estudio:

EudraCT:

Promotor:

CRO:

Tipus d'avaluació/Tipo de evaluación

☐ Primera avaluació/Primera evaluación

☐ Esmena rellevant/Enmienda relevante

Disposa de l'aprovació d'un CEI o CEIm d'Espanya/Dispone de la aprobación de un CEI o CEIm de España:

☐ SI

☐NO

Motius pels quals es sol·licita l'exempció/ **Motivos** por los cuáles se solicita la exención (explicar breument en 3-5 linies / explicar brevemente en 3-5 líneas)

El promotor/ CRO/IP es compromet a notificar qualsevol canvi en el finançament de l'estudi/ El promotor/CRO/IP se compromete a notificar cualquier cambio en la financiación del estudio.

RESOLUCIÓ/RESOLUCIÓN: *(A complimentar pel centre/A cumplimentar por el centro)*

☐ S'accepta / Se acepta Signatura/Firma:

☐ Es denega / Se deniega

☐ Es pagarà la taxa corresponent a promotor no comercial amb finançament / Se pagará la tasa correspondiente a promotor no comercial con financiación.

Enviar aquesta sol·licitud a: / Enviar esta solicitud a: ceic@vhir.org

Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Dispensa temporal de las tasas por solicitud de ayuda

Barcelona,

Al CEIm del Hospital Vall d'Hebron:

Muy señores/señoras míos/mías:

Les agradecería que tuviesen a bien revisar el protocolo titulado , con el código: .

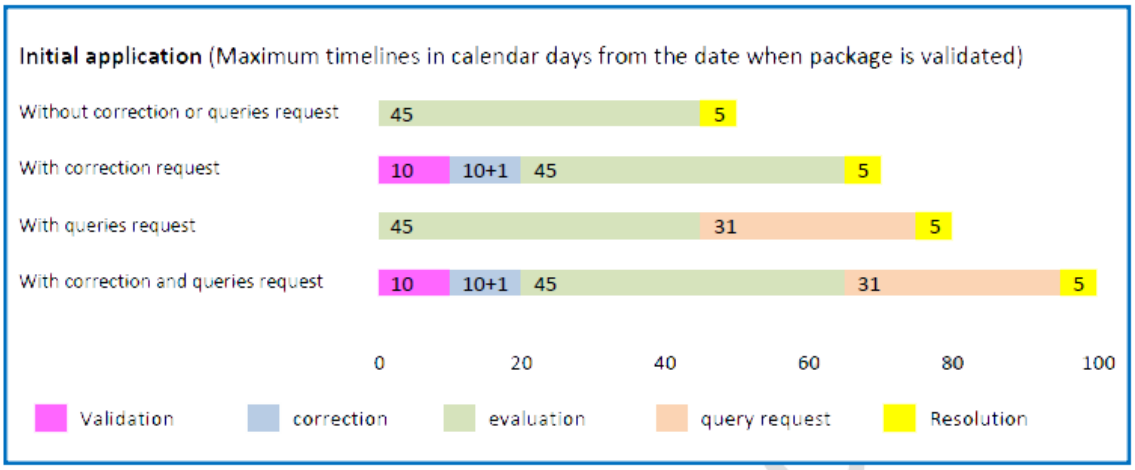
El estudio clínico está promovido por del Servicio , y se ha solicitado una ayuda en la convocatoria publicada el , titulada para sufragar los gastos que el estudio ocasione. Debido a que la resolución de la citada solicitud todavía no se ha llevado a cabo, solicitamos al CEIm que tenga a bien dispensar temporalmente a los investigadores de las tasas originadas por la evaluación del protocolo, así como de la presentación de la memoria económica del proyecto.

Cuando conozcamos la resolución de la solicitud, contactaremos nuevamente con ustedes para poner en conocimiento la resolución de la misma y el pago o exención de las tasas de evaluación del CEIm.

Fdo.

Dr

8.6 Annex VI – Terminis d'aprovació de la AEMPs



8.7 Annex VII – Resum dels criteris RECIST versió 1.1 per a l'avaluació tumoral en tumors sòlids (62).

- Es realitzarà una avaluació tumoral (TAC o RM) durant el període de *Screening* i es registraran les lesions. S'usarà la mateixa modalitat d'imatge al llarg de l'estudi (TAC o RM).
- Les lesions es classificaran en lesions mesurables i lesions no mesurables.
- Durant l'*Screening* es definiran les lesions diana (*target*) i no diana (*non-target*).
- En les avaluacions tumorals definirem la resposta de les lesions *target*:
    - Resposta completa (CR): totes les lesions *target* han desaparegut.
    - Resposta parcial (PR): hi ha una disminució de la suma dels diàmetres de les lesions *target* com a mínim del 30%
    - Progressió de la malaltia (PD): hi ha un augment de la suma dels diàmetres de les lesions *target* com a mínim del 20%.
    - Malaltia estable (SD): no hi ha una disminució suficient per considerar PR ni un augment suficient de les lesions per considerar PD.
- En les avaluacions tumorals definirem la resposta de les lesions *non-target*:
    - Resposta Completa (CR): desaparició de totes les lesions *non-target*
    - Non-CR / Non-PD: es manté la presència de les lesions *non-target* i els nivells de marcadors tumorals.
    - Progressió de malaltia (PD): s'observa una progressió clara de les lesions *non-target* o bé apareixen noves lesions tumorals.

La resposta global (*Overall Response*) dependrà de la resposta de les lesions diana (*Target Lesions*) i de les no-diana (*Non-target lesions*).

Table 1 – Time point response: patients with target (+/– non-target) disease.

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

Table 2 – Time point response: patients with non-target disease only.

Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	No	CR
Non-CR/non-PD	No	Non-CR/non-PD[a]
Not all evaluated	No	NE
Unequivocal PD	Yes or No	PD
Any	Yes	PD

CR = complete response, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

a 'Non-CR/non-PD' is preferred over 'stable disease' for non-target disease since SD is increasingly used as endpoint for assessment of efficacy in some trials so to assign this category when no lesions can be measured is not advised.

8.8 Annex VIII– Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (63) Publish Date: November 27, 2017

Introduction
The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC
System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA[1] hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms
An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades
Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5
Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions
A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes
A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)
*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

[1] CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (https://www.meddra.org/).

8.9 Annex IX – Llistat d'hospitals oncològics potencials a participar a l'assaig.

Barcelona:

Hospital Clinic
Hospital Vall D'Hebró
ICO – Badalona Can Ruti

Girona:

ICO-Girona

Saragossa:

Hospital Miguel Servet

València:

Hospital Universitari la Fe
Hospital Clínic de València

Madrid:

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Hospital Universitario Ramon y Cajal
Hospital Universitario Doce de Octubre
Fundación Jiménez Díaz

Navarra:

Complejo Hospitalario de Navarra

Cantabria:

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

8.10 Annex X. Qüestionari EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales: □□□□

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

Fecha de hoy (día, mes, año): □□□□□□□□

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades 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 tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:	**En absoluto**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

1. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima Excelente

2. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima Excelente

© QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Reservados todos los derechos. Versión 3.0

8.11 Annex XI – Qüestionari QLQ-BR23

EORTC QLQ - BR23

Las pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada.

Durante la semana pasada:	**En absoluto**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
31. ¿Tuvo la boca seca?	1	2	3	4
32. ¿Tenían la comida y la bebida un sabor diferente al habitual?	1	2	3	4
33. ¿Le dolieron los ojos, se le irritaron o le lloraron?	1	2	3	4
34. ¿Se le cayó algo de pelo?	1	2	3	4
35. Conteste a esta pregunta sólo si le cayó algo de pelo: ¿Se sintió preocupada por la caída del pelo?	1	2	3	4
36. ¿Se sintió enferma o mal?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido subidas repentinas de calor en la cara o en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
38. ¿Tuvo dolores de cabeza?	1	2	3	4
39. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
40. ¿Se sintió menos femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
41. ¿Le resultó difícil verse desnuda?	1	2	3	4
42. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4
43. ¿Estuvo preocupada por su salud en el futuro?	1	2	3	4

Durante las últimas <u>cuatro</u> semanas:	**En absoluto**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
44. ¿Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo?	1	2	3	4
45. ¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa? (con o sin coito)	1	2	3	4
46. Conteste a esta pregunta sólo si tuvo actividad sexual: ¿Hasta qué punto disfrutó del sexo?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:	**En absoluto**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
47. ¿Sintió algún dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
48. ¿Se le hinchó el brazo o la mano?	1	2	3	4
49. ¿Tuvo dificultad para levantar el brazo o moverlo a los lados?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido algún dolor en la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
51. ¿Se le hinchó la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
52. ¿Sintió que la zona de su pecho afectado estaba más sensible de lo normal?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido problemas de piel en la zona de su pecho afectado (p.e. picor, sequedad, descamación)?	1	2	3	4

© QLQ-BR23 Copyright 1994 EORTC Quality of Life Group. Reservados todos los derechos. Versión 1.0

8.12 Annex XII – Valoració de l'assaig

Nº Pacient:
Hospital:

Contesti a totes les preguntes (1-11) en funció del grau d'acord – desacord (0: no estic gens d'acord, 5: totalment d'acord). Si té algun dubte, consulti amb el personal del seu centre.

Si té algun suggeriment indiqui-ho en el requadre assignat.

1	Estic content per haver participat a l'assaig	0	1	2	3	4	5
2	La meva participació ha estat senzilla i fàcil de complir	0	1	2	3	4	5
3	La informació rebuda era clara	0	1	2	3	4	5
4	He pogut resoldre tots els dubtes que m'han sorgit al llarg de l'assaig	0	1	2	3	4	5
5	Els materials d'ajuda m'han sigut útils	0	1	2	3	4	5
6	He entès l'objectiu del programa	0	1	2	3	4	5
7	Crec que he realitzat tots / la majoria de les activitats o probes necessàries durant l'assaig	0	1	2	3	4	5
8	He entès la dieta que he seguit	0	1	2	3	4	5
9	Els professionals que m'han atès han transmès els coneixements de forma clara i comprensible	0	1	2	3	4	5
10	Crec que la meva participació m'ha causat benefici	0	1	2	3	4	5
11	La meva satisfacció per haver participat és bona	0	1	2	3	4	5

Suggeriment (si ho considera necessari)

9 Bibliografia

1. Atkins [Internet] [Citat 22Mar2020]. Disponible a: https://es.atkins.com/

2. Shilpa J, et al. Ketogenic diets: Boon or bane? [Internet] 2018 [Citat 20Mar2020];Vol 148, Indian Journal of Medical Research. Wolters Kluwer Medknow Publications; p. 251-3. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425213/

3. Steinberg D, et al. The DASH Diet, 20 Years Later HHS Public Access Author manuscript [Internet] 2017 [Citat 22Mar2020]; 317(15):1529–30. Disponible a: http://www.pewinternet.org/

4. Challa HJ, Tadi P, Uppaluri KR. The DASH diet. Dietary Approaches to Stop Hypertension [Internet] 1998 [Citat 22Mar2020]; Lippincotts Prim Care Pract. Feb 17;2(5):536–8. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/

5. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension [Internet] 2001 [Citat 23Mar2020] Hypertension;38(2):155–8. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11509468/

6. Magge S, Lembo A, Israel B. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome [Internet] 2012 [Citat 22Mar2020]; Vol. 8, Gastroenterology & Hepatology. Disponible a https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672410/

7. WHO | Overview - Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO. [Internet][Citat 23Mar2020]. Disponible a: https://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/

8. Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet][Citat 22Mar2020]. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf

9. REDECAN - Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020 [Internet][Citat 22Mar2020]. Disponible a: https://funca.cat/redecan/redecan.org/es/estimaciones-incidencia2020.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cáncer-en-España-2020

10. INE. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2018 Principales causas de muerte por grupos de enfermedades [Internet][Citat 22Mar2020]. Disponible a: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf

11. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related Cfactors, and cancer progression [Internet] 2010 [Citat 23Mar2020]; Vol. 28, Journal of Clinical Oncology p. 4058–65. Disponible a:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697088

12. Pan SY, Desmeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: Epidemiologic evidence [Internet] 2009 [Citat 23Mar2020]; Vol. 472, Methods in Molecular Biology p. 191–215 Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107434

13. Journals O. JNCI Journal of the National Cancer Institute Way to Better DNA. JNCI J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 3;37(5):1–9.

14. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms [Internet] 2004 [Citat 23Mar2020]; Vol. 4, Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group; p. 579–91Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286738

15. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. Am J Clin Nutr [Internet] 2009 [Citat 23Mar2020]; 89(4):1145–54. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211822

16. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. [Internet] 2003 [Citat 23Mar2020]; 348(17):1625–38. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711737/

17. Parekh N, Okada T, Lu-Yao GL. Obesity, Insulin Resistance, and Cancer Prognosis: Implications for Practice for Providing Care among Cancer Survivors [Internet] 2009 [Citat 23Mar2020];109(8):1346–53Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2758648/

18. Leroith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vljayakumar A, Yakar S, et al. Obesity and Type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence [Internet] 2008 [Citat 24Mar2020]; Vol. 116, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18777452/

19. Merry BJ. Oxidative stress and mitochondrial function with aging - The effects of calorie restriction [Internet] 2004 [Citat 23Mar2020]; Vol. 3, Aging Cell. p. 7–12.Disponilbe a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965349

20. Rickman AD, et al. The CALERIE Study: Design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention [Internet] 2011 [Citat 23Mar2020]; Contemp Clin Trials. Nov;32(6):874–81. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767664/

21. Tannenbaum A, Silverstone H. The Influence of the Degree of Caloric Restriction on the Formation of Skin Tumors and Hepatomas in Mice. [Internet] 1949 [Citat 24Mar2020]; Cancer Res Dec 1;9(12):724–7. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15395906/

22. Michels KB, Ekbom A. Caloric Restriction and Incidence of Breast Cancer [Internet] 2004 [Citat 23Mar2020]; J Am Med Assoc. Mar 10;291(10):1226–30. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010444/

23. Pape-Ansorge KA, Grande JP, Christensen TA, Maihle NJ, Cleary MP. Effect of moderate caloric restriction and/or weight cycling on mammary tumor incidence and latency in MMTV-Neu female mice [Internet] 2002 [Citat 23Mar2020]; 44(2):162–8. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734063

24. Mukherjee P, El-Abbadi MM, Kasperzyk JL, Ranes MK, Seyfried TN. Dietary restriction reduces angiogenesis and growth in an orthotopic mouse brain tumour model. [Internet]2002 [Citat 23Mar2020]; 86(10):1615–21. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12085212

25. Prevention of prostate cancer and liver tumors in L-W rats by moderate dietary restriction [Internet][Citat 23Mar2020]. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2472862

26. Suttie AW, Dinse GE, Nyska A, Moser GJ, Goldsworthy TL, Maronpot RR. An investigation of the effects of late-onset dietary restriction on prostate cancer development in the TRAMP mouse [Internet] 2005 [Citat 23Mar2020]; 33(3):386–97. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805078

27. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases [Internet][Citat 23Mar2020]. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165123/

28. Ong KR, Sims AH, Harvie M, Chapman M, Dunn WB, Broadhurst D, et al. Biomarkers of dietary energy restriction in women at increased risk of breast cancer [Internet] 2009 [Citat 23Mar2020]; 2(8):720–31. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656771

29. Scaglia N, Igal RA. Stearoyl-CoA desaturase is involved in the control of proliferation, anchorage-independent growth, and survival in human transformed cells [Internet] 2005 [Citat 23Mar2020]; Jul 8;280(27):25339–49. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15851470/

30. Flowers MT, Ntambi JM. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism [Internet] 2008 [Citat 24Mar2020]; Vol. 19, Current Opinion in Lipidology p. 248–56. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460915/

31. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet] 2014 [Citat 24Mar2020]; 9(12):e115147. Disponible a: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0115147

32. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: Shifting the paradigm [Internet] 2011[Citat 25Mar2020]; Vol 26, Nutrition in Clinical Practice p. 300–8. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586415

33. Barborka CJ. Ketogenic diet treatment of epilepsy in adults [Internet] 1928 [Citat 25Mar2020]; Jul 14;91(2):73–8. Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/258113

34. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev Med Child Neurol [Internet] 2006 [Citat 26Mar2020]; 48(12):978–81. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109786

35. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence from animal and human studies [Internet] 2017 [Citat 26Mar2020]; Vol. 9, Nutrients. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534852/

36. Ting R, Dugré N, Allan GM, Lindblad AJ. Ketogenic diet for weight loss [Internet] 2018 [Citat 28Mar2020]; p. 906. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541806/

37. Heiden MGV, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation [Internet] 2009 [Citat 28Mar2020]; Vol. 324, Science. p. 1029–33. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460998/

38. Simons AL, Fath MA, Mattson DM, Smith BJ, Walsh SA, Graham MM, et al. Enhanced Response of Human Head and Neck Cancer Xenograft Tumors to Cisplatin Combined With 2-Deoxy-d-Glucose Correlates With Increased 18F-FDG Uptake as Determined by PET Imaging [Internet] 2007 [Citat 28Mar2020]; 69(4):1222–30. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967311

39. Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, Oberley LW, Spitz DR. Increased levels of superoxide and H2O2 mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation [Internet] 2009 [Citat 29Mar2020]; 15;418(1):29–37. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18937644/

40. Dwarkanath BS, Zolzer F, Chandana S, Bauch T, Adhikari JS, Muller WU, et al. Heterogeneity in 2-deoxy-D-glucose-induced modifications in energetics and radiation responses of human tumor cell lines [Internet] 2001 [Citat 01Abr2020]; ;50(4):1051–61. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11429233

41. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment

of malignant glioma [Internet] 2012 [Citat 01Abr2020]; 1;7(5). Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341352/

42. Draznin B, Wang C, Adochio R, Leitner JW, Cornier MA. Effect of dietary macronutrient composition on AMPK and SIRT1 expression and activity in human skeletal muscle [Internet] 2012 [Citat 02Abr2020];];44(9):650–5. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674476

43. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network [Internet] 2012[Citat 03Abr2020]; Vol. 11, Ageing Research Reviews. p. 230–41. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186033/

44. Dunlop EA, Tee AR. MTOR and autophagy: A dynamic relationship governed by nutrients and energy [Internet] 2014 [Citat 04Abr2020]; Vol. 36, p121-9. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158238/

45. Papadopoli D, Boulay K, Kazak L, Pollak M, Mallette FA, Topisirovic I, et al. Mtor as a central regulator of lifespan and aging [Internet] 2019 [Citat 04Abr2020];08. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316753/

46. Buschemeyer WC, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD, et al. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice [Internet] 2010 [Citat 05Abr2020]; 70(10):1037–43. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166128

47. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy [Internet] 2012 [Citat 05Abr2020]; 7;4(124). Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323820/

48. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? [Internet] 2018 [Citat 05Abr2020]; p. 172-85. Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700718/

49. Shao R, Dao my L, Day NK, Good RA. Dietary Manipulation of Mammary Tumor Development in Adult C3H/Bi Mice [Internet] 1990 [Citat 24Mar2020]; 193(4):313-7. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2320601

50. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index [Internet] 2010 [Citat 25Mar2020]; 70 (4):1564-72. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145127

51. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy protection in patients [Internet] 2010 [Citat 26Mar2020]; p. 4474-6. Disponible a:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088487/

52. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: Methods and clinical implications [Internet] 2013 [Citat 24Mar2020]; p. 959-76. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837760

53. Stevens VJ, Funk KL, Brantley PJ, Erlinger TP, Myers VH, Champagne CM, et al. Design and implementation of an interactive website to support long-term maintenance of weight loss [Internet] 2008 [Citat 07Abr2020]; 10(1). Disponible a: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18244892/

54. RECURS UOC: Alias MS. Fases d ' un projecte d'educació nutricional.

55. FAQ - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life [Internet][Citat 22Mai2020]. Disponible a: https://qol.eortc.org/faq/

56. CA 27-29 [Internet][Citat 22Mai2020]. Disponible a: https://carefirst.staywellsolutionsonline.com/Spanish/RelatedItems/167,ca_27_29_es

57. Ocaña, E. Aceituno M.I, Utilidad clínica de los marcadores tumorales[Internet][Citat 23Mai2020]. Disponible a: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1414585159.pdf

58. Ketogenic Diet Phase 1 for Head & Neck Cancer -[Internet][Citat 31Mai2020]. Disponible a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975766?term=diet&cond=cancer&draw=2&rank=10

59. Ketogenic Diet in Advanced Cancer - ClinicalTrials.gov [Internet][Citat 31Mai2020]. Disponible a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716468?term=diet&cond=cancer&draw=2&rank=9

60. Carbohydrate Restricted Diet Intervention for Men on Prostate Cancer Active Surveillance - ClinicalTrials.gov [Internet][Citat 31Mai2020]. Disponible a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679260?term=diet&cond=cancer&draw=2&rank=5

61. Safety, Feasibility and Metabolic Effects of the Fasting Mimicking Diet (FMD) in Cancer Patients - ClinicalTrials.gov [Internet][Citat 31Mai2020]. Disponible a: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340935?term=diet&cond=cancer&draw=2&rank=3

62. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline [Internet] 2009 [Citat 18Abr2020]; 45:228-47. Disponible a:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/

63. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet][Citat 04Abr2020]. Disponible a: https://www.meddra.org/