

TÍTULO: Ensayo Clínico fase IIB, aleatorizado, multicéntrico, de continuación o no continuación con 6 ciclos de temozolomida tras los 6 primeros ciclos de tratamiento estándar en primera línea en pacientes con glioblastoma.

Nº PROTOCOLO DEL PROMOTOR: GEINO 14-01

EUDRACT: 2014-000838-39

VERSIÓN: 1.1 de 4 Junio de 2014

PROMOTOR: Grupo Español de Neurooncología Médica - GEINO

INVESTIGADOR COORDINADORES:




Dra. Carmen Balañá. Institut Catala Oncologia (ICO) Germans Trias i Pujol, Badalona
Dra. M^a Angeles Vaz. Hospital Universitario Ramón y Cajal,

La información incluida en este protocolo es confidencial. No está permitida su publicación sin el consentimiento escrito de los investigadores. Este material puede ser utilizado o revelado por los investigadores del estudio y sus asociados ya que puede ser necesario su uso para el desarrollo del estudio clínico, así como por los pacientes incluidos en el estudio, las autoridades de Salud Pública y los comités éticos.

HOJA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Código de Protocolo: GEINO 14-01
Nº EudraCT: 2014-000838-39
Versión: 1.1 del 4 de Junio de 2014

He leído este protocolo y estoy de acuerdo en llevarlo a cabo de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica y con la Declaración de Helsinki.

<i>Coordinadores del Ensayo</i>	
Dra. Carmen Balaña 	Dra. M ^a Ángeles Vaz 
Firma Coordinadora	Firma Coordinadora
<i>Promotor</i> 	
Dr. Miguel Gil Gil Presidente de GEINO	

He leído este protocolo y estoy de acuerdo en llevarlo a cabo de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica y con la Declaración de Helsinki.

Investigador Principal:

Nombre:

1. RESUMEN

1.1. Ensayo

Ensayo clínico de fase II aleatorizado con distintos tipos de duración de tratamiento adyuvante tras el tratamiento de primera línea standard.

1.2. Promotor

GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN NEUROONCOLOGIA - GEINO

Sede Social: C/ Velázquez nº7, 3 planta - 28001 Madrid

Datos de contacto:

Secretaría Técnica GEINO

C/ Secretario Coloma 64, esb B, entlo 3ª

08024 Barcelona

Tel: 93.434.44.12

Fax: 93.253.11.68

Mail: secretaria@geino.es

1.3. Título

Estudio fase IIB, aleatoriedad, multicéntrico de continuación o no continuación con 6 ciclos de temozolomida tras los 6 ciclos primeros ciclos del tratamiento estandar en primera línea de glioblastoma.

1.4 Código del Promotor

GEINO 14-01

1.5. Nº EudraCT

2014-000838-39

1.6. Coordinadores del Ensayo Clínico

Dra. Carmen Balaña
Servicio de Oncología Médica.
Institut Català Oncologia Badalona
Germans Trias i Pujol, Badalona.
Ctra. Canyet s/n 08916, Badalona

Dra. Mª Ángeles Vaz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar km 9,100
28034 Madrid

1.7. Coordinador del estudio centralizado

Dra. Cristina Carrato
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Germans Trias i Pujol

1.8. Centros e investigadores participantes

El Ensayo Clínico se llevará a cabo mediante la participación de miembros el Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO). Una lista completa de los investigadores, centros y Comités Éticos está disponible como documento independiente.

1.9. Nombre de a Organización encargada de la monitorización

MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA – M FAR S.L.

Calle Secretari Coloma 64-68, esc.B, entlo. 5ª

08024 - Barcelona

Tel: +34 93 434 44 12

Fax: +34 93 253 11 68

e-mail: investigacion@mfar.net

1.10. Tratamiento de estudio

Pacientes diagnosticados de glioblastoma se aleatorizaran tras haber recibido 6 ciclos de adyuvancia con temozolomida (tratamiento estándar) a continuar o no el tratamiento con temozolomida por 6 ciclos.

Grupos de Tratamiento:

Brazo de tratamiento: Temozolomida 150-200mg/m²/d x 5 días cada 28 por 6 ciclos

Brazo control: No tratamiento

Presentación del Fármaco: Temozolomida (Temodal®)

. Forma farmacéutica: Cápsulas duras. Cada cápsula contiene 5mg, 20mg y 100 mg de temozolomida.

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa verde opaca y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso "Temodal".

. *Vía de administración:* oral

. *Excipientes:* Contenido de las cápsulas: 132,8 mg de lactosa anhidra, sílice anhidra coloidal, glicolato sódico de almidón, ácido tartárico, ácido esteárico. Los cuerpos de las cápsulas contienen: gelatina, dióxido de titanio (E 171), lauril sulfato sódico, óxido amarillo de hierro (E 172), óxido rojo de hierro (E 172) y se imprimen con tinta farmacéutica negra, que contiene: goma laca, propilenglicol, agua purificada, hidróxido amónico, 75 hidróxido de potasio óxido negro de hierro (E 172).

La medicación utilizada en el ensayo como brazo de tratamiento activo será el mismo que el utilizado en los primeros 6 ciclos de adyuvancia, según la práctica habitual de cada centro y no será aportada por el promotor del ensayo, dada que la continuación hasta los 12 ciclos es un procedimiento habitual en la mayoría de centros participantes en el ensayo.

1.11. Fase del Ensayo y diseño

Ensayo Clínico fase IIB, multicéntrico, aleatorizado en el que los pacientes se aleatorizaran tras haber recibido 6 ciclos de adyuvancia con temozolomida (tratamiento estándar) a continuar o no el tratamiento con temozolomida por 6 ciclos.

1.12. Objetivo del estudio

El objetivo principal del estudio es detectar diferencias en la probabilidad en supervivencia libre de progresión a los 6 meses entre los pacientes con MGMT metilados o no metilados, al recibir 6 ciclos adicionales de temozolomida y estratificando por enfermedad residual o no.

1.13. Enfermedad en investigación

Se incluirán pacientes diagnosticados de glioblastoma.

1.14. Variable principal de valoración

La variable principal de estudio para determinar las diferencias entre los dos grupos de tratamiento será la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Dicha variable se valorará en pacientes con glioblastoma que han recibido ya 6 ciclos de temodal (adyuvancia) sin progresar y que se aleatorizan a continuar con 6 ciclos adicionales de temodal o detener el tratamiento. desde la fecha de randomización hasta la fecha de la progresión, definida según los criterios RANO.

1.15. Tamaño Muestral

Se incluirán un total de 160 pacientes con Glioblastoma . Los pacientes se estratificaran por el estado de metilación de MGMT y la presencia de enfermedad residual (visible en la RMN) en el momento de la inclusión.

1.16. Duración de tratamiento

El tratamiento de los pacientes aleatorizados en el brazo de tratamiento experimental, se continuará hasta completar los 6 ciclos adicionales (12 ciclos de adyuvancia en total) o hasta progresión de la enfermedad durante el tratamiento, desarrollo de toxicidad inaceptable, incumplimiento, retirada del consentimiento por parte del paciente o decisión del investigador.

1.17. Periodo estimado del estudio

3 años: 2 años de inclusión y un año para el análisis de los datos.

Fechas previstas

Fecha prevista inicio: tercer trimestre 2014

Fecha prevista de primera inclusión: cuarto trimestre 2014

Periodo de reclutamiento: 24 meses

Fecha prevista finalización: Segundo trimestre 2017

2. ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ÍNDICE.....	5
3. INFORMACIÓN GENERAL.....	7
3.1. Tipo de ensayo clínico	7
3.2. Descripción del fármaco de estudio.....	7
3.3. Datos Promotor.....	7
3.4. Nombre de a Organización encargada de la monitorización.....	7
3.5. Investigador Coordinador general del estudio clínico.....	7
3.6. Coordinador del estudio centralizado.....	7
3.7. Centros participantes.....	8
3.8. Duración estimada del estudio.....	8
4. OBJETIVOS DEL ENSAYO.....	8
4.1. Antecedentes.....	8
4.1.1 Epidemiología del glioblastoma.....	8
4.2. Tratamiento del glioblastoma.....	8
4.3. Justificación.....	9
4.4. Objetivos.....	10
5. DISEÑO Y TIPO DE ENSAYO CLÍNICO.....	10
5.1. Fase de desarrollo.....	10
5.2. Tipo de control	10
5.3. Enmascaramiento.....	10
5.4. Diseño del estudio.....	10
5.4.1. Screening de pacientes.....	10
5.4.2. Revisión patológica centralizada.....	11
5.4.3. Inclusión de pacientes.....	11
5.4.4. Subestudio traslacional.....	12
6. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	12
6.1. Criterios de Inclusión.....	12
6.2. Criterios de exclusión.....	13
6.3. Criterios diagnósticos para las patologías del estudio.....	13
6.4. Inclusión.....	13
6.5. Sujetos previstos y cálculo del tamaño muestral.....	13
6.6. Criterios de retirada de pacientes.....	14
6.6.1. Interrupción permanente del tratamiento de estudio	14
6.6.2. Salida de estudio.....	14
6.6.3. Procedimientos a seguir al abandonar el estudio.....	14
6.7. Fallos de screening (Periodo de selección).....	14
7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	15
7.1. Esquema de tratamiento.....	15
7.2. Medicación de estudio.....	15
7.3. Contabilidad del producto y adherencia al tratamiento.....	15
7.4. Medicación concomitante.....	15
7.5. Criterios para la modificación de las dosis durante el estudio.....	16
7.5.1. Toxicidad general y modificaciones de dosis	16
7.5.2 Criterios de ajuste de la dosis.....	16
8. DETERMINACIONES DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS.....	16
8.1. Determinaciones durante el estudio.....	16
8.2. Descripción de procedimientos.....	20
8.3. Procedimientos previos al tratamientos.....	21
8.4. Pruebas durante el tratamiento.....	22
8.5. Visita de seguridad.....	22
8.6. Tras fin de tratamiento.....	22
8.7. Evaluación de respuesta.....	23
8.7.1. Valoración Respuesta Clínica por corticoides y deterioro neurológico.....	23
8.7.2 Valoración de la Respuesta Radiológica.....	23
8.7.3. Valoración de respuesta RANO.....	24
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	24
9.1. Definiciones.....	25
9.2 Notificación y Documentación de los Acontecimientos Adversos.....	26
9.3. Notificación expeditiva de RAGI por el Promotor.....	27
9.3.1 Plazos de notificaciones expeditivas de RAGI a autoridades reguladoras.....	27
9.3.2 Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante.....	27
9.3.3 Notificación a los Investigadores.....	28
10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	28
10.1. Variables del estudio.....	28
10.1.1. Variable primaria de eficacia.....	28

10.1.2. Variables secundarias.....	28
10.2. Evaluación de eficacia.....	29
10.3. Evaluación de la seguridad.....	29
10.4. Poblaciones a estudio.....	29
10.5. Tamaño muestral y Análisis estadístico.....	30
10.5.1. Tamaño muestral.....	30
10.5.2. Análisis estadístico	30
11. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES.....	31
11.1. Comité Ético.....	31
11.2. Autoridades.....	31
11.3. Consentimiento Informado.....	31
11.4. Confidencialidad.....	32
11.5. Seguro.....	32
11.6. Finalización del ensayo.....	32
11.7. Finalización prematura del ensayo.....	32
12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	32
12.1. Criterios diagnósticos para la enfermedad en estudio.....	32
12.2. Responsabilidades del Investigador según Buenas Prácticas Clínicas.....	32
12.3. Instrucciones para completar el CRD electrónico.....	33
12.4. Manuscrito final y Publicaciones.....	33
12.5. Monitorización.....	34
12.6. Enmiendas al Protocolo.....	34
12.7. Tratamiento de los datos.....	34
12.8. Documentación.....	34
13. ESTUDIO TRASLACIONAL.....	35
14. BIBLIOGRAFIA.....	36
Anexo I. INDICE KARNOFSKY.....	37
Anexo II. INDICE DE BARTHEL.....	38
Anexo III. MINIMENTAL TEST. MMS.....	40
Anexo IV. CRITERIOS DE RESPUESTA RANO.....	41
Anexo V. SUBESTUDIO MOLECULAR ASOCIADO.....	42
Anexo VI. DECLARACION DE HELSINKI.....	43
Anexo VII. CRITERIOS DE TERMINOLOGÍA COMUN DEL NCI V.4.0 PARA ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	44
Anexo VIII. ESQUEMA DEL ENSAYO.....	45

3. INFORMACIÓN GENERAL

TÍTULO: Ensayo Clínico fase IIB, aleatorizado, multicéntrico de continuación o no continuación con 6 ciclos de temozolomida tras los 6 primeros ciclos de tratamiento estándar en primera línea en pacientes con glioblastoma.

Nº DE PROTOCOLO: GEINO 14-01

Nº EudraCT: 2014-000838-39

3.1. Tipo de ensayo clínico

Estudio fase IIB aleatoriedad, multicéntrico, de continuación o no continuación con 6 ciclos de temozolomida tras los 6 primeros ciclos del tratamiento estándar en primera línea de glioblastoma.

3.2. Descripción del fármaco de estudio

Pacientes diagnosticados de glioblastoma se aleatorizaran tras haber recibido 6 ciclos de adyuvancia con temozolomida (tratamiento estándar) a continuar o no el tratamiento adyuvante con 6 ciclos adicionales.

Grupos de Tratamiento:

Brazo de tratamiento 1: Temozolomida 150-200mg/m²/d x 5 días cada 28 por 6 ciclos.

Brazo control: Sin tratamiento

Presentación del Fármaco: Temozolomida (Temodal®)

.Forma farmacéutica: Cápsulas duras. Cada cápsula contiene 5mg, 20mg y 100 mg de temozolomida.

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa verde opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso "Temodal".

3.3. Datos Promotor

Grupo Español de Investigación en Neurooncología - GEINO
C/ Velázquez nº7, 3 planta
28001 Madrid

Datos de contacto:

Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: + 34 93 434 44 12
Fax: + 34 93 253 11 68
e-mail: secretaria@geino.es

3.4. Nombre de a Organización encargada de la monitorización

MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA - M FAR S.L.
Calle Secretari Coloma 64-68, esc.B, entlo. 5ª
08024 - Barcelona
Tel: +34 93 434 44 12
Fax: +34 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net

3.5. Investigador Coordinador general del estudio clínico

La Dra Carmen Balañá (ICO Badalona) y la Dra. Mª Ángeles Vaz (H. Ramón y Cajal) serán las investigadoras coordinadoras del ensayo, responsables de la elaboración de los análisis, resultados, conclusiones y elaboración del informe final.

3.6. Coordinador del estudio centralizado

Dra. Cristina Carrato - Dra. Carolina Sanz
Servicio Anatomía Patológica
H. Germans Trias i Pujol

3.7. Centros participantes

Una lista completa de los centros participantes disponible como documento independiente.

3.8. Duración estimada del estudio

3 años: 2 años de inclusión y un año para el análisis de los datos.

Fechas previstas:

Fecha prevista inicio: segundo trimestre 2014

Fecha prevista de primera inclusión: segundo trimestre 2014

Periodo de reclutamiento: 24 meses

Fecha prevista finalización: primer trimestre 2017

4. OBJETIVOS DEL ENSAYO

4.1. Antecedentes

4.1.1 Epidemiología del glioblastoma

Los gliomas son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) con una incidencia anual de 5,4 casos por cada 100.000 habitantes. De ellos el 54% son glioblastomas (GB) según estadísticas Europeas y nuestros registros nacionales. Se estima que en España se diagnostican aproximadamente cada año 1376 pacientes con ésta enfermedad. El pronóstico es inexorablemente infausto con una supervivencia mediana de 15-18 meses y solo un 10% de pacientes vivos a los 5 años. El GB (astrocitoma grado IV OMS 2007), se caracteriza histológicamente por presentar además de atipia nuclear y actividad mitótica (rasgos que definen a los astrocitomas grado II y III respectivamente), proliferación microvascular y/o necrosis. Se localiza preferentemente en los hemisferios cerebrales. La mayoría surge 'de novo', sin que exista evidencia de una lesión precursora previa, son los denominados GBs primarios. Los GBs secundarios se desarrollan a partir de astrocitomas de menor grado (II o III). A pesar de que morfológicamente son similares, estos dos grupos presentan unas características clínicas y un perfil molecular distinto. Los tumores de bajo grado que progresan a alto grado con frecuencia presentan mutaciones en IDH1/2 que codifica las enzimas de la deshidrogenasa de isocitrato. La mutación IDH1/2 en el glioblastoma diagnosticado de novo o primario confiere mejor pronóstico.

En el GB existe una clasificación pronóstica, el Recursive partitioning analysis (RPA) descrita y validada (basada en la edad, el Minimal status inicial, la resección previa y el Índice de Karnofsky) que proporciona el pronóstico de los pacientes según el beneficio del tratamiento oncológico y facilita la comparación de resultados entre los estudios.

4.2. Tratamiento del glioblastoma

El tratamiento inicial es la cirugía que permite obtener el diagnóstico histológico y consigue la descompresión inmediata del cerebro. Debe lograr la máxima resección manteniendo al mismo tiempo la mejor función neurológica que preserve la calidad de vida del paciente. La edad del paciente, y su estado general (KPS) son factores considerados en la selección del tratamiento quirúrgico. La irradiación post-operativa ha sido el tratamiento tradicional pues demostró aumentar la supervivencia de 6 a 8 meses ya en los primeros ensayos.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) realizaron un ensayo aleatorizado fase III en que compararon la radioterapia estándar (60Gy focal en 6 semanas) con el mismo tratamiento combinado con temozolomida (TMZ) concomitante seguido de 6 ciclos mensuales de TMZ adyuvante. Se incluyeron 573 pacientes. La mediana de supervivencia fue de 14,6 meses con el tratamiento combinado frente a 12,1 meses en el grupo control. La supervivencia a los dos años aumento de 10,4% a 26,5% para el grupo tratado con TMZ ([HR], 0,63, P <0,001). La toxicidad fue tolerable con un 7% de toxicidad hematológica grados III-IV en la fase de concomitancia y un 14% en la fase adyuvante.

En otro estudio menor fase II aleatorizado se repitió el mismo beneficio. Los resultados tras 5 años de seguimiento confirmaron de nuevo el beneficio en supervivencia para el grupo de pacientes tratados con TMZ y el valor pronóstico de la clasificación RPA. Ningún otro estudio ha mejorado los resultados. El tratamiento concurrente y adyuvante con 6 ciclos de TMZ fue establecido como estándar tras la cirugía en el año 2005.

La TMZ, es un derivado de segunda generación de la imidazoltetrazinona, es hidrolizada espontáneamente bajo condiciones fisiológicas al metabolito activo y actúa como un agente metilador de ADN. Se administra oralmente y penetra la barrera hematoencefálica (BHE).

Debido a su mecanismo de acción, se sabe que las células que tienen la capacidad de reparar el ADN metilado a ADN no metilado mediante, entre otras enzimas la 6-metilguanina- DNA metil-transferasa (MGMT), pueden superar la lesión de ADN y por lo tanto no entrar en apoptosis. La enzima es codificada por el gen MGMT. MGMT puede estar metilado en los islotes GpG y no transcribirse correctamente lo que causa inactividad de la enzima. El estado de metilación de MGMT es un factor predictivo de respuesta a TMZ. Los pacientes metilados son los que obtienen mayor beneficio del tratamiento, pero no es útil para decisiones terapéuticas en primera línea debido a un beneficio marginal en pacientes no metilados.

4.3. Justificación

A pesar de no existir evidencia científica de que la prolongación de la adyuvancia más allá de los 6 ciclos beneficie a los pacientes, la presencia de enfermedad residual antes de iniciar la adyuvancia en todos los pacientes, y un perfil de tolerabilidad excelente de TMZ, ha conducido a que se prolongue el tratamiento adyuvante más allá de los 6 ciclos, incluso en ocasiones hasta progresión de enfermedad. La prolongación del tratamiento más allá de los 6 ciclos se produce básicamente debido a 5 factores.

1- El excelente perfil de tolerancia de la TMZ con toxicidad aparentemente no acumulativa.

2- Prácticamente todos los GB recidivan tras el tratamiento de primera línea. Ocasionalmente pueden re-intervenirse o re-irradiarse en casos muy concretos, pero no existe un tratamiento de segunda línea de efectividad reconocida y estandarizado. Bevacizumab es un fármaco prometedor pero no tiene la autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (aunque si de la FDA) para el tratamiento del GB recurrente. En España pueden tratarse algunos pacientes en centros seleccionados en indicación de uso compasivo. Otros fármacos como las nitrosoureas pueden proporcionar algún beneficio clínico a pesar de que nunca demostraron antes de la aparición de la TMZ resultados de efectividad innegable.

3- El concepto de adyuvancia en el GB no es el mismo que en otras enfermedades dado que la cirugía nunca es radical y existe siempre enfermedad residual tras la intervención.

4- Es difícil evaluar la eficacia del tratamiento, ya que la resonancia magnética (RM) no es objetiva y reproducible para evaluar la enfermedad tumoral y residual, aunque es la técnica de imagen recomendada. Contrastada con gadolinio puede evaluar el tamaño del tumor (secuencias T1Gd); la infiltración y el edema pueden evaluarse en las secuencias (T2 y T2/FLAIR), junto a otras metodologías de imagen como la perfusión, la difusión y la espectroscopia. Sin embargo, los cambios en la captación de gadolinio no son patognomónicos de crecimiento tumoral sino de incrementos en la permeabilidad de la BHE que pueden ser secundarios a la necrosis producida por la quimioradioterapia, a los cambios de dosis de dexametasona, etc. Se ha descrito un evento que ocurre tras el tratamiento con irradiación (con o sin TMZ) denominado pseudo-progresión, y que consiste en un falso incremento de la lesión en la radiología y que puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes que han sido tratados con TMZ y radiación, especialmente en los 3 primeros meses tras finalizar el tratamiento. Estas falsas imágenes que en ocasiones se acompañan de deterioro neurológico reversible, pueden durar meses y confundir la evaluación de la enfermedad viable. La pseudo-progresión se ha asociado con una mayor supervivencia y se ha relacionado con la metilación MGMT, pero a menudo puede conducir a una decisión prematura y errónea de interrumpir el tratamiento con TMZ, que impide así cualquier posible beneficio terapéutico. Dado que es imposible diferenciar la enfermedad residual real de la pseudo-progresión, se recomienda continuar la TMZ adyuvante al menos 3 meses antes de cambiar la terapia y si persiste la imagen dudosa se tiende a continuar el tratamiento con temozolomida con frecuencia más allá de los 6 ciclos.

5- La selección de 6 ciclos en el ensayo EORTC/NCIC pivotal fue una decisión aleatoria no basada en experiencias previas.

La elección de 12 en lugar de 6 ciclos de TMZ adyuvante se sustenta en la opinión de que posiblemente 6 ciclos no son suficientes para controlar una enfermedad en la que al finalizar la adyuvancia quedan restos tumorales. Los estudios clínicos en primera línea americanos se han diseñado con la administración de 12 ciclos (RTOG 0525, RTOG 0825) y las guías de tratamiento americanas y canadienses recomiendan continuar el tratamiento con TMZ especialmente en caso de enfermedad residual. No es así en Europa, en que se recomiendan 6 ciclos basándose en la evidencia proporcionada en el ensayo pivotal EORTC-NCI-C. Sin embargo no suele detenerse el tratamiento tras 6 ciclos en la mayoría de ciclos, ante la ausencia de tratamientos de rescate eficaces.

A priori la prolongación del tratamiento debería beneficiar a los pacientes que presentan metilación del gen MGMT, factor predictivo de beneficio del tratamiento con TMZ.

En un estudio realizado en España y publicado recientemente en Clin Transl Oncol se objetiva que el 80,5% de los profesionales continúan el tratamiento más allá de los 6 ciclos: el 44,4% únicamente en caso de enfermedad residual, el 27,8% administran siempre 12 ciclos y el 8,3% continúan el tratamiento hasta progresión. El estudio económico y demográfico estimó que esta práctica lleva a un gasto en el Sistema Nacional de Salud de 1,5 millones de euros al año. Los participantes en la encuesta consideraban mayoritariamente que no había evidencia para continuar el tratamiento ni para detenerlo y que sería interesante responder a la cuestión sobre la duración óptima del tratamiento en un ensayo clínico. Por dicho motivo se solicitó una beca del Fondo FIS del Instituto Carlos III que fue concedida para llevar a cabo el ensayo que se presenta en éste documento. A pesar de que se planteó con una aleatorización

versus placebo, la falta de cobertura económica para sufragar los ciclos extra, y la dificultad para obtener un placebo idéntico a la de la medicación comercializada imposibilitan realizar el ensayo con un control de placebo.

4.4. Objetivos

Objetivo Principal:

El objetivo principal del estudio es detectar diferencias en la probabilidad en supervivencia libre de progresión a los 6 meses entre los pacientes con MGMT metilados o no metilados, al recibir 6 ciclos adicionales de temozolomida y estratificando por enfermedad residual o no.

Objetivos Secundarios:

Detectar diferencias en:

- Supervivencia libre de progresión a los 6 meses para cada uno de los factores de estratificación tras la inclusión en el estudio: Estado de metilación / enfermedad residual
- Supervivencia libre de progresión (para todos los pacientes y por factores de estratificación) tras la inclusión en el estudio
- Supervivencia global (para todos los pacientes y por factores de estratificación) tras la inclusión en el estudio
- Diferencias de toxicidad entre ambos brazos de tratamiento
- Estudio de marcadores/enzimas de resistencia a Temozolomida

5. DISEÑO Y TIPO DE ENSAYO CLÍNICO

5.1. Fase de desarrollo

Estudio fase IIB, abierto, randomizado y multicéntrico

5.2. Tipo de control

Control sin placebo.

5.3. Enmascaramiento

No habrá enmascaramiento.

5.4. Diseño del estudio

5.4.1. Screening de pacientes

Se obtendrá la firma del consentimiento informado del paciente al ensayo clínico antes de iniciar el periodo de selección.

El pre-screening podrá realizarse en el ciclo 6º de la adyuvancia del tratamiento estándar, pero no se aleatorizará al pacientes hasta que:

1. no se disponga del resultado del estado de metilación del MGMT.
2. al paciente se le haya realizado una RMN basal en el que se pueda evaluar si queda tumor residual.

Los diferentes procedimientos llevados a cabo como parte del manejo clínico habitual del paciente (por ejemplo, análisis de sangre, pruebas de imagen, etc.) y realizados antes de la firma del consentimiento informado pueden ser utilizados para selección o como resultados basales siempre y cuando estas pruebas se hayan llevado a cabo tal y como se especifica en el protocolo.

Una vez el consentimiento informado haya sido firmado, se le asignará un número de selección a cada paciente. Cada centro recibirá dentro del Archivo del Investigador del Centro un formulario de selección en el que se asignarán números de selección predeterminados. Dicho documento debe permanecer siempre en el centro de estudio bajo la custodia del equipo investigador. Este número de selección identificará a los pacientes a través de los procedimientos necesarios para confirmar la idoneidad de los primeros para el estudio (análisis de laboratorio, pruebas de imagen centralizadas, revisión patológica central, etc.). Se añadirá un documento adicional al Manual del Investigador con información detallada de los procedimientos de identificación para la selección de los pacientes.

5.4.2. Revisión patológica centralizada

En el ensayo, se realizan dos revisiones centralizadas al inicio del estudio:

1. Para la confirmación del diagnóstico de Glioblastoma: en todos los casos se procederá a enviar como mínimo laminillas histológicas teñidas con eosina/hematoxilina.
2. Para la determinación del estado de metilación del MGMT: Si el centro de origen realiza localmente la determinación del estado de metilación de MGMT, se aceptará el resultado del centro. Si el centro de origen no realiza la determinación de MGMT, ésta se realizará de manera centralizada en el Hospital Germans Trias i Pujol. Será por ello necesario el envío de bloque tumoral.

Para la participación en el estudio, el paciente deberá firmar el consentimiento informado de participación en el ensayo clínico.

Existe asociado un subestudio posterior para la determinación de proteínas de resistencia (MSH2, MSH6). Para participar en este subestudio asociado (estudio inmunohistoquímico de proteínas de resistencia), debe fabricarse un tissue microarray (TMA) y para ello es necesario disponer del bloque tumoral para fabricar el TMA y posterior estudio inmunohistoquímico. Para la participación del paciente en el subestudio asociado, el paciente deberá firmar un consentimiento informado diferente al de su participación en el ensayo clínico.

Todas las muestras se enviarán por mensajero al laboratorio central. La respuesta al resultado de la revisión y del estudio de MGMT se obtendrá en un máximo de 7 días, momento en el que el paciente podrá ser aleatorizado. Todos los casos deberán ser confirmados por el patólogo revisor externo, y aunque los pacientes podrán ser registrados sin esperar el informe de revisión, sí podrían ser inelegibles a posteriori, si no se confirmara el diagnóstico.

Todas las laminillas excedentes serán devueltas al centro de origen junto con un informe tras la revisión patológica central y el resultado de MGMT. Los bloques de parafina serán enviados tras la elaboración del tissue MA. Posteriormente, todas las muestras sobrantes serán asimismo devueltas tras la finalización del proyecto.

Ninguna muestra de tumor puede ser movilizada del hospital de origen hasta que el paciente no haya firmado el consentimiento informado. La revisión centralizada tanto para la confirmación patológica como la determinación del MGMT se realizará en:

Dra. Cristina Carrato- Dra. Carolina Sanz
Hospital Germans Trias i Pujol
Servicio de Anatomía Patológica
Crta. Del Canyet s/n - Badalona

Para el envío de la muestra, por favor contactar con:

MFAR, S.L. - Secretaría Técnica GEINO
Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª
08024 Barcelona
Tel: 93 434 44 12
Fax: 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net - secretaria@geino.es

Ninguna inclusión será posible hasta que:

- 1- El centro no disponga del resultado de la revisión centralizada de la muestra de tumor (la revisión centralizada se realizará en aproximadamente 7 días).
- 2- Todos los pacientes deben mostrar antes de firmar el CI (alrededor del 6º ciclo de adyuvancia) de una RMN en la que se demuestre que no existe progresión radiológica. Se hará constar la presencia de tumor residual o de imagen compatible con tumor residual en la hoja de registro del paciente para estratificación en el ensayo.

5.4.3. Inclusión de pacientes

Tras la confirmación de que el paciente es candidato para ser incluido en este estudio (confirmación del diagnóstico, resultado de la metilación del MGMT, RMN sin progresión y cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión), se aleatorizará a los pacientes asignándoles de manera centralizada un número de estudio a cada sujeto.

El procedimiento de inclusión de pacientes se describe a continuación:

1. Completar y firmar los formularios de inclusión del paciente (los formularios de registro deben ser firmados por un clínico (PI o co-PI) identificado en la lista de firmas y en el registro de delegación de responsabilidades.
2. Enviar los formularios cumplimentados y firmados a la CRO:

3. La CRO llevará a cabo el proceso de inclusión del paciente y
4. Responderá al centro, enviando el formulario de confirmación de la aleatorización del paciente tanto por fax como por email. La confirmación de la aleatorización del paciente contendrá el número de estudio del paciente.
5. Asimismo se comunicará el brazo de tratamiento a que ha sido aleatorizado (stop o continuación)
6. En ningún caso de iniciará el tratamiento sin conocer el resultado de la aleatorización.

El número de estudio del paciente identificará a los sujetos durante toda la participación en este estudio.

Un documento adicional se añadirá al Archivo del Investigador del Centro con información detallada sobre los procedimientos de inclusión de pacientes.

5.4.4. Subestudio traslacional

En el caso que el paciente haya dado su consentimiento informado para participar en el sub-estudio traslacional, las muestras tumorales enviadas para la revisión centralizada y determinación del estado de metilación del MGMT, serán utilizadas para elaborar una matriz de tejido para posteriores estudios inmunohistoquímicos de IDH1 y proteína de resistencia o sensibilidad a TMZ (MSH6, MSH2), y futuros estudios que puedan surgir a consecuencia de los resultados del ensayo.

Todas las muestras serán codificadas previo a su envío.

Un documento adicional se añadirá en el Archivo del Centro con información detallada sobre la recogida de las muestras y procedimiento de envío de las mismas.

6. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluirán pacientes con glioblastoma cumplan todos los criterios de elegibilidad.

6.1. Criterios de Inclusión

Un sujeto será considerado elegible para su inclusión si cumple todos y cada uno de los siguientes criterios:

1. Capacidad para entender y firmar el documento de consentimiento informado.
2. Edad \geq 18 años.
3. Pacientes con glioblastoma según clasificación WHO (glioblastoma) que hayan recibido quimio-radioterapia y quimioterapia basada en temozolomida (esquema de Stupp) y hayan completado 6 ciclos de temozolomida adyuvante (con o sin bevacizumab) en el contexto del tratamiento estándar sin haber presentado progresión de enfermedad.
4. Disponibilidad de tejido tumoral de la primera cirugía para realizar la revisión histológica centralizada, para la determinación del estudio de MGMT si no ha realizado en el centro de origen. (en caso de que se hubiera realizado en el centro de origen se aceptará el resultado del centro).
5. Dosis estables de Dexametasona en la inclusión nunca superiores a la dosis de corticoides recibidas en el ciclo 6 de la adyuvancia.
6. Índice de karnofsky \geq 60%
7. Todos los pacientes deben mostrar ausencia de progresión de enfermedad en una resonancia magnética del cerebro según la definición establecida en los Criterios RANO antes de la aleatorización.
8. RMN basal del estudio realizada un máximo de 6 semanas previas a la inclusión en la que no se observe progresión y haya permitido administrar el 6º ciclo asistencial. La RMN realizada tras el 6 ciclo de la adyuvancia, también es aceptable siempre y cuando no se observe progresión. puede realizado tras el 6º ciclo asistencial.
9. Adecuada reserva medular: hematocrito \geq 29%, leucocitos $>$ 3000/mcl, RAN \geq 1.500 células/ul, plaquetas \geq 100.000 células/ul.
10. Creatinina $<$ 1,5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio que realice el análisis.
11. Bilirrubina sérica $<$ 1,5/ULN, SGOT y SGPT $<$ 2,5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio que realice el análisis. Fosfatasas alcalinas séricas $<$ 3/ULN.

12. Método anticonceptivo eficaz en los pacientes y sus parejas.

6.2. Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplen alguno de los siguientes criterios no deben ser incluidos en el estudio:

1. Menos de 5 años de cualquier neoplasia infiltrante previa. Se aceptan carcinoma in situ de cérvix o carcinoma basocelular cutáneo.
2. Tratamiento concomitante con otros agentes de investigación (excepto bevacizumab concomitante).
3. Presencia de cualquier anomalía gastrointestinal clínicamente significativa, que pueda afectar la toma, el tránsito o la absorción del fármaco en estudio, tales como la incapacidad de tomar medicación en comprimidos por vía oral.
4. Presencia de cualquier trastorno psiquiátrico o cognitivo que limite la comprensión o la firma del consentimiento informado y/o poner en peligro el cumplimiento de los requisitos de este protocolo.
5. Enfermedad concurrente que impida la prosecución del tratamiento con temozolomida.
6. Presencia de diseminación leptomeníngea.
7. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
8. Pacientes HIV positivo en tratamiento antirretroviral combinado.

6.3. Criterios diagnósticos para las patologías del estudio

Se seleccionarán pacientes diagnosticados de Glioblastoma que hayan recibido el tratamiento estándar con irradiación y temozolomida y posterior tratamiento con 6 ciclos de adyuvancia (con o sin Bevacizumab) y que no hayan presentado progresión, en los que se plantee el continuar tratamiento con temozolomida adyuvante hasta los 12 ciclos.

Los pacientes se randomizarán en dicho momento a continuar el tratamiento con temozolomida o a detenerlo. Para ello deberán disponer de una RMN antes de la randomización en la que se demuestre que no existe progresión de enfermedad y tengan el resultado de la metilación del MGMT.

6.4. Inclusión

Se deberá contactar con la CRO MFAR S.L. para la inclusión de los pacientes.

El pre-screening podrá realizarse a partir del inicio del ciclo 6º, si el paciente está estable por RMN y clínicamente. (Se aceptará la RMN que se haya realizado antes de dicho ciclo para firmar CI e iniciar los procedimientos de inclusión pero no debe exceder las 6 semanas).

No se aleatorizará al paciente hasta que:

1. no se disponga del resultado de la metilación del MGMT
2. la RMN basal confirme la estabilidad previa de la enfermedad.
3. el paciente ha de mantenerse clínicamente estable sin haber aumentado las dosis de dexametasona. Las dosis de dexametasona debe ser igual o menor que la dosis recibida durante el ciclo 6 de la adyuvancia.

Una vez el paciente cumpla los requisitos anteriormente descritos, se enviará por fax la hoja de inclusión con los criterios de inclusión y exclusión correctamente completada y desde MFAR S.L. se devolverá al Centro un fax confirmando la inclusión y el brazo de tratamiento asignado.

Datos de Contacto:

MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA - MFAR S.L.
C/ Secretari Coloma 64-68, esc.B, entlo. 5ª
08024 - Barcelona
Tel: +34 93 434 44 12
Fax: +34 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net

6.5. Sujetos previstos y cálculo del tamaño muestral

Se incluirán un total de 160 pacientes diagnosticados con Glioblastoma . Los pacientes se estratificarán por el estado de metilación de MGMT y la presencia de enfermedad residual (visible en la RMN) en el momento de la inclusión.

6.6. Criterios de retirada de pacientes

6.6.1. Interrupción permanente del tratamiento de estudio

Los pacientes recibirán el tratamiento descrito anteriormente hasta que se presente alguna de las siguientes situaciones:

- Terminación del tratamiento según el protocolo
- Terminación por decisión del Investigador Principal
- Toxicidad inaceptable o acontecimientos adversos que pudieran hacer que, a criterio del investigador, la administración del tratamiento sea un riesgo inaceptable. En caso de toxicidad inaceptable los pacientes serán seguidos hasta resolución de la toxicidad.
- Progresión de la enfermedad por criterios RANO.
- Retirada del consentimiento por parte del paciente.
- El investigador o el Promotor consideran al paciente no cumplidor de los requerimientos del estudio
- Finaliza el estudio o es cerrado precozmente.
- Desviaciones mayores del protocolo:
 - o Incumplimiento de los criterios de inclusión / exclusión
 - o Imposibilidad de realizar las evaluaciones completas del tumor requeridas en el protocolo.

La razón para la discontinuación del tratamiento debe quedar claramente reflejada en los formularios de registro de casos (CRF).

6.6.2. Salida de estudio

Se fomentará a los pacientes su continuidad en el estudio; sin embargo, estos pueden retirar su consentimiento de forma voluntaria en cualquier momento. Por otro lado, el investigador puede sacar a un paciente del estudio bajo su criterio. Por último, el Promotor puede suspender el estudio si así fuera necesario.

Las razones de la salida temprana de un paciente del estudio deben quedar documentadas en el CRF de la siguiente forma:

- El estudio es cerrado/terminado.
- El paciente abandona el seguimiento.
- Decisión del investigador.
- El paciente retira el consentimiento.
- Violaciones mayores de protocolo.
- Fallecimiento.

En el CRF se detallará la fecha de salida del estudio y la causa de la misma. En el caso de fallecimiento, se debe obtener un certificado de defunción (si es posible) con la causa de la muerte evaluada y documentada. Los pacientes que salen de estudio no pueden ser incluidos de nuevo, cualquiera que haya sido la razón para su salida.

6.6.3. Procedimientos a seguir al abandonar el estudio

Para todos los pacientes que abandonen el estudio, el investigador seguirá los siguientes procedimientos:

- a) En caso de salida por fin del tratamiento, se realizarán las visitas de seguimiento especificadas en este protocolo.
- b) En caso de abandono del tratamiento antes de su finalización, se determinará el tratamiento posterior y posterior seguimiento hasta exitus, garantizándose al paciente la asistencia médica de acuerdo a la práctica clínica habitual.

6.7. Fallos de screening (Periodo de selección)

Se considera fallo de selección a todo paciente que haya firmado el consentimiento informado pero que lo retira antes de la inclusión. Todos los sujetos potenciales que son evaluados para su inclusión en el

estudio que sean fallos de screening serán registrados en el listado de Identificación/Registro de Selección de Pacientes pero no serán incluidos en la base de datos del estudio. Las causas de exclusión de estos pacientes que no entran en el ensayo deberán ser registradas en los formularios antes mencionados. Todos los pacientes que hayan sido aleatorizados serán registrados y documentados incluso si no iniciasen el tratamiento a continuación con temozolomida. Éstos serán analizados por intención de tratamiento.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

7.1. Esquema de tratamiento

Los pacientes serán randomizados en el estudio (según el estado de la metilación del gen MGMT y y la presencia o no de enfermedad residual en la RMN) en alguno de los siguientes grupos de tratamiento:

GRUPO DE TRATAMIENTO 1: Temozolomida dosis 150/200 mg/m² durante 5 días cada 28 días durante 6 ciclos (total 12 ciclos de temozolomida adyuvante).

GRUPO CONTROL: No tratamiento (total 6 ciclos de tratamiento adyuvante).

La dosis que recibirá el paciente en los ciclos de adyuvancia antes de iniciar el ensayo se mantendrá de tal forma que la dosis de continuación podrá oscilar entre 125mg/m²/d x 5 días y 200mg/m²/d x 5 días.

El inicio del tratamiento deberá realizar como máximo 1 semana tras la finalización del ciclo 6 de la adyuvancia, es decir, se permite un máximo de 5 semanas tras la administración del día 1 ciclo 6 de la adyuvancia.

Se administrarán 6 ciclos, previo control de hemograma y otra toxicidad. El nivel de dosis del 7º ciclo, (1 ciclo adicional del ensayo) una vez aleatorizado el paciente al grupo de tratamiento de continuación será la misma dosis que recibió previamente en el ciclo 6º antes de entrar en el ensayo. Establecemos, una dosis 0 equivalente a la última dosis recibida en el ciclo 6.

Los pacientes randomizados en el brazo control, se visitarán con la misma frecuencia como si fueran tratados con los 6 ciclos adicionales de Temozolomida.

Ver esquema de tratamiento en el Anexo VIII.

7.2. Medicación de estudio

Temozolomida:

La dosis de Temozolomida se ajusta a la superficie corporal del paciente pudiéndose redondear la dosis total a la decena más próxima (10 mg).

Se administra en una sola dosis por vía oral como mínimo 2 horas antes y después de la ingesta de cualquier alimento, los 5 primeros días del ciclo de 28 días. Debe prescribirse un antiemético una hora antes de la toma como mínimo 5 días. y seguir exactamente la pauta que se siguió para los primeros ciclos fuera de ensayo.

Para todas las fases, las dosis perdidas del fármaco debido a adecuación de dosis por toxicidad no deben recuperarse.

7.3. Contabilidad del producto y adherencia al tratamiento

De acuerdo con la legislación local, el investigador, hará constar en el historial clínico que el paciente ha tomado la medicación según prescripción para cada nuevo ciclo prescrito en el brazo de tratamiento activo. Se hará constar la dosis y si ha habido pérdida de alguna de ellas y el motivo.

7.4. Medicación concomitante

Se solicitará a todos los sujetos de estudio una lista completa de los fármacos que han tomado durante las 4 semanas previas al periodo de selección, incluyendo tanto fármacos con receta como aquellos que no la requieren. El investigador debe ser informado de cualquier nuevo fármaco administrado al paciente desde la visita de selección hasta la de visita de seguimiento post-tratamiento. Todas las medicaciones tomadas por el paciente durante el estudio serán recogidas en el CRF electrónico (eCRF), donde se detallará la indicación, dosis y datos de administración del nuevo fármaco.

Usar con precaución

Los factores de crecimiento pueden utilizarse, a criterio del investigador, para inducir elevaciones del recuento de neutrófilos cuando haya neutropenia febril, pero no profilácticamente, con el objeto de administrar temozolomida en el plazo previsto.

7.5. Criterios para la modificación de las dosis durante el estudio

7.5.1. Toxicidad general y modificaciones de dosis

La toxicidad se registrará según los criterios del NCIC versión 4.0 (Anexo VII). Los efectos adversos serán meticulosamente registrados y reportados según las leyes europeas y españolas.

7.5.2 Criterios de ajuste de la dosis

Esta fase se considera de manejo asistencial pero se detallan unas recomendaciones para homogeneizar el tratamiento de los pacientes.

La dosis que recibirá el paciente en los ciclos de adyuvancia antes de iniciar el ensayo se mantendrá de tal forma que la dosis de continuación podrá oscilar entre 125mg/m²/d x 5 días y 200mg/m²/d x 5 días. Se administrarán 6 ciclos, previo control de hemograma y otra toxicidad. El nivel de dosis del 7º ciclo, una vez aleatorizado el paciente al grupo de tratamiento de continuación será la misma dosis que recibió previamente en el ciclo 6º antes de entrar en el ensayo. Establecemos, una dosis 0 equivalente a la última dosis recibida en el ciclo 6.

Se permitirá un nivel de reducción de dosis para ciclos siguientes en caso de toxicidad hasta un mínimo de 125mg/m²/d x 5 días.

Nivel de dosis ciclo 1 (7º)	Dosis mg/m ² /d x 5 días	Notas
0	150-200 mg/m ²	Misma dosis que en el ciclo 6º antes de la inclusión en el ensayo.
-1	125 mg/m ²	Si el paciente tiene que bajar la dosis por toxicidad de acuerdo a los controles hematológicos mensuales a un nivel inferior a éste, saldrá del estudio por toxicidad

Tabla de modificación de dosis para ciclos subsiguientes:

Neutrófilos 10 ⁹ /l	Plaquetas 10 ⁹ /l	Tox no hematológica	Dosis
≥1500	≥100	≤ grado 2*	Continuar tratamiento a las dosis prescritas en ciclo y siguientes
≥500 <1500	≥25 <100		Cualquiera de ellas: Retraso de tratamiento hasta un máximo de 2 semanas hasta obtener cifras normales . Continuar tratamiento con reducción de un nivel de dosis en ciclos siguientes. Si no hay recuperación a las 2 semanas fin de tratamiento adyuvante.
<500	<25	Grado 3-4	Cualquiera de ellas: Stop definitivo de TMZ adyuvante. Control hemogramas cada 2-3 días hasta recuperación hematológica a Grado 3(plaquetas ≥ 25x10 ⁹ /l, neutrófilos≥0.5x10 ⁹ /l) y continuar calendario evaluación

* excepto alopecia, nauseas y vómitos

8. DETERMINACIONES DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

8.1. Determinaciones durante el estudio

Las pruebas de selección para la inclusión de los pacientes en el estudio deben realizarse días antes de la primera administración de dosis del fármaco del estudio.

La tabla resume los procedimientos y determinaciones a realizar a lo largo del ensayo y su calendario, en los dos brazos de ensayo.

Todos los datos referentes a los pacientes que entren en el estudio serán recogidos en el cuaderno de recogida de datos específico de este ensayo clínico.

1- BRAZO DE TRATAMIENTO

DETERMINACIÓN PACIENTES EN TTO ACTIVO	CICLO 6º ASISTENCIAL En los 28 días anteriores	Durante el tratamiento						Después tratamiento		
		FASE ADYUVANCIA ciclos /28 d						28 días tras fin de tratamiento	Previo a la progresión (Cada 3 meses)	Tras progresión
		CICLO 1 (7)	CICLO 2 (8)	CICLO 3 (9)	CICLO 4 (10)	CICLO 5 (11)	CICLO 6 (12)			
Consentimiento Informado	X									
Revisión AP	X									
Estudio MGMT	X									
Randomización	X									
RMN (1)	X			X			X		X	
Anamnesis	X									
Exploración Física	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DXM (DOSIS/FARMACO)	X (2)	X	X	X	X	X	X	X	X	
ANTICOMICIALES (DOSIS/FARMACO)										
KPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
TMZ		X	X	X	X	X	X			
Toxicidad		X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis Clínicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
I. BARTEL	X	X			X			X	X	
MMS	X	X			X			X	X	
RX TORAX (3)	X									
ECG (4)	X									
Supervivencia del paciente										X

(1) RMN: la RMN basal se realizará alrededor del ciclo 6 (2 semanas antes o 3 semanas después) y se tomará como basal. En caso de deterioro neurológico, se adelantará la RMN y la valoración de respuesta.

(2): Corticoides: la dosis de Dexametasona basal no debe ser superior a la Dosis de Dexametasona recibido durante el ciclo 6 de la adyuvancia.

(3/4) La realización de RX de tórax y ECG se realizará únicamente si está clínicamente indicado

2- BRAZO B: PACIENTES SIN TRATAMIENTO

DETERMINACIÓN PACIENTES SIN TTO	CICLO 6º ASISTENCIAL En los 28 días anteriores	Cada 28 días hasta progresión	Tras progresión
Consentimiento Informado	X		
Revisión AP	X		
Estudio MGMT	X		
Randomizacion	X		
RMN (1)	X		
Anamnesis	X	X	
Exploración Física	X	X	
DXM (dosis/fármaco)	X	X	
Anticomociales (dosis/fármaco)			
KPS	X	X	
TMZ		X	
Toxicidad		X	
Análisis Clínicos	X	X	
Medicación concomitante	X	X	
I. BARTEL	X	X	
MMS	X	X	
RX TORAX (2)	X		
ECG (2)	X		
Supervivencia del paciente			X

- (1) La RMN se realizará según la práctica clínica habitual, cada 12 semanas. En caso de deterioro neurológico, se adelantará la RMN y la valoración de respuesta
- (2) La realización de RX de tórax y ECG se realizará únicamente si está clínicamente indicado

8.2. Descripción de procedimientos

1. Consentimiento informado: cada paciente debe firmar consentimiento escrito previo a someterse a las evaluaciones específicas del estudio y previo al inicio del tratamiento. El paciente debe firmar 2 consentimientos informados separados, uno para el ensayo clínico y el otro para las muestras biológicas.

2. Análisis del tumor: Tras obtener el consentimiento informado de la muestra de tumor, se enviará el tejido tumoral procedente de la biopsia diagnóstica original o de una biopsia obtenida recientemente al laboratorio centralizado, para realizar la confirmación del diagnóstico. Deberá enviarse el bloque tumoral si es necesario realizar la determinación del estado de metilación del gen MGMT y para participar en el estudio de proteínas de resistencia.. En general, para el análisis molecular se prefiere disponer de bloques en parafina, pero también se aceptan 15 laminillas sin tinción. En la guía de gestión de muestras del estudio se ofrecerán detalles sobre el material adecuado para el análisis molecular y las instrucciones de envío. Estas determinaciones se realizarán en aproximadamente 7 días.

* Si el centro dispone del resultado del estado de metilación del MGMT realizado en el propio centro, no será necesario realizar repetir la revisión centralizada. El informe del resultado de la metilación deberá enviarse junto con la muestra de tumor para la revisión centralizada del diagnóstico-

3. Criterios de Inclusión/Exclusión: Deben ser revisados detalladamente para cada paciente previo a la realización de las evaluaciones específicas del estudio y previo al inicio del tratamiento.

4. Anamnesis: se realizará en el período basal (en las 2 semanas previas a la inclusión) anamnesis general con evaluación de Test Minimental (MMS), Índice de Barthel e índice de Karnofsky (KPS), existencia de déficit neurológico y gravedad. Detalles de las enfermedades coexistentes, antecedentes oncológicos (incluido el hábito tabáquico y antecedentes de pérdida de peso en los últimos 6 meses), descripción tratamiento de primera línea con dosis de irradiación y número de ciclos de temozolomida y la concomitancia o no con Bevacizumab.

5. Exploración física completa:

5.1 Pre-tratamiento (Screening): Exploración física y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura). El estado funcional se valorará mediante la escala Karnofsky, anexo I de este protocolo. El deterioro neurológico y funcional se valorará mediante el MMS, y IB, anexos II y III de este protocolo. Se registrarán dosis de DXM (dosis/fármaco) y los anticomiciales (dosis/fármaco)

5.2 Durante tratamiento y visitas de seguimiento: Exploración física, estado funcional, KPS y deterioro neurológico el día 1 de cada en cada visita de tratamiento (previo a la dispensación de tratamiento), y en todas las visitas de seguimiento. Control del fármaco, dosis de DXM y anticomiciales.

El IB y MMS se realizará en la visita del ciclo 1, , en cada visita de control en la que se realice RMN. Y en la visita de seguridad una vez el paciente haya finalizado el tratamiento.

6. Medicación concomitante: Todos los fármacos tomados en las 4 últimas semanas previas a la randomización y en forma concomitante durante el estudio, se registrarán en la historia clínica y en el cuaderno de recogida de datos con la indicación, la información sobre la dosis y las fechas de administración. Especialmente las dosis de corticoides y los anticomiciales

7. Evaluación de Seguridad: Las evaluaciones de seguridad y acontecimientos adversos comprenden signos y síntomas relacionados con el tumor, relacionados con el tratamiento y sin relación. Los acontecimientos adversos se documentarán y registrarán en el CRD tras la notificación por los pacientes. Se formularán preguntas concretas sobre acontecimientos adversos. El período de notificación de AA no graves concluye 28 días después de la última dosis de tratamiento del estudio o al iniciarse un tratamiento antineoplásico posterior, lo que suceda antes; el período de notificación de AA graves concluye 28 días después de la última dosis de tratamiento del estudio con independencia del inicio de cualquier tratamiento antineoplásico posterior. Se hará un seguimiento de los acontecimientos adversos en la visita de seguimiento después del tratamiento al menos 28 (y no más de 35) días después del final del tratamiento o bien hasta que todos los efectos tóxicos relacionados con el fármaco se hayan resuelto o se consideren irreversibles, lo que suceda más tarde. La clasificación de la toxicidad se hará con arreglo a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0 (CTCAE del NCI v4.0).

8. Análisis clínicos: se deben realizar el día 1 de cada ciclo de tratamiento con una ventana de hasta 72 horas antes de la visita programada.

8.1 Hemograma: incluye recuento completo de las 3 series: roja, blanca (recuento diferencial) y plaquetaria.*

8.2 Bioquímica: incluye glucosa, sodio, potasio, creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y gamma glutamiltransferasa.

8.3 Test de embarazo (para mujeres en edad fértil): test de embarazo en sangre o en orina (mínima sensibilidad de 25 IU/L o unidades equivalentes de beta gonadotropina coriónica humana [β -HCG]) durante los 7 días previos a la inclusión. Posteriormente, el test de embarazo en sangre sólo es necesario si clínicamente está indicado o si es preciso por práctica clínica habitual del centro.

8.4 Coagulación: los estudios de coagulación se realizarán si está clínicamente indicado e incluirán: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial TTP y fibrinógeno.

9. Electrocardiograma (ECG): Se realizará en ECG si está clínicamente indicado.

10. RX de tórax: Se realizará en RX de tórax si está clínicamente indicado.

11. Imágenes radiológicas: La RMN basal y de seguimiento consistirá mínimamente en las secuencias T1, T1Gadolinio y FLAIR en los planos axiales, para permitir la aplicación de los criterios RANO. Se recomienda utilizar el mismo aparato para cada paciente a lo largo del estudio.

12. Cumplimiento terapéutico: Toda dosis omitida o perdida por vómitos deberá indicarse en la historia clínica del paciente y los CRD, del mismo modo que todas las dosis administradas.

13. Dispensación de medicación: Se dispensará Temodal del día 1 al 5 de cada ciclo de tratamiento de 28 días en el grupo de tratamiento activo.

14. Dosis de corticoides: Registrar en la historia clínica del paciente y en el CRD las dosis de corticoides que el paciente ha recibido en el ciclo 6 de la adyuvancia, así como la dosis basal previa a la inclusión. En cada visita también se deberá recoger en la historia clínica y en el CRD la dosis de corticoides que recibe el paciente en dicho momento.

15. Seguimiento: Todos los pacientes serán objeto de seguimiento para determinar los tratamientos antineoplásicos posteriores y la supervivencia, con independencia de los motivos de la retirada del tratamiento del estudio. La información relativa a los tratamientos posteriores a la progresión debe incluir la lista de tratamientos posteriores recibidos, y así como si el paciente ha sido re-intervenido o ha recibido re-irradiación. Todo ello se anotará en la historia clínica y en el CRD.

8.3. Procedimientos previos al tratamientos

Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento específico del estudio, deberá obtenerse el consentimiento informado del ensayo, excepto la RMN que permite ofrecer el estudio al paciente y que se considera asistencial pero será considerada la basal.

Los procedimientos que forman parte del tratamiento habitual no se consideran procedimientos específicos del estudio. Los procedimientos que formen parte de la asistencia habitual pueden utilizarse como procedimientos de selección para determinar la elegibilidad. Antes de iniciar el tratamiento en estudio, se evaluará la elegibilidad de todos los sujetos. El proceso de selección comienza el día en que el sujeto firma el consentimiento informado aprobado por el CEIC y continúa hasta la randomización del paciente en el ensayo y posterior inicio del tratamiento en estudio. En este estudio, sólo los sujetos elegibles recibirán el tratamiento en estudio.

Todos los sujetos deben haber finalizado los siguientes procedimientos en ≤ 14 días (a no ser que se especifique lo contrario) antes del inicio del tratamiento en estudio:

- Revisión de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Antecedentes clínicos y de medicación
- El bloque tumoral incluido en parafina debe identificarse, prepararse y enviarse al laboratorio central y haber recibido la confirmación de diagnóstico y el análisis molecular del MGMT. Puede enviarse la muestra en cualquier momento previo a la inclusión, incluso aunque esté aún recibiendo el paciente el tratamiento de primera línea, siempre que firme el consentimiento informado específico para envío de muestra.
- Exploración física, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, peso y altura.
- Estado funcional KPS (Karnofsky performance status) (≤ 14 días antes de la inclusión al estudio).
- Pruebas analíticas (≤ 14 días antes de la inclusión al estudio) y bioquímicas
- Prueba de embarazo en suero u orina para las mujeres en edad fértil (≤ 72 horas antes del inicio del tratamiento en estudio).
- ECG y RX tórax si está clínicamente indicado
- RM craneal que se tomará como exploración base en cuanto a evaluación de respuesta (se admite su realización en un periodo ≤ 6 semanas(es decir una RMN previa al 6º ciclo de 15

días, para comprobar la estabilidad clínica de la enfermedad.) La respuesta deberá valorarse siempre con el mismo equipo de la exploración inicial. En el caso de que la dosis de corticoides deba aumentarse antes del inicio del tratamiento, o el paciente sufra un deterioro neurológico durante el periodo de screening y aleatorización (entre el 6º ciclo y la aleatorización), el paciente no será aleatorizado y será considerado fallo de screening. **Por dicho motivo la dosis de corticoides del día de la inclusión nunca podrá ser inferior a la del día de la aleatorización o inicio de tratamiento.**

El tratamiento debe empezar lo antes posible para permitir un lapso de tiempo de 4 semanas entre el ciclo 6 (asistencial) y el 7º (de estudio), aunque se permitirá un retraso de 2 semanas.

8.4. Pruebas durante el tratamiento

- Brazo de tratamiento: tratamiento activo

Se visitará a los pacientes cada 4 semanas (ciclos de 28 días) durante 6 ciclos de tratamiento, y el día 1 de cada visita se realizará:

- Exploración física: peso
- MMS, KPS, I BARTEL
- Pruebas analíticas y bioquímicas
- Cumplimiento terapéutico
- Dosis de corticoides y anticomiciales
- Registro de toxicidades

Si el paciente precisa aumentar las dosis de dexametasona o empeora neurológicamente es recomendable repetir la radiología inicial para descartar progresión. La dosis de corticoides del día de la inclusión o firma del CI nunca podrá ser superior a la dosis del día de la aleatorización (para descartar progresiones en dicho periodo)

Ciclo 3: adicionalmente se realizará:

- Evaluación de respuesta por criterios de RANO sobre las lesiones cerebrales visualizadas en RM.

Las pruebas de imagen RMs se realizarán cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, las respuestas al tratamiento (RP, RC) deben ser confirmadas a las 4 semanas utilizando el mismo método, si el paciente abandona el tratamiento por cualquier causa antes de la progresión, se deberá seguir realizando las RMs cada 12 semanas como parte del seguimiento hasta progresión.

- Brazo control: tratamiento no activo.

Se visitará a los pacientes cada 12 semanas y en cada visita se realizará:

- Exploración física: peso
- MMS, KPS, I BARTEL
- Pruebas analíticas y bioquímicas
- Cumplimiento terapéutico
- Dosis de corticoides y anticomiciales
- Evaluación de la respuesta según criterios RANO sobre las lesiones cerebrales visualizadas en la RM. Descartar progresión
- Registro de toxicidades

8.5. Visita de seguridad

Se realizará la visita de seguridad en los pacientes tratados en el brazo experimental a las 4 semanas del fin de tratamiento (cualquiera que fuera la causa de la finalización),

- Exploración física, y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, peso y altura).
- Estado funcional: KPS
- Índice de Barthel
- Minimental Test
- Analítica y bioquímica
- Registro de toxicidades

Las pruebas de imagen RMs se realizarán cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad. Al ser la supervivencia libre de progresión el objetivo principal del estudio, es esencial descartar la progresión en las RMN.

8.6. Tras fin de tratamiento

- Fin de tratamiento sin progresión:

Una vez finalizado el tratamiento por cualquier causa diferente a progresión de enfermedad, se realizarán los procedimientos siguientes cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad:

- Exploración física, y constantes vitales (mediciones de pulso en reposo, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura).
- KPS
- Índice de Barthel
- Minimal Test
- Pruebas analíticas:
- Analítica y bioquímica
- Dosis DXM y anticomiciales
- RMN

- Tras progresión de la enfermedad:

Una vez el paciente progresa, seguimiento para supervivencia global hasta muerte cada 4 semanas, puede ser tanto visitas en el servicio de oncología como llamadas telefónicas. Se determinará, estado actual del paciente y registro de nuevos tratamientos para el cáncer (cirugía, radioterapia, quimioterapia y tipo, o/y bevacizumab, ensayo clínico)

Se constatará la fecha de exitus para determinar supervivencia.

8.7. Evaluación de respuesta

Se aplicaran los criterios RANO para la evaluación de la respuesta y definir la progresión. Se realizará en cada centro mediante los resultados radiológicos, la clínica del paciente y las dosis de dexametasona que precisa. Se basará en los criterios de respuesta RANO.

Se define la progresión como:

1. empeoro radiológico (aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas).
2. empeoro significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
3. deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico.
4. aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico sin que sea posible la disminución de dosis.

8.7.1. Valoración Respuesta Clínica por corticoides y deterioro neurológico

Los criterios modificados por el Comité RANO se basan en la respuesta radiológica, la clínica neurológica y las dosis de dexametasona.

Los pacientes deben mantenerse con la dosis de dexametasona mínima que precisen durante todo el tratamiento (aquella dosis que los mantenga estables neurológicamente).

En caso de precisar un aumento de dosis por algún evento (p.e. fiebre, crisis comicial con déficit post-crítico etc), las dosis deben volver a la dosis previa. En caso de precisar aumentos de dosis continuados más de 2 semanas el paciente deberá ser considerado como en progresión clínica.

En la progresión por deterioro neurológico brusco es recomendable realizar una exploración radiológica. En caso de no poder realizarse se considerará progresión de enfermedad cerebral.

Es importante en las visitas de evaluación del paciente reportar detalladamente la dosis de dexametasona que el paciente recibe y la estabilidad o no de la clínica neurológica, además de los resultados de la exploración radiológica (RMN).

8.7.2 Valoración de la Respuesta Radiológica

Se realizará una RMN basal, en el ciclo 3 y cada 12 semanas hasta progresión.

Se evaluará el tamaño de la lesión basal al inicio del tratamiento mediante el producto de los 2 diámetros mayores perpendiculares o la suma de los productos de las lesiones medibles en el plano axial y se hará constar como medición basal. Se tomarán las mismas medidas como referencia. En caso de empeoro neurológico o aparición de nuevos síntomas neurológicos se adelantaran las RMN para constatar la progresión radiológica

En la valoración de la respuesta se analizarán por separado la captación de contraste, la hiperintensidad en FLAIR.

Evaluación en secuencias T1Gadolineo

- No será por sí sola la que definirá los criterios de respuesta parcial, estabilidad y progresión, pues deberá acompañarse de ausencia de empeoramiento en las secuencias Flair.
- Medida del componente que se realiza tras contraste en secciones axiales.
- Se buscará el diámetro máximo en sección axial y su máximo perpendicular en el mismo corte.
- En controles sucesivos se realizará la misma metodología. No necesariamente corresponderá al mismo corte/diámetro realizado en el estudio previo ya que con frecuencia las lesiones no se expanden de forma simétrica sino por un margen y que no siempre es el mismo.
- Si la lesión se compone de diversos nódulos captantes separados pero dentro del área hiperintensa en FLAIR se medirá como si fuera un solo nódulo.
- Se anotará en el CRD este valor.
- Se anotará la aparición de nuevos focos de realce en continuidad o a distancia.

Evaluación en secuencias T2 FLAIR

Dada la dificultad de cuantificación se realizará una medida subjetiva basada en la experiencia del radiólogo con el siguiente criterio:

+2.	La lesión presenta una extensión claramente superior (a primera vista) al estudio inmediatamente anterior. Por experiencia en otros estudios la clara diferencia visual supone un incremento superior al 20%.
+1.	La lesión presenta una extensión superior al estudio previo pero debe valorarse en varios cortes para llegar a esta conclusión.
0.	Sin cambios en la extensión FLAIR.
-1.	Reducción de la extensión respecto al estudio previo
-2.	Reducción evidente.

Se anotará la aparición de nuevos focos hiperintensos en FLAIR distintos a la lesión inicial. Estos focos podrán corresponder a nuevas áreas infiltrativas o a cambios relacionados con el tratamiento. Se indicará la opinión del radiólogo en NOTAS FLAIR.

8.7.3. Valoración de respuesta RANO

En el presente estudio es importante determinar **la fecha de la progresión** dado que la respuesta al tratamiento no va a ser considerada un objetivo de estudio.

Se recomienda utilizar la siguiente tabla de seguimiento para uniformizar la recogida de datos:

		RMN BASAL	CONTROL 1	CONTROL 2
FECHA				
T1GD	T diana	PRODUCTO DIAMETROS LESION 1,2,3...	PRODUCTO DIAMETROS LESION 1,2,	ETC
	Focos nuevos		SI/NO	SI/NO
Suma productos		MM2	MM2	MM2
FLAIR		EVALUACION VISUAL	IGUAL (0) +1, +2	IGUAL (0) +1, +2
	FOCOS NUEVOS		SI/NO	SI/NO
DOSIS DXM		DOSIS BASAL	DOSIS	DOSIS
CLINICA		CLINICA BASAL	Estable/Mejor/Peor	Estable/Mejor/Peor
RESPUESTA			EE/RP/RC/P	

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Las BPC de la ICH requieren que tanto los investigadores como los Promotores sigan un procedimiento específico cuando reporten efectos o reacciones adversas dentro de ensayo clínico.

Cualquier evento relacionado con toxicidad medicamentosa, enfermedades que debuten durante el estudio o exacerbaciones de enfermedades pre-existentes deben ser reportados.

Además, los cambios clínicamente relevantes en la exploración física y los parámetros anormales hallados en las exploraciones complementarias (ej: radiografía, ECG) también deben ser reportados como AE.

Los criterios para catalogar de anormal un resultado hallado en una exploración complementaria y por tanto ser catalogado como AE son:

- que el resultado de la exploración complementaria esté asociado con síntomas clínicamente relevantes, y/o
- que el resultado de la exploración complementaria implique un cambio en la dosis de fármaco de estudio o una salida de estudio, o implique añadir otro fármaco para su control u otro tipo de terapia y/o
- que el resultado de la exploración complementaria implique un desenlace que se incluya en la definición de AAG, y/o
- que el resultado de la exploración complementaria se considere como un AE por el investigador.

9.1. Definiciones

Las definiciones de las BPC de la ICH aplican a este protocolo.

Acontecimiento adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción adversa (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- produzca la muerte (sea mortal),
- amenace la vida del paciente,
- haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta,
- produzca discapacidad o incapacidad persistente o importante,
- sea una anomalía congénita o un defecto nacimiento, o
- sea clínicamente significativa

Se deberá ejercer criterio clínico y científico al momento de decidir si es apropiado realizar una notificación urgente de eventos clínicamente significativos que pudieran no ser amenazantes para la vida, o que no hagan necesaria la hospitalización, pero que pudieran poner en poner en riesgo al paciente o requerir intervención para prevenir uno de los desenlaces detallados anteriormente.

Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Sospecha de Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)

Es una reacción adversa grave que es “inesperada” por ej. Una reacción adversa grave cuya naturaleza y gravedad no es consistente con la información sobre el producto farmacéutico en cuestión, que aparece en el resumen de las características del producto (o en el manual del investigador).

El documento de referencia para establecer la “esperabilidad” de los acontecimientos adversos para Temozolomida será la última versión de la Ficha técnica del producto disponible en la web de la EMEA.

Acontecimiento amenazante para la vida

Cualquier acontecimiento en el que el paciente se encuentre en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severo.

Hospitalización / prolongación de la hospitalización

Todo acontecimiento que requiera hospitalización (o prolongación de la hospitalización) y que se presente o empeore durante la participación de un paciente en un estudio clínico deberá comunicarse como un AAG. Se define como prolongación de la hospitalización toda ampliación de la hospitalización de un paciente más allá de la estancia prevista/requerida en el ingreso inicial, a juicio del investigador o el médico responsable del paciente.

Los siguientes casos de hospitalización no cumplen los criterios de comunicación de los AAG:

- a) Razones descritas en el protocolo (por ejemplo, administración del fármaco, pruebas complementarias requeridas por el protocolo). Las hospitalizaciones o prolongaciones de la hospitalización por una complicación de la administración del tratamiento o los procedimientos sí se comunicarán como AAG.
- b) Las hospitalizaciones o prolongaciones de la hospitalización por razones técnicas, prácticas o sociales, en ausencia de un AA.
- c) Las hospitalizaciones programadas previamente (es decir, programadas antes de la entrada en el estudio). Toda intervención quirúrgica o procedimiento programado antes de la entrada en el estudio deberá documentarse en el CRD.

Reacción Adversa Inesperada (RAI)

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

El documento de referencia para establecer la “esperabilidad” de los acontecimientos adversos para Temozolomida será la última versión de la Ficha técnica del producto disponible en la web de la EMEA.

Asociado al uso del fármaco

Un AA se considera asociado al uso del medicamento en investigación si la evaluación de la causalidad se relaciona con alguno de los medicamentos en investigación o se desconoce de acuerdo con las definiciones que figuran más adelante.

Evaluación de la causalidad

El investigador deberá aportar una evaluación de la causalidad de cada medicamento en investigación (incluidos los productos de combinación y los comparadores) de acuerdo con los siguientes criterios:

Y Existe una posibilidad razonable que el/los medicamentos del estudio ocasionara/n el acontecimiento adverso grave.

N No existe una posibilidad razonable que el/los medicamentos del estudio ocasionara/n el acontecimiento adverso grave y otras causas son más probables.

UK Se desconoce. Sólo deberá ser utilizada en situaciones especiales donde el investigador tiene información insuficiente (por ej. El paciente no ha sido atendido en su centro), y si ninguna de las opciones anteriores puede ser utilizada.

9.2 Notificación y Documentación de los Acontecimientos Adversos

El promotor recogerá los AA desde la firma del consentimiento informado del paciente hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento del estudio.

Todos los AA deberán registrarse en el documento fuente y en el CRD utilizando terminología médica. Los investigadores deberán valorar la severidad (grado) del acontecimiento conforme a los NCI-CTC V 4.0, asignar una relación con cada uno de los fármacos del ensayo y buscar y obtener información adecuada para determinar el desenlace y para evaluar si cumple los criterios para su clasificación como AAG que requiera comunicación inmediata. El investigador deberá aportar cualquier información que le solicite el promotor, además de la recogida en el CRD.

Todos los AAG (tal como se han definido antes) que sucedan durante el ensayo clínico o dentro de los 30 días posteriores de la última dosis de la medicación a estudio, independientemente de la relación sospechada con el tratamiento del estudio, deberá ser reportada por el investigador. Además, cualquier AAG que se produzca como resultado de procedimientos de diagnósticos o intervenciones específicos de este protocolo, también deben ser reportados. Más allá de este período de tiempo, sólo los AAG sospechosos de estar relacionados con el fármaco en estudio deberán ser informados.

Todos los AA que se sospeche que se relacionan con el tratamiento del estudio deberán seguirse después del momento de la suspensión del tratamiento hasta que el acontecimiento o sus secuelas se hayan resuelto o estabilizado en un nivel aceptable para el Investigador Principal, el Investigador Jefe del Ensayo y/o el Promotor.

El equipo investigador deberá comunicar al promotor todos los embarazos de las pacientes o parejas de pacientes ocurridos durante los estudios clínicos en el plazo de 24 hs. desde su conocimiento. También deberá comunicarse el desenlace del embarazo en el plazo de 24h desde su conocimiento.

La causa de la muerte de un paciente fallecido en un estudio clínico, independientemente de que se trate de un acontecimiento esperado o asociado al agente en investigación, se considera un AAG y, en consecuencia, deberá comunicarse utilizando el Documento de AAG. Si se dispone del informe de la autopsia, deberá enviarse al promotor identificado exclusivamente con el número de inclusión del paciente.

Todos los acontecimientos adversos graves deben ser reportados por fax en las 24 h. a MFAR, S.L.
Fax: +34 93 253 11 68
e-mail: investigacion@mfar.net

El informe de AAG debe contener un resumen completo por escrito que detalle los aspectos importantes de los acontecimientos adversos correspondientes. Cuando proceda, debe incluirse la información acerca de historias clínicas e informes de autopsia relevantes. La información del seguimiento debe enviarse a MFAR, S.L. en las 24 horas siguientes.

Todos los AA que se sospeche que se relacionan con el tratamiento del estudio deberán seguirse después del momento de la suspensión del tratamiento hasta que el acontecimiento o sus secuelas se hayan resuelto o estabilizado en un nivel aceptable para el Investigador Principal, el Investigador Jefe del Ensayo y/o el Promotor.

9.3. Notificación expeditiva de RAGI por el Promotor

El promotor asumirá la responsabilidad de la comunicación adecuada de los RAGI a las autoridades reguladoras. Se seguirá el procedimiento indicado en la versión mas actualizada del documento "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use", disponible en el portal web de la EMEA.

Todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) se notificarán de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en Europa, a las Autoridades Competentes, a los CEICs, y a los investigadores, en los plazos y forma establecidos en la "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use" y siguiendo las regulaciones locales que apliquen.

9.3.1 Plazos de notificaciones expeditivas de RAGI a autoridades reguladoras

El promotor notificará cualquier caso individual de sospecha de RAGI en el plazo máximo de 15 días naturales a partir de haber tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del sujeto o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en un plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en el que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Esta información deberá incluir una evaluación de la importancia e implicación de los hallazgos, incluyendo experiencia previa relevante con el mismo medicamento o similares.

9.3.2 Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante

El promotor deberá notificar (tan pronto como sea posible y no mas tarde de 15 días) toda aquella información que pudiera modificar la relación riesgo/beneficio del medicamento en investigación, o determinar cambios en su pauta de administración o en la realización del ensayo, por ejemplo:

- Un cambio cualitativo o un aumento en el porcentaje de aparición de las RAG esperadas, que se considere clínicamente importante.
- Las RAGI que ocurran después de la finalización de un ensayo clínico y que sean notificadas por el investigador al promotor.

Nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos, como:

- Acontecimientos adversos graves que pueden estar asociados con los procedimientos del ensayo y puedan modificar la realización de éste.
- Un riesgo significativo para los sujetos como la falta de eficacia de un medicamento en investigación usado para el tratamiento de una enfermedad que amenace la vida.
- Nuevos hallazgos importantes de seguridad procedentes de nuevos estudios animales (como carcinogenicidad).
- Cualquier finalización prematura o parada temporal de un ensayo clínico con el mismo medicamento en investigación por razones de seguridad, realizado en otro país y por el mismo promotor.
- Las RAG relacionadas únicamente con un medicamento no en investigación que se consideren relevantes ya que no están sometidas a las reglas generales de notificación expeditiva de casos individuales de RAGI.

Además, si se obtuviera información adicional que sea relevante se notificará a la mayor brevedad posible.

9.3.3 Notificación a los Investigadores

El Promotor comunicará a los investigadores cualquier información que pueda afectar la seguridad de los sujetos del ensayo, tan pronto como sea posible.

Además, el promotor informará a los investigadores de los aspectos de seguridad que impacten en la realización del ensayo clínico o en el desarrollo del producto, incluyendo la interrupción del programa del desarrollo o las modificaciones al protocolo relacionadas con la seguridad.

Procedimiento de notificación:

1. El investigador debe rellenar el formulario de AAG (o el médico consultor, nombrado en la lista de firmas y en el formulario de registro de responsabilidades, que está a cargo del paciente), señalando el grado, la causalidad y esperabilidad del acontecimiento según lo señalado arriba. En ausencia del investigador responsable, un miembro del equipo del ensayo del centro rellenará el formulario y lo firmará. Posteriormente el investigador responsable debe comprobar el formulario del AAG, realizar los cambios apropiados, firmarlo reenviarlo por fax a MFAR S.L. (tel: 93 434 44 12 – fax: 93 253 11 68, mail: investigacion@mfar.net) lo antes posible. A este informe inicial le seguirá un informe detallado y por escrito si es apropiado.
2. Seguimiento: se debe seguir a los pacientes hasta que la recuperación clínica sea completa y los resultados del laboratorio hayan vuelto a la normalidad o a los valores basales, o hasta que el acontecimiento se haya estabilizado. Se debe continuar con el seguimiento hasta la finalización del tratamiento del protocolo si es necesario. La información de seguimiento se debe registrar en un formulario de AAG adicional, marcando la casilla de seguimiento y enviando por fax a la Secretaría cuando la información esté disponible. Información por escrito adicional y/o copias de los resultados de las pruebas se pueden proporcionar por separado. El paciente sólo se debe identificar por el número de ensayo, fecha de nacimiento e iniciales. El nombre del paciente no se debe usar en ninguna comunicación.
3. MFAR S.L. notificará al comité ético de investigación clínica local (CEIC) y Autonómico sobre el acontecimiento (según procedimientos locales estándar de ensayo clínico) a la AEMPS.

10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

10.1. Variables del estudio

10.1.1. Variable primaria de eficacia

La variable principal de estudio para determinar las diferencias entre los dos grupos de tratamiento será la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Dicha variable se valorará en pacientes con glioblastoma que han recibido ya 6 ciclos de temodal (adyuvancia) sin progresar y que se aleatorizan a continuar con 6 ciclos adicionales de temodal o detener el tratamiento. Desde la fecha de randomización hasta la fecha de la progresión, definida según los criterios RANO. Los pacientes que estén vivos y sin evidencia de progresión en este momento se considerarán como éxitos y los que han progresado o muerto en este momento se considerarán como fracasos al tratamiento. El diagnóstico de progresión debe basarse en los criterios RANO.

Se define la progresión de enfermedad como:

1. empeoramiento radiológico (aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas), es decir, criterio RANO de progresión.
2. empeoramiento significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
3. deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico.
4. aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico.

10.1.2. Variables secundarias

Se determinará y comparará en ambos brazos de tratamiento:

Datos clínicos, biológicos y demográficos: (sexo, edad, tipo cirugía, MMS inicial, IBartel inicial, presencia de clínica neurológica (leve, moderada, importante), Bevacizumab o no en el tratamiento de primera línea, características del tratamiento, tratamientos segunda línea.

Perfil de Seguridad/toxicidad: Tipo, incidencia, severidad, frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento de los acontecimientos adversos recogidos en el CRD de los pacientes participantes. Se estudiará mediante técnicas de estadística descriptiva, como tablas de frecuencias y tablas de contingencias.

Actividad Tumoral: Mediante criterios RANO, Supervivencia Libre de Progresión, tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses y tasas de respuesta en pacientes con enfermedad medible.

Supervivencia Global: Mediana de la supervivencia global. Tiempo desde el inicio del tratamiento a ensayo hasta la fecha de óbitos por cualquier causa. En aquellos pacientes que estén vivos en el último seguimiento, la SG se censurará a la fecha del último seguimiento en que el paciente estaba vivo. La mediana de SG se estimará mediante curvas de Kaplan Meier.

Cambios en el uso de corticoides: Porcentaje de pacientes que han aumentado/disminuido la dosis de glucocorticoides.

Cambios en el estado neurológico: Porcentaje de pacientes libres de deterioro neurológico en ambos brazos (puntuación MMS/Barthel).

Metilación de MGMT: Efectos de la metilación del MGMT sobre los resultados del estudio. Correlación de la información de laboratorio con la información clínica, la respuesta al tratamiento, toxicidad y supervivencia global. Esta correlación se estudiará mediante técnicas de estadística descriptiva, como tablas de frecuencias y tablas de contingencias.

10.2. Evaluación de eficacia

Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en el análisis principal de respuesta: Supervivencia Libre de Progresión a 6 meses que se evaluará según los criterios RANO.

Aquellos pacientes que discontinúen el tratamiento por cualquier causa diferente a la progresión de la enfermedad (toxicidad o deseo del paciente) se deberá realizar RM cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad como práctica asistencial común. Las pruebas de imágenes deberán realizarse utilizando el mismo método en cada ocasión (resonancia magnética).

Supervivencia Libre de Progresión (SLP): Tiempo desde el inicio del tratamiento del ensayo hasta la fecha de la primera progresión de acuerdo a los criterios RANO (Anexo IV de este protocolo), o muerte por cualquier causa. Aquellos pacientes que se encuentren vivos y no hayan progresado en el último seguimiento, fecha de progresión se censurará a la fecha del último seguimiento.

Se define la progresión de enfermedad como:

1. Empeoramiento radiológico (aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas), es decir, criterio RANO de progresión.
2. Empeoramiento significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
3. Deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico.
4. Aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico.

Supervivencia libre de progresión (SLP) a 6 meses como el porcentaje de pacientes que presentan / no presentan progresión de enfermedad a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento del estudio

10.3. Evaluación de la seguridad

Cualquier paciente incluido en el ensayo y que haya sido aleatorizado, habiéndose descartado la progresión previa, o que haya recibido al menos una sola dosis de la medicación a estudio, será evaluable para el análisis de toxicidad.

La seguridad y tolerabilidad de la medicación a estudio se determinará evaluando el tipo, incidencia, severidad, frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento de los acontecimientos adversos reportados, exámenes físicos y pruebas de laboratorio. La toxicidad será clasificada y tabulada mediante el NCI-CTCAE v 4.0.

Deberán registrarse como acontecimiento adverso cualquier signo y/o síntoma relacionado con el tumor existente en la visita basal que empeore (en severidad o en frecuencia) durante el ensayo.

En cada visita de este estudio, todos los acontecimientos adversos deberán ser registrados según el NCI-CTCAE versión 4.0.

10.4. Poblaciones a estudio

Población de seguridad: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.

Población por intención de tratar (población de análisis de eficacia): Grupo de sujetos constituido por todos los sujetos que han sido aleatorizados en el ensayo.

Población por protocolo: Se incluirán todos los pacientes que hayan recibido 1 dosis de tratamiento a estudio, cumplan los criterios de inclusión/exclusión, no hayan progresado al ser aleatorizados y no hayan incurrido en desviaciones mayores del protocolo durante el estudio.

10.5. Tamaño muestral y Análisis estadístico

10.5.1. Tamaño muestral

Se calcula el tamaño de la muestra en base a la hipótesis definida en el objetivo principal de no superioridad en la supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la continuación de 6 a 12 meses de tratamiento entre pacientes metilados y no metilados.

Basándonos en los datos del estudio EORTC-NCIC (Stupp et al, 2005, 2009 ref 3), se espera una probabilidad de PFS de 0.593 en metilados, de 0.285 en no metilados. Se asume un 95% de confianza, un 80% de poder estadístico y se calcula en base a una razón de 1:1.5 al tener más pacientes metilados, esperando como máximo un 10% de pérdidas, la muestra debe ser de 32 pacientes no metilados y 48 metilados (total n=80) en el grupo de tratamiento con TMZ. Para poder responder al objetivo de comparación entre valores a 6 y 12 meses, se establecen la misma muestra en un grupo de pacientes sin tratamiento adicional de 6 ciclos con temozolomida. Esto nos llevaría a tener una muestra de 64 pacientes no metilados y 96 metilados para un total de 160 pacientes incluidos. (n=160).

Teniendo en cuenta que los pacientes con enfermedad residual pueden ser potencialmente beneficiados frente a los que no la tienen, se establece esta variable como factor de randomización, y teniendo en cuenta que se espera un 60% de enfermedad residual en los pacientes metilados y un 40% en no metilados, se establecen 4 grupos de randomización de manera que de los 32 no metilados 13 sean con enfermedad residual y de los 48 metilados 23 sean con enfermedad residual.

10.5.2. Análisis estadístico

El objetivo principal es demostrar que prolongar el tratamiento hasta los 12 ciclos no mejora la supervivencia libre de progresión a los 6 meses en los pacientes incluidos en este estudio, randomizados según el estado de metilación del MGMT y por enfermedad residual o no, a recibir 6 ciclos adicionales de temozolomida. Por lo tanto la fecha principal es de la progresión que puede presentarse en forma de progresión.

Para determinar la eficacia del tratamiento se evaluará la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta y la supervivencia global.

Para estimación de la supervivencia total (y de la supervivencia libre de progresión) se utilizará el método no paramétrico de Kaplan y Meyer. Para la comparación univariada de las curvas de supervivencia según las diferentes variables de potencial efecto pronóstico se usará la prueba de Mantel-Cox (log rank test). Finalmente para realizar un análisis de supervivencia multivariado y tener estimadores del riesgo relativo ajustados a variables potenciales de confusión se utilizarán los modelos de regresión de Cox.

Basándonos en los datos del estudio PIVOTAL, se espera una probabilidad de SLP a 6 meses de 0.593 en metilados, de 0.285 en no metilados. Asumimos el 95% de confianza, el 80% de poder, y utilizando la fórmula de comparación en el método de Kaplan-Maier y log-rank.

En primer lugar, se realizara un estudio descriptivo de las características principales de la serie global de pacientes. Para las variables continuas se calculara la media y la desviación típica y para las variables cualitativas se darán los porcentajes de las categorías correspondientes sin tener en cuenta los valores perdidos. Para realizar el análisis de supervivencia y supervivencia libre de progresión se utilizara el método de Kaplan-Meier y, en caso de comparación de grupos, se utilizara la prueba de log-rank con un CI 95%. Para este tipo de análisis se utilizara el software SPSS v15.0.

Supervivencia Libre de Progresión (SLP): Tiempo desde el inicio del tratamiento del ensayo hasta la fecha de la primera progresión de acuerdo a los criterios RANO (Anexo IV de este protocolo), o muerte por cualquier causa. Aquellos pacientes que se encuentren vivos y no hayan progresado en el último seguimiento, fecha de progresión se censurará a la fecha del último seguimiento.

Se define la progresión de enfermedad como:

1. Empeoramiento radiológico (aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas), es decir, criterio RANO de progresión.
2. Empeoramiento significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
3. Deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico.
4. Aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico.

La Supervivencia Libre de Progresión se determinará por el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Para la comparación univariada de las curvas de supervivencia según las diferentes variables de potencial efecto pronóstico se usará la prueba de Mantel-Cox (log rank test). Finalmente para realizar un análisis de supervivencia multivariado y tener estimadores del riesgo relativo ajustados a variables potenciales de confusión se utilizarán los modelos de regresión de Cox.

La **supervivencia total (ST)** se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La ST de los pacientes vivos en el momento del análisis se censurará en la última fecha de seguimiento. Se estimará la mediana de supervivencia global, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Serán considerados estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Toxicidades: La seguridad y tolerabilidad de la medicación a estudio se determinará evaluando el tipo, incidencia, severidad, frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento de los acontecimientos adversos recogidos en la HC de los pacientes participantes. Se estudiará mediante técnicas de estadística descriptiva, como tablas de frecuencias y tablas de contingencias.

Las variables se representarán por frecuencia y porcentaje, las variables continuas se representarán como medianas y rangos.

Biomarcadores: Se determinará la frecuencia de reordenamiento genético con un intervalo de confianza del 95%. La correlación con los datos de supervivencia se determinarán utilizando el método de Kaplan-Meier.

11. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES

11.1. Comité Ético

El estudio se realizará en conformidad con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18th Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Helsinki, Finlandia.

De acuerdo a las directivas 95/46 del Parlamento Europeo y 2001/20/EC por el cual se establecen los requerimientos para el desarrollo de ensayos clínicos, la información obtenida en el transcurso del ensayo clínico sólo podrá ser utilizada por el Promotor del ensayo clínico para evaluar los resultados en conformidad a la directiva mencionada.

En España además aplica:

El Convenio de Oviedo, del 4 de abril de 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE en Octubre de 1999.

En las normas para la adecuada protección de los datos personales, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal.

Los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, según lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

La Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

11.2. Autoridades

El protocolo del estudio y/o documentos inherentes al mismo, les serán remitidos antes de iniciar el ensayo, según establecen las autoridades nacionales.

11.3. Consentimiento Informado

El paciente deberá firmar 2 consentimientos informados: para el ensayo clínico y para el uso de las muestras biológicas para la revisión patológica centralizada y otro para la participación del paciente en el subestudio traslacional asociado.

El médico habrá de explicar la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico, de una manera comprensible al paciente.

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico y de que se le extraigan muestras biológicas.

El sujeto del estudio otorgará su consentimiento, firmando por duplicado el modelo correspondiente. Para este fin, cada modelo debe llevar la firma del investigador y del paciente. El investigador archivará y conservará una copia del original de cada consentimiento informado firmado por cada paciente.

El investigador no iniciará ninguna investigación correspondiente al ensayo hasta que haya obtenido el consentimiento del paciente.

El formulario de consentimiento informado utilizado en este estudio, y los cambios realizados durante el curso del estudio, deberán ser prospectivamente aprobados por el Comité Ético.

11.4. Confidencialidad

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del ensayo según lo dispuesto en la Directiva del Parlamento Europeo 2001/20/EC, sólo tendrán acceso a los mismos el Promotor del ensayo o personal designado por él, para labores de monitorización/auditoría, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica del correspondiente centro o el que tutela el ensayo y las autoridades sanitarias pertinentes.

En el caso mencionado anteriormente de Monitorizaciones/Auditorías, el investigador deberá facilitar el acceso directo a los documentos fuente y a los datos.

El contenido de los cuadernos de recogida de datos (CRD) así como los documentos generados durante el estudio serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto a los especificados en el apartado anterior.

En España, este ensayo también se llevará a cabo según lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal

11.5. Seguro

Se contratará una póliza de seguro de acuerdo a los requerimientos regulatorios de cada país en donde se lleve a cabo el ensayo.

En España, todos los pacientes de este estudio clínico serán asegurados a través de la Compañía de Seguros HDI Hannover Internacional (España) Seguros y Reaseguros, S.A. con una póliza que cumplirá las condiciones estipuladas por el R.D. 223/2004.

11.6. Finalización del ensayo

El ensayo se considerará cerrado desde el punto de vista normativo después de que los datos sobre las variables primarias y secundarias estén lo suficientemente preparados como para su publicación inicial.

11.7. Finalización prematura del ensayo

Este estudio puede ser interrumpido prematuramente si en opinión del promotor existe una causa razonable suficiente. El investigador recibirá una notificación por escrito en que la parte cesante documenta el motivo de la suspensión del estudio. Las circunstancias que justifican la suspensión del estudio incluyen, pero no se limitan a:

- Determinación de riesgos imprevistos, considerables o inaceptables para los pacientes
- Imposibilidad de incluir un número aceptable de pacientes
- Insuficiente cumplimiento de los requisitos del protocolo
- Planes de modificación, suspensión o discontinuidad del desarrollo del fármaco del estudio.
- En caso de finalización prematura del estudio, todo el material (CRD total o parcialmente cumplimentados y en blanco, fármaco del estudio, etc.) deberá ser devuelto a GEIS.

12. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

12.1. Criterios diagnósticos para la enfermedad en estudio

Los pacientes incluidos en este ensayo deben tener confirmación histológica del diagnóstico de glioblastoma así como el resultado de la metilación del MGMT.

Los bloques de parafina/laminillas del tumor serán recogidos en todos los pacientes para una revisión patológica central (Excepto en aquellos casos en los que el centro se realice la determinación de la metilación).

12.2. Responsabilidades del Investigador según Buenas Prácticas Clínicas

Las responsabilidades de investigador principal en cada Centro participante será:

1. Firmar el proyecto del ensayo.
2. Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.
3. Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
4. Asegurar que los pacientes recibirán atención médica adecuada en caso de acontecimientos adversos, incluyendo valores de laboratorios significativos, relacionados con el ensayo.

5. Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
6. Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
7. Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
8. Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
9. Responsabilizarse de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

12.3. Instrucciones para completar el CRD electrónico

Los datos se registrarán de conformidad con la BPC a través del sistema de documentación electrónica en el centro.

La aplicación está diseñada para funcionar en su totalidad a través de Internet. Todas las etapas del procesamiento, a excepción de la propia introducción y visualización de los datos, se realizan de forma centralizada en un servidor web/de base de datos. En particular, el almacenamiento de datos se realizará únicamente de forma centralizada.

El servidor se encuentra en las instalaciones del Centro de Proceso de Datos de InterHost en Madrid, calle Albasanz, 71.

Para la introducción de los datos e impresión de resultados, el sistema se basa absolutamente en la denominada «interfaz de red», es decir, los formularios de introducción de datos y los informes se visualizan en el ordenador cliente como páginas en HTML (Hyper Text Markup Language, el lenguaje estándar de descripción de páginas en Internet) a través de un explorador web. No es necesario instalar ningún software específico para el usuario para poder utilizar el sistema desde el ordenador del investigador. Existe la posibilidad de acceder directamente a los datos sin procesar mediante una base de datos en ODBC para proceder a un procesamiento adicional de los datos.

El sistema comprueba la corrección de los datos por rangos y realiza comprobaciones de validez y coherencia. Los datos inverosímiles u omitidos pueden corregirse o completarse tras comentarlo con el investigador. Los documentos de corrección quedan almacenados (registro para auditorías).

El sistema dispone de un sistema de claves y contraseñas que restringe el acceso a diferentes áreas de la aplicación dependiendo del rol asignado por el Promotor. Aparte del investigador, sólo podrán completar los CRD-e las personas expresamente autorizadas que hayan recibido formación específica para el estudio.

Todos los datos recogidos en los CRD-e deben poder documentarse en registros de medición o mediante anotaciones en la historia clínica de las pacientes.

12.4. Manuscrito final y Publicaciones

Publicación del ensayo clínico

Figurarán como autores los Investigadores Responsables del estudio y los investigadores que aporten al menos un 3% de los pacientes.

El orden de autores irá estrictamente en función del número de pacientes incluidos por los distintos investigadores. Los coordinadores del ensayo (Dra. Balaña y Dra. M^a Vaz, ocuparan el primer puesto, último puesto o 'corresponding author').

La publicación clínica la llevarán a cabo los responsables del estudio clínico y los investigadores clínicos.

Será responsabilidad del primer autor, de los Investigadores Responsables del estudio y del diseñador del estudio el escribir las publicaciones definitivas.

Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos fuente de las muestras del estudio. Los resultados o conclusiones del estudio se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgado al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada.

Los investigadores participantes no deben publicar ningún dato, sobre los pacientes, que esté directamente relacionado con los objetivos del estudio, hasta que se publique el informe del ensayo.

El ensayo será registrado en la base de datos de acceso público, www.clinicaltrials.gov

Publicación de la investigación traslacional

Los resultados de la investigación traslacional serán publicados en revistas de impacto científico, después de la publicación de los resultados principales del estudio clínico.

El primer autor será el Coordinador del Estudio Traslacional. Todos los centros que hayan contribuido en al menos un 5% del material analizado tendrán derecho a una coautoría en la publicación; los centros que hayan contribuido en un mínimo de un 15% del material analizado tendrán derecho a 2 coautores.

El o los autores serán seleccionados a criterio de cada centro (patólogos, biólogos moleculares, clínicos...). Todos los centros que hayan aportado material para el análisis serán considerados en los agradecimientos.

El ensayo clínico será registrado en "clinicaltrials.gov", y en la base de datos del National Institute of Health of United States of America.

12.5. Monitorización

El estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas telefónicas e inspección periódica de los CRD con la frecuencia suficiente para comprobar lo siguiente:

- Tasa de reclutamiento de pacientes.
- Cumplimiento del protocolo aprobado y enmiendas, si procede.
- Que el investigador ha recibido los documentos y suministros del ensayo necesarios para llevar a cabo el ensayo adecuadamente y en cumplimiento de la normativa legal vigente.
- Que el Investigador y su equipo están adecuadamente informados sobre el ensayo.
- Integridad y corrección de los datos ingresados en el CRD (de acuerdo al plan de monitorización):
- Consentimiento informado (versión, fecha y firma)
- Criterios de elegibilidad
- Pruebas de selección
- AAG y notificaciones de AAG
- Variable principal del ensayo
- Recolección y almacenamiento de las muestras biológicas
- Cumplimentación de CRDs y registro de los acontecimientos adversos.
- Comunicar desviaciones del protocolo de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y requerimientos regulatorios, tomando acciones necesarias para prevenir la recurrencia de las desviaciones detectadas.

Las visitas de monitorización serán realizadas por los monitores del estudio. Se entiende que estos monitores podrán acceder a las historias clínicas de los pacientes después de solicitarlo el investigador. El investigador dedicará el tiempo suficiente a estas visitas y facilitará el acceso a toda la documentación a las personas autorizadas.

12.6. Enmiendas al Protocolo

Los suplementos o cambios del protocolo pueden ser realizados exclusivamente por el Promotor, que debe remitirlos al Comité de ética y a las Autoridades Reguladoras (en España AEMPS) como enmiendas al protocolo.

12.7. Tratamiento de los datos

Todos los datos (personales, clínicos, económicos y procedentes de estudios de material biológico) obtenidos sobre los pacientes se tratarán conforme a la Directiva del Parlamento Europeo 95/46/EC del 24 de Octubre de 1995 sobre la protección de las personas con respecto al procesamiento de datos personales.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, los pacientes podrán ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del ensayo clínico.

El contenido de los CRD así como los documentos generados durante el estudio serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceras partes.

En España, este estudio también será llevado a cabo conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

12.8. Documentación

El investigador/institución deberá mantener los documentos del ensayo de acuerdo con ICH Topic E6 Sección 8, y de conformidad con los requisitos reglamentarios pertinentes.

Los documentos esenciales deben ser archivados de acuerdo con las directrices del BPC o por un período de tiempo mayor, si es requerido por las regulaciones pertinentes.

Los datos originales de las pacientes del estudio (historia clínica) deben almacenarse según el período de archivo aplicable en los centros del estudio, pero no durante un período inferior a 15 años.

13. ESTUDIO TRASLACIONAL

Ver anexo V al protocolo

14. BIBLIOGRAFIA

1. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiotti R, Jaal J et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1532-1542.
2. Fuentes-Raspall R, Vilardell L, Perez-Bueno F, Joly C, Garcia-Gil M, Garcia-Velasco A et al. Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005. *J Neurooncol* 2011; 101: 117-123.
3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466.
4. Malkoun N, Chargari C, Forest F, Fotso MJ, Cartier L, Auberdiac P et al. Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol* 2012; 106: 127-133.
5. Roldan Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2012; 108: 173-177.
6. Groves MD, Jr., Plummer AB. Helping patients make the best decision regarding duration of temozolomide chemotherapy treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18: 421-425.
7. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453-461.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
9. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calucci F et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol* 2008; 10: 361-367.
10. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v190-193.
11. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperriere N et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 2007; 14: 110-117.
12. Malkoun N, Fotso MJ, Cartier L, Forest F, Auberdiac P, Chargari C et al. [Benefit of a prolonged adjuvant treatment with temozolomide for the management of patients with glioblastoma]. *Cancer Radiother* 2011; 15: 202-207.
13. American Society of Clinical Oncology editor. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi M, Jaeckle KA et al. RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Proceedings of the 2011 ASCO Meeting*. June 3-7. Chicago. USA.
14. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 39-51.
15. Holdhoff M, Grossman SA. Controversies in the adjuvant therapy of high-grade gliomas. *Oncologist* 2011; 16: 351-358.
16. Franceschi E, Tosoni A, Brandes A. Adjuvant temozolomide: how long and how much? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 663-665
17. Balaña C, Vaz MA, Lopez D et al. Should we continue temozolomide beyond 6 cycles in the adjuvant treatment of glioblastoma without and evidence of clinical benefit? A cost analysis based on prescribing patterns in Spain. *Clin Transl Oncology*; 2013, (DOI) 10.1007/s12094-013-1068-3

Anexo I. INDICE KARNOFSKY

SITUACIÓN CLÍNICO-FUNCIONAL	PUNTUACIÓN
Normal	100
Capaz de efectuar actividades normales	90
Signos o síntomas menores	80
Se cuida así mismo; incapaz para actividad normal total o para trabajar activamente	70
Requiere asistencia ocasional pero capaz de cuidarse para la mayoría de las necesidades	60
Requiere asistencia y cuidado médico frecuente	50
Afectado; requiere cuidado y asistencia especial	40
Gravemente afectado; indicación de hospitalización; muerte no inminente	30
Moribundo	10
Muerte	0

Anexo II. INDICE DE BARTHEL

**THE
BARTHEL
INDEX**

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

<u>Activity</u>	<u>Score</u>
FEEDING	
0 = unable	
5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet	
10 = independent	_____
BATHING	
0 = dependent	
5 = independent (or in shower)	_____
GROOMING	
0 = needs to help with personal care	
5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	_____
DRESSING	
0 = dependent	
5 = needs help but can do about half unaided	
10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	_____
BOWELS	
0 = incontinent (or needs to be given enemas)	
5 = occasional accident	
10 = continent	_____
BLADDER	
0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone	
5 = occasional accident	
10 = continent	_____
TOILET USE	
0 = dependent	
5 = needs some help, but can do something alone	
10 = independent (on and off, dressing, wiping)	_____
TRANSFERS (BED TO CHAIR AND BACK)	
0 = unable, no sitting balance	
5 = major help (one or two people, physical), can sit	
10 = minor help (verbal or physical)	
15 = independent	_____
MOBILITY (ON LEVEL SURFACES)	
0 = immobile or < 50 yards	
5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards	
10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards	
15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards	_____
STAIRS	
0 = unable	
5 = needs help (verbal, physical, carrying aid)	
10 = independent	_____
TOTAL (0-100): _____	

Provided by the Internet Stroke Center — www.strokecenter.org

The Barthel ADL Index: Guidelines

1. The index should be used as a record of what a patient does, not as a record of what a patient could do.
2. The main aim is to establish degree of independence from any help, physical or verbal, however minor and for whatever reason.
3. The need for supervision renders the patient not independent.
4. A patient's performance should be established using the best available evidence. Asking the patient, friends/relatives and nurses are the usual sources, but direct observation and common sense are also important. However direct testing is not needed.
5. Usually the patient's performance over the preceding 24-48 hours is important, but occasionally longer periods will be relevant.
6. Middle categories imply that the patient supplies over 50 per cent of the effort.
7. Use of aids to be independent is allowed.

References

Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index."
Maryland State Medical Journal 1965;14:56-61. Used with permission.

Loewen SC, Anderson BA. "Predictors of stroke outcome using objective measurement scales."
Stroke. 1990;21:78-81.

Gresham GE, Phillips TF, Labi ML. "ADL status in stroke: relative merits of three standard indexes."
Arch Phys Med Rehabil. 1980;61:355-358.

Collin C, Wade DT, Davies S, Home V. "The Barthel ADL Index: a reliability study."
Int Disability Study.1988;10:61-63.

Copyright Information

The Maryland State Medical Society holds the copyright for the Barthel Index. It may be used freely for non-commercial purposes with the following citation:

Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index."
Maryland State Med Journal 1965;14:56-61. Used with permission.

Permission is required to modify the Barthel Index or to use it for commercial purposes.

Provided by the Internet Stroke Center — www.strokecenter.org

Anexo III. MINIMENTAL TEST. MMS

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION
(MMSE)**

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. H.: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)

a.e.g.(1999)

Anexo IV. CRITERIOS DE RESPUESTA RANO

	RC	RP	EE	PROGRESIÓN
T1-GD	0	≥50% ↓	>50% ↓ <25 %↑	≥ 25 % ↑*
T2/FLAIR	=, ↓	=, ↓	=, ↓	=, ↑*
NUEVAS LESIONES	0	0	0	0. +*
CORTICOESTERIOIDES	0	=, ↓	=, ↓	=, ↑*
CLÍNICA	=, ↑	=, ↑	=, ↑	=, ↓*
	todas	todas	todas	Cualquiera *

RESPUESTA COMPLETA:

- Desaparición de la señal en RMN T1Gd
- Estabilidad o reducción en las imágenes Flair/T2
- Sin lesiones nuevas radiológicas
- Estabilidad o mejoría clínica
- Ausencia de corticoides o dosis mínima estable

RESPUESTA PARCIAL:

- Reducción de la imagen en RMN en un 50% en T1Gd
- Estabilidad o reducción en las imágenes Flair/T2
- Sin lesiones nuevas radiológicas
- Estabilidad o mejoría clínica
- Con esteroides reducidos o estables

PROGRESIÓN: Cualquiera de las siguientes

- Crecimiento en un 25% del tumor en T1Gd RMN
- Aumento significativo de las imágenes Flair/T2*
- Aparición de nuevas lesiones
- Empeoramiento neurológico clínico irreversible, incluso en ausencia de empeoro radiológico.
- Necesidad de aumentar la dexametasona (>2 semanas) para prevenir un deterioro neurológico progresivo.

NOTA: Sólo los criterios de progresión 1,2 Y 3 son aplicables a efectos de inclusión del paciente en el ensayo clínico.

ENFERMEDAD ESTABLE:

- Imagen en T1Gd de aumento inferior al 25% o disminución inferior al 50%
- Estabilidad en la imagen Flair/T2
- Sin lesiones nuevas radiológicas
- Estable clínicamente
- Dosis de cortisona estables (que no han de aumentarse para mantener el deterioro neurológico)

* no atribuible a radioterapia, desmielinización, isquemia, infección, convulsiones, cambios postoperatorios u otros efectos del tratamiento

Anexo V. SUBESTUDIO MOLECULAR ASOCIADO

Los fármacos más utilizados en neurooncología (nitrosoureas, temozolomida, procarbina) deben su efectividad a la lesión cloro-etiladora o metiladora que producen sobre el ADN. La enzima de reparación metilguanina-O6-metiltransferasa (MGMT) repara el ADN a través de la eliminación directa de un grupo alquilo del átomo O⁶ de la guanina en el ADN de las células expuestas a agentes alquilantes³¹⁻³³. En el gen que codifica dicho enzima (MGMT) existen unos islotes dinucleotidos CpG que actúan como promotores de la codificación del gen.³⁴ Si dichos islotes presentan metilación el gen es silenciado y no se produce proteína reparadora con lo que la lesión producida por la quimioterapia en la célula tumoral se convierte en irreversible y la célula entra en apoptosis. La efectividad del tratamiento con dichos fármacos es pues mejor si no hay proteína y por lo tanto si el gen MGMT presenta metilación del promotor.^{35, 36}

La TMZ, en un derivado de segunda generación de la imidazoltetrazinona, es hidrolizada espontáneamente bajo condiciones fisiológicas en el metabolito activo y actúa como un agente metilador de ADN.

Debido a su mecanismo de acción, se sabe que las células que tienen la capacidad de reparar el ADN metilado a ADN no metilado mediante, entre otras enzimas, su riqueza en la enzima O-6-metil-guanina-DNA-metil-transferasa (MGMT), pueden superar la lesión de ADN y por lo tanto no entrar en apoptosis. La enzima es codificada por el gen MGMT. MGMT puede estar metilado en los islotes GpG y no transcribirse correctamente lo que causa una inactividad de la enzima.

Se conocía la importancia de la enzima y su relación con la respuesta a los agentes alquilantes o metilantes en diversos tumores.^{31, 32} En el estudio fase III de la EORTC que proporcionó la indicación de temozolomida en primera línea de tratamiento, se determinó, en los casos en que había muestra tumoral, el estado de metilación de MGMT y se estableció que el estado de metilación era un factor predictivo significativo de respuesta a la TMZ.³⁵ Sin embargo no es útil aún para discriminar a los pacientes y decidir un tratamiento diferente. Durante el proceso de reparación del ADN, la enzima se consume y tiene que ser sintetizada de nuevo. La administración prolongada (en pautas continuas o dosis densas) podría mejorar la actividad antitumoral de la droga.¹²

Por consenso internacional, cualquier estudio que se realice empleando temozolomida debe acompañarse de un estudio del estado de MGMT en la células tumorales.³⁷

Se han descrito otros enzimas de resistencia a TMZ (MSH1/MSH6) que serán estudiadas a posteriori en el Tissue Microarray.

El material histológico en forma de bloque de parafina del material obtenido en la cirugía inicial será enviado al Servicio de Anatomía del HUGTIP, (Dra. Carrato) donde se confirmara la histología y se realizara un estudio molecular basal de MGMT mediante la técnica de MSP (methylation -specific polymeration chain reaction). (Dra Carolina Sanz). Se aceptará el resultado de MGMT realizado en el centro de origen. Los resultados serán reportados en el CRO para la aleatorización centralizada y estratificada y posterior explotación estadística y serán enviados asimismo al centro de origen del paciente. Se reservara tejido para elaborar una matriz de tejido para posterior estudio inmunohistoquímico de IDH1 y proteína de resistencia o sensibilidad a TMZ (MSH6, MSH2), y futuros estudios que puedan surgir a consecuencia de los resultados del ensayo.

En caso de sobrar material se devolverá al centro de origen.

Anexo VI. DECLARACION DE HELSINKI

La nueva actualización de la Declaración de Helsinki se puede encontrar en:

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

Anexo VII. CRITERIOS DE TERMINOLOGÍA COMUN DEL NCI V.4.0 PARA ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La versión 4.0 de los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) se puede encontrar en el siguiente link:

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Anexo VIII. ESQUEMA DEL ENSAYO

Esquema del estudio GEINO 14

