

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** GEINOFOTE / GEINO-12

**CÓDIGO AEMPS:** GEI-FOT-2012-01

**TÍTULO:** Estudio retrospectivo, observacional de recogida de datos del uso de fotemustina en pacientes con glioma de alto grado

**VERSIÓN:** 1.0 del 20/11/2012

**PROMOTOR:**

Grupo Español de Investigación en Neurooncología - GEINO  
C/Velazquez nº 7, 3ª planta  
28001 MADRID.  
e-mail: secretaria@geino.org

**COORDINADOR DEL ESTUDIO:**

Dr. Pedro Pérez Segura  
Hospital Clínico San Carlos  
Oncología Médica  
Calle Profesor Martín Lagos  
28040 Madrid  
email de contacto: secretaria@geino.org

**SECRETARÍA TÉCNICA GEINO:**

Secretari Coloma, 64-68 entlo 5ª  
08024 Barcelona.  
Tel: 93 434 44 12  
Fax: 93 253 11 68  
e-mail: secretaria@geino.org

## **1. Resumen**

### **1.1. Tipo de Solicitud**

Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, de recogida de datos de pacientes con glioma de alto grado tratados con fotemustina.

### **1.2. Identificación del promotor**

Grupo Español de Investigación en Neurooncología - GEINO  
C/Melazquez nº 7, 3ª planta  
28001 MADRID.

#### **Secretaría GEINO**

Secretari Coloma, 64-68 entlo 5ª  
08024 Barcelona.  
Tel: 93.434.44.12  
Fax: 93.253.11.68  
mail: secretaria@geino.es

### **1.3. Título del estudio**

Estudio observacional de recogida de datos del uso de fotemustina en pacientes con glioma de alto grado

### **1.4. Código de protocolo del Promotor: GEINOFOTE (GEINO 12)**

**Código del protocolo AEMPS: GEI-FOT-2012-01**

### **1.5. Investigador coordinador**

Dr. Pedro Pérez Segura  
H. Clínico San Carlos  
Servicio de Oncología  
C/ Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid

### **1.6. Nombre de la Organización responsable de la Monitorización**

Secretaría Técnica GEINO  
C/ Secretario Coloma 64-68, esc B, entlo 5ª  
08024 Barcelona  
Tel: 93.434.44.12  
Fax: 93.253.11.68  
mail: secretaria@geino.es

### **1.7. Objetivo Principal**

Analizar la seguridad del uso de este fármaco en este grupo de pacientes en un entorno puramente asistencial.

### **1.8. Diseño**

Estudio retrospectivo de recogida de datos de pacientes con glioma de alto grado tratados con fotemustina

### **1.9. Enfermedad de estudio**

Pacientes con gliomas de alto grado

### **1.10. Población en estudio y número total de sujetos**

Se recogerán los datos de todos los pacientes con glioma de alto grado tratados con fotemustina en los Hospitales participantes, antes del 30 de Noviembre de 2012. Los datos recogidos en los CRDs, se

incorporarán en una base de datos para la realización de la explotación estadística para el cálculo de la variable principal y secundarias de este estudio.

**1.11. Comités Éticos de Investigación Clínica**

Este protocolo será presentado para evaluación al CEIC Área 7- Clínico San Carlos.

**1.12. Calendario y fecha prevista de finalización**

Inicio de recogida de datos: Enero 2013

Final recogida de datos: Junio 2013

Análisis estadístico final: Septiembre 2013

## 2. Antecedentes y justificación

El estudio en fase III de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 26981/22981 - NCIC-CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) demostró que la primera línea de tratamiento del GBM con RT concomitante a TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 6 semanas más 6 ciclos de TMZ adyuvante 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día en pauta 5/28 días mejoraba la supervivencia a 2 años frente a RT sola desde el 10,4% al 26,5% (Stupp R et al, N Engl J Med 2005; Mirimanoff RO et al, J Clin Oncol 2006).

Sin embargo, no hay evidencia científica concluyente ni consenso general acerca de la mejor aproximación terapéutica a seguir cuando los pacientes progresan o recaen tras el tratamiento estándar de primera línea.

En nuestro país las opciones terapéuticas más habituales en cuanto al tratamiento médico sistémico son: bevacizumab (BEVA) en monoterapia o en combinación con irinotecan (CPT-11), re-exposición a TMZ en pautas de dosis densas (por ejemplo; 50 mg/m<sup>2</sup>/día, 75 mg/m<sup>2</sup>/día en pauta 42/70 días, 75 mg/m<sup>2</sup>/día en pauta 21/28 días, etc.), o nitrosoureas, fundamentalmente FOTEMUSTINA (FTMS).

De los numerosos estudios en fase II publicados sobre el tratamiento del GBM con FTMS en segunda línea tras progresión o recaída después de RT/TMZ y TMZ adyuvante, el que mejores resultados tuvo en cuanto al balance eficacia-seguridad hasta la fecha ha sido el publicado por Addeo R et al, J Neurooncol 2011 (en adelante, esquema Addeo).

Utilizando FTMS según el esquema Addeo en 40 pacientes con GBM se obtuvo un 10/40 (25%) de tasa de respuesta global (2,5% con 1/40 respuesta completa; 22,5% con 9/40 respuestas parciales) para una tasa de control de la enfermedad del 65%. Además se obtuvo una supervivencia libre de progresión a los 6 meses (PFS-6) del 39% y la mediana de supervivencia global (OS) alcanzó los 11,1 meses, una de las supervivencias más altas jamás reportadas en este contexto.

Adicionalmente, el tratamiento fue generalmente bien tolerado, especialmente en términos de incidencia de acontecimientos adversos de tipo hematológico. Los 40 pacientes pudieron completar los 5 ciclos de inducción con solo 1 paciente (2,5%) desarrollando neutropenia grado 3, 2 (5%) trombocitopenia grado 3 y 1 (2,5%) anemia grado 3. Durante la fase de mantenimiento, que iniciaron 29 pacientes (72,5%) pudiendo recibir una mediana de 4 ciclos de mantenimiento, 1 paciente (3,5%) desarrolló neutropenia grado 3 y 2 (7%) trombocitopenia grado 3. Ni en la inducción ni en el mantenimiento se recogió ningún acontecimiento adverso de grado 4 y no hubo ninguna interrupción del tratamiento por toxicidad.

Para poner en valor estos resultados, comentar que en un estudio publicado recientemente sobre el uso de TMZ tras recaída al régimen RT/TMZ y TMZ adyuvante en pauta de dosis intensa 50 mg/m<sup>2</sup>/día hasta 1 año de tratamiento o progresión de la enfermedad, se obtuvo una PFS-6 de 23,9% y una OS de 9,3 meses (IC 95% 8,1 - 10,5 meses) (Perry JR et al, J Clin Oncol 2010). Con respecto al tratamiento con BEVA, recientemente se ha publicado un meta-análisis de publicaciones en las que se utilizó BEVA en GBM recurrente, con una PFS-6 de 45% y una OS de 9,3 meses (Wong ET et al, J Natl Compr Canc Netw 2011).

Adicionalmente al esquema Addeo, FTMS también ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento del GBM en segunda línea tras progresión o recaída después de RT/TMZ y TMZ adyuvante cuando se utilizó según el esquema estándar, el cual es el autorizado por las autoridades sanitarias españolas en la indicación de melanoma metastásico. La dosis del esquema estándar es 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora de duración los días 1, 8 y 15; después un periodo de descanso de entre 4 y 5

semanas, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Con dicho esquema se han reportado los siguientes resultados en términos de eficacia en varias publicaciones de estudios en fase II: PFS-6 20,9% y OS 6,0 meses para una n=43 (Brandes AA et al, Cancer Chemother Pharmacol 2009); PFS-6 51,5% y OS 8,1 meses para una n=50 y un 18% de astrocitomas grado III (Fabrini MG et al, J Neurooncol 2008); y PFS-6 48,1% y OS 9,1 meses para una n=27 (Scocianti S et al, Anti-cancer Drugs 2008).

Finalmente comentar que, en términos de sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, el coste del tratamiento por paciente con FTMS puede resultar menor que el de la mayoría de las alternativas terapéuticas utilizadas habitualmente en GBM tras progresión o recaída.

### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Analizar los datos de actividad y seguridad con el uso de fotemustina en pacientes con gliomas de alto grado en recaída en nuestro país, de manera retrospectiva, dado que es un tratamiento de uso habitual en nuestro entorno pero del cual existen pocos datos de su papel real en la asistencia cotidiana.

### **3. Objetivos generales y específicos**

#### Objetivo Principal:

Analizar el perfil de seguridad del uso de este fármaco en este grupo de pacientes en un entorno puramente asistencial.

#### Objetivos Secundarios:

- Evaluar la Supervivencia libre de enfermedad a los 6 meses (PFS6).
- Evaluar la supervivencia global (OS).
- Evaluar el beneficio clínico del tratamiento mediante la observación de la disminución de la medicación de soporte (corticosteroides, opioides, antiepilépticos).

### **4. Diseño**

#### **4.1. Variables y recogida de datos**

El análisis estadístico hará uso de la base de datos clínicos recogidos en el cuaderno de recogida de datos creado para este estudio, datos detallados en el apartado 8 de este protocolo y obtendrá el resultado final del estudio, que será publicado respetando siempre lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Se recogerán en el CRD las variables clínicas que se detallan a continuación :

- Fecha de nacimiento, sexo, edad, MMT, IB, PS, dosis de dexametasona, déficits neurológicos, anticomiciales.
- RMN: número de lesiones, medidas lesiones
- Fecha de diagnóstico y confirmación anatomopatológica, fecha de cirugía
- Tratamiento de 1ª línea: fecha inicio y fin, tipo de QM y RDT, respuesta a la 1ª línea
- Recaída/progresión: fecha, localización de recaída
- Adyuvancia con Temodal: número de ciclos recibidos
- Tratamiento 2ª línea: fecha inicio y fin, tipo de QM y RDT, respuesta a la 2ª línea
- Recaída/progresión: fecha, localización de recaída

- Tratamiento 3ª línea: fecha inicio y fin, tipo de QM y RDT, respuesta a la 3ª línea
- Recaída/progresión: fecha, localización de recaída
- Tratamiento previos con fotemustina: ¿Número de tratamientos previos con fotemustina, fecha inicio y fin de cada tratamiento?
- Esquema de tratamiento con fotemustina: nº reducciones de dosis, y nº retrasos en el tratamiento
- Aparición de toxicidades durante el tratamiento con fotemustina: trombopenia, neutropenia, elevación transaminasas, émesis, etc.

#### **4.2. Recogida de datos**

Se ha elaborado un Cuaderno de recogida de datos para recoger todos los datos necesarios para realizar la estadística y analizar el objetivo principal del estudio. (Ver Anexo III.)

#### **5. Criterios de Selección**

Se utilizarán los criterios de inclusión y exclusión según práctica clínica habitual de cada centro asistencial donde fueran incluidos pacientes. Los criterios a seguir son muy amplios ya que se quiere observar el uso de fotemustina real en una población no seleccionada.

También se tendrán en cuenta los criterios de inclusión y exclusión habituales utilizados en los ensayos clínicos en fase II de FTMS anteriormente referenciados.

Detallamos a continuación los criterios de inclusión generales que los pacientes registrados deben presentar:

##### Criterios de inclusión generales:

- 1.- Paciente mayor de 18 años
- 2.- Firma de CI para el uso asistencial de quimioterapia
- 3.- Utilización de fotemustina en recaída o progresión de glioma de alto grado, independientemente del esquema utilizado (en monoterapia o en combinación) o de la línea en la que se haya incluido (2ª, 3ª,...)
- 4.- Pueden haber recibido anti-angiogénicos previamente.

##### Tratamiento que deben haber recibido los pacientes para el GEINOFOTE:

Se recogerán los datos de los pacientes con glioma de alto grado tratados con fotemustina que sigan alguno de los esquemas detallados a continuación:

#### **A. FOTEMUSTINA: ESQUEMA ESTÁNDAR**

Fase de inducción: FTMS 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora de duración los días 1, 8, 15 (3 ciclos).

Periodo de reposo: 4-5 semanas.

Fase de mantenimiento: FTMS 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora de duración cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

## **B. FOTEMUSTINA: ESQUEMA ADDEO**

Fase de inducción: FTMS 80 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora de duración los días 1, 15, 30, 45 y 60 (5 ciclos).

Periodo de reposo: 4 semanas.

Fase de mantenimiento: FTMS 80 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora de duración cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Con este esquema, se alcanza una densidad de dosis de 400 mg/m<sup>2</sup> a lo largo de un intervalo temporal de 60 días. Esta densidad de dosis es la misma (400 mg/m<sup>2</sup>) que se alcanzaría en el mismo intervalo temporal utilizando el esquema estándar de FTMS.

### **6. Aspectos éticos**

Este estudio será llevado a cabo respetando estrictamente la Declaración de Helsinki (Anexo I), revisada en Seul 2008, y la Legislación vigente en el Estado Español (RD 223/2004 y la Ley 14/2007 de investigación biomédica) así como lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Comité Ético de Investigación Clínica:

Esta memoria científica será presentada para evaluación al CEIC H. Clínico San Carlos.

Consentimiento Informado:

Se adjunta modelo de consentimiento informado (anexo II) que cumple lo especificado en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Confidencialidad

Los investigadores y el promotor garantizan la confidencialidad de los datos de los sujetos de acuerdo con lo establecido con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal

### **7. Consideraciones prácticas**

El estudio se desarrollará mediante la cumplimentación, por parte del equipo de investigación, de un cuestionario que recoge toda la información necesaria que esté consignada en la historia clínica del paciente, la información facilitada por el paciente (ojo con esto, si es retrospectivo, no debiera significar nuevas visitas a los pacientes...) y el investigador.

Calendario

Inicio de recogida de datos: Enero 2013

Final recogida de datos: Junio 2013

Análisis estadístico final: Septiembre 2013

## 8. Consideraciones estadísticas

Estamos ante un estudio post-autorización (EPA) retrospectivo que realizará una descriptiva de la información clínica de los pacientes registrados. La hipótesis de este estudio obedece a una cuestión conceptual y no a un desarrollo estadístico con cálculo de muestra, en otras palabras, este estudio no plantea una hipótesis numérica a contrastar, es un estudio observacional descriptivo. Se recogerán los datos de todos los pacientes con glioma de alto grado tratados con fotemustina en los hospitales participantes antes del 30 de Noviembre de 2012. Los datos recogidos en los CRDs, se incorporarán en una base de datos para la realización de la explotación estadística para el cálculo de la variable principal y secundarias de este estudio.

### Variable principal:

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, exploraciones físicas y pruebas de laboratorio. La toxicidad será clasificada y tabulada mediante el NCI-CTCAE v 4.0

### Variabes secundarias:

- La supervivencia libre de progresión (SLP) se define como el porcentaje de pacientes que ha progresado/no progresado tras 6 meses de tratamiento. La progresión vendrá definida según los criterios RANO basada en:
  - empeoro radiológico ( aumento del área de captación de contraste o aparición de lesiones nuevas, es decir, criterio RANO de progresión
  - empeoro significativo en FLAIR junto con deterioro neurológico irreversible
  - deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoro radiológico
  - aumento continuado de dexametasona inferior a 2 semanas, para prevenir el deterioro neurológico.
- La supervivencia global (SG) se define como el tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con fotemustina hasta la muerte por cualquier causa. La SG de los paciente vivos en el momento del análisis se censurará en la última fecha de seguimiento.
- La evaluación del beneficio clínico del tratamiento se realizará mediante la observación de la disminución de la medicación de soporte (corticosteroides, opioides, antiepilépticos)

## 9. Condiciones de publicación

Se publicarán los resultados de este estudio tanto los resultados sean positivos como negativos en medios de divulgación científica reconocidos. El promotor y los investigadores se comprometen totalmente a publicar los resultados del estudio. Todas las publicaciones (por ejemplo, manuscritos, resúmenes, presentaciones orales/con diapositivas, capítulos de libros) basadas en este estudio deben presentarse al promotor para su revisión antes de la publicación.

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

El orden de autores irá estrictamente en función del número de pacientes registrados por los distintos investigadores.

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



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

## 10. Bibliografía

- Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, Vincenzi B, Carraturo M, Faiola V, Genovese M, Cennamo G, Del Prete S. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011 May;102(3):417-24. Epub 2010 Aug 10.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, Amistà P, Gardiman M, Labianca R, Bianchini C, Ermani M, Reni M. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastomas after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Sep;64(4):769-75. Epub 2009 Jan 24.
- Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, Cionini L. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2009 Mar;92(1):79-86. Epub 2008 Nov 19.
- Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al: Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24:2563-2569, 2006
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2051-7. Epub 2010 Mar 22.
- Scoccianti S, Detti B, Sardaro A, Iannalfi A, Meattini I, Leonulli BG, Borghesi S, Martinelli F, Bordi L, Ammannati F, Biti G. Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience. *Anticancer Drugs.* 2008 Jul;19(6):613-20.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomida for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
- Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011 Apr;9(4):403-7.

## **11. Anexos**

**Anexo I: Declaración de Helsinki**

**Anexo II: Hoja de información al paciente y Consentimiento informado**

**Anexo III: Hoja de recogida de datos**

**Anexo IV: Criterios RANO**

## Anexo I. Declaración de Helsinki

enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

### INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.
2. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
3. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
4. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
6. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
7. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
8. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
9. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
10. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
11. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o

internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

#### PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

12. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

13. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

14. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

15. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

16. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

17. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

18. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

19. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

20. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

21. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si

observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

22. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

23. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

25. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

26. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación

de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

32. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

34. El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

35. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

36. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

37. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

38. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

22.10.2008

## **Anexo II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se adjunta en documento aparte.

### **Anexo III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Se adjunta en documento aparte.



## 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, + *
CORTICOSTEROIDES	0	=, ↓	=, ↓	=, ↑ *
CLÍNICA	=, ↑	=, ↑	=, ↑	=, ↓ *
	<b>Todas</b>	<b>Todas</b>	<b>Todas</b>	<b>Cualquiera</b>

### 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