

“Ensayo clínico Fase II para evaluar la actividad del régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida en carcinomatosis leptomeníngea en tumores sólidos de mama, de pulmón de célula no pequeña y melanoma”

Estudio Carcinomatosis Leptomeníngea

Investigador:	Multicéntrico
Institución:	Multicéntrico
Promotor:	Grupo GENOM. Secretaría Técnica EXPERIOR
Monitorización:	Chiltern International, Spain Euronova 3. Ronda de Poniente 10- 2º 28760 Tres Cantos-Madrid, Spain Tfno:+ 34 91 806 28 41 Fax: + 34 91 804 23 27
Fecha:	7 de Septiembre de 2005

Declaración de Confidencialidad

Este documento contiene información confidencial que no debe revelarse a ninguna persona distinta del personal del estudio y los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica. Esta información no puede ser utilizada para ninguna finalidad distinta de la evaluación o realización de la investigación clínica sin el consentimiento previo por escrito del investigador coordinador.

Aceptación del investigador

He leído el protocolo adjunto titulado "**Ensayo clínico Fase II para evaluar el régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida en carcinomatosis leptomeníngea en tumores sólidos de mama de pulmón de célula no pequeña y melanoma**" con fecha de 7 de Septiembre de 2005 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo.

Acepto cumplir la Guía Tripartita de la Conferencia Internacional de Harmonización sobre Buena Práctica Clínica.

Acepto garantizar que la información confidencial contenida en este documento no se utilizará para ningún fin que no sea la evaluación y la realización de la investigación clínica sin el consentimiento previo del investigador coordinador.

Firma

Investigador Principal

Fecha (DD Mes AAAA)

1. RESUMEN

Título	<i>Ensayo clínico Fase II para evaluar el régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida en carcinomatosis leptomeníngea en tumores sólidos de mama de pulmón de célula no pequeña y melanoma</i> Código del protocolo: P04659 Investigador coordinador: Dr. Pedro Pérez Segura. Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid Fase del ensayo: Fase II
Indicación	Pacientes con carcinomatosis Leptomeníngea por tumor sólido de pulmón de células no pequeñas, de mama o melanoma, diagnosticado histológicamente, en pacientes que no han recibido previamente tratamiento para el carcinoma

	leptomeníngeo.
Objetivo principal	Determinar si la alternancia semanal en la administración oral de Temozolomida 100 mg/m ² proporciona una buena tasa de respuesta en el tratamiento de la carcinomatosis leptomeníngea con una toxicidad aceptable
Objetivo(s) secundario(s)	Determinar el tiempo de supervivencia sin progresión del carcinoma, con una menor toxicidad y mejoría de la calidad de vida del paciente. (cuestionario SF-36) Estudiar el valor predictivo de respuesta a la temozolomida a través de la determinación del gen MGMT
Diseño del estudio	Ensayo clínico fase II, multicéntrico, prospectivo, abierto, no aleatorizado, no controlado, para evaluar la eficacia de Temozolomida (TMZ), en el régimen de alternancia semanal en la administración del medicamento en el tratamiento del carcinoma leptomeníngeo cuyo tumor primario sea de pulmón de célula no pequeña, mama o melanoma.
Variable principal	<u>Variable principal:</u> <ul style="list-style-type: none">• Tasa de respuesta y tiempo de progresión
Variabes secundarias	<ul style="list-style-type: none">• supervivencia global• supervivencia libre de enfermedad• toxicidad• calidad de vida.
Tamaño de la muestra	El tamaño muestral para el estudio fue calculado partiendo de una tasa de respuesta esperada del 25% y una mínima del 10% con un error alfa (α) y un error beta (β) del 0,1. Usando el diseño óptimo de dos fases de Simon y asumiendo un 10% de pérdida de pacientes, el tamaño muestral estimado es de 55 pacientes, de los cuales 23 serán incluidos en la primera fase.
Resumen de los criterios de elegibilidad de los sujetos	<u>Criterios de Inclusión:</u> <ol style="list-style-type: none">1. Paciente con al menos 18 años de edad2. Confirmación histológica de cáncer de mama o cáncer de pulmón de célula no pequeña o melanoma3. KPS \geq 60 (Karnofsky Score)4. Paciente con esperanza de vida de al menos 12 semanas5. Pacientes con diagnóstico de la Carcinomatosis Leptomeníngea basado en la sospecha clínica de Carcinomatosis leptomeníngea y además :<ul style="list-style-type: none">o Citología positiva en el líquido cerebro-espinalo Ausencia de citología positiva y con características de la enfermedad encontradas en la RMN, y anomalías en el líquido cerebro-espinal como:

	<ul style="list-style-type: none">o proteina > 0,5 g/l, oo Lactato deshidrogenasa(LDH) > 26 U/l ,oo Glucosa < 2,5 mmol/l oo Recuento celular > 5/mm³ <ol style="list-style-type: none">6. Ausencia de metástasis de cerebro tratada o sin tratar7. Ausencia de infección por el VIH conocida.8. Los pacientes deberán seguir un método de anticoncepción eficaz durante todo el tratamiento.9. Tener una suficiente función hematológica y bioquímica:<ul style="list-style-type: none">• neutrófilos ≥ 1500/mm³• plaquetas ≥ 100000/mm³• Hgb ≥ 8 g/dl• creatinina y bilirrubina sérica < 1,5 veces el límite superior comprendido dentro de los valores normales• GTP/GOT ≤ 3 veces el límite superior dentro de los valores normales10. Deberá obtenerse y documentarse, el Consentimiento Informado por escrito antes de la inclusión en el estudio. <p><u>Criterios de Exclusión:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Presencia de proceso infeccioso activo2. Imposibilidad de consumir el medicamento en estudio, bien por émesis o por problemas neurológicos3. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia4. Cualquier otra condición o terapia que, a criterio del investigador, o por indicación del prospecto pueda suponer algún riesgo para el paciente o interferir con los objetivos del estudio5. Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico o con un fármaco experimental al mismo tiempo que en este protocolo.
Posología y formulación de la medicación	<p><i>Medicación del estudio:</i></p> <p>Temozolomida (Temodal ®) Dosis 100 mg/m², durante 7 días, cada 15 días hasta progresión neurológica o <u>toxicidad inaceptable</u></p> <p>Forma farmacéutica: cápsulas</p> <p>Grupo terapéutico: L01 Agentes alquilantes</p>
Forma de administración	Administración oral
Calendario del estudio	Fecha prevista de inicio del reclutamiento: 15/12/05 Fecha prevista del final del reclutamiento: 15/12/06 Fecha prevista de fin del estudio: 15/06/07
Promotor	Grupo GENOM. Secretaría Técnica EXPERIOR

2. ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ÍNDICE	6
3. INFORMACIÓN GENERAL.....	9
3.1. Identificación del ensayo.....	9
3.2. Tipo de ensayo clínico.....	9
3.3. Descripción de los productos en estudio.....	9
3.4. Datos relativos al promotor.....	9
3.5. Identificación del monitor.....	9
3.6. Datos de los investigadores del ensayo.....	9
3.7. Centros en los que se realizará el ensayo.....	9
3.8. Duración estimada del ensayo.....	9
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	10
4.1. Introducción. Diagnóstico y tratamiento del CARCINOMA LEPTOMENÍNCEO.....	10
4.2. Signos y síntomas clínicos de la enfermedad	10
4.3. Hipótesis-Diagnósticos y Diferentes Tratamientos.....	10
4.4. Tratamiento de los pacientes con Temozolomida	11
5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	17
5.1. Principal.....	17
5.2. Secundarios.....	17
6. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO.....	18
6.1. Fase de desarrollo.....	18
6.3. Diseño general y esquema del estudio.....	18
6.4. Procedimientos de selección y asignación del tratamiento.....	18
6.6. Técnicas de enmascaramiento.....	19
6.7. Tipo de control.....	19
7. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	20
7.1. Criterios de selección de los pacientes.....	20
7.1.1. Criterios de inclusión	20
7.1.2. Criterios de exclusión.....	20
7.2. Número de sujetos previstos.....	21
7.3. Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas.....	21
7.4. Duración aproximada del periodo de reclutamiento.....	21
8. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	22
8.1. Dosis, intervalo, vía y forma de administración.....	22
8.2. Normas para la contabilidad y manejo de la medicación del estudio.....	22
8.3. Criterios para la modificación o interrupción del tratamiento.....	22
8.4. Tratamiento concomitante.....	23

8.4.1. Medicación antiemética.....	23
8.4.2. Profilaxis de pneumocistis carinii.....	23
8.5. Especificación de medicación rescate.....	23
8.6. Variables del estudio.....	24
8.6.1. Variable principal.....	24
8.6.2. Variables secundarias.....	24
8.7. Desarrollo del estudio.....	24
8.7.1. Evaluaciones pre-tratamiento.....	24
8.7.2. Periodo de tratamiento y seguimiento.....	25
8.7.3. Evaluación de respuesta.....	26
8.8. Retirada y Sustitución de sujetos.....	28
8.8.1. Retirada de sujetos.....	28
8.8.2. Sustitución de sujetos.....	28
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	29
9.1. Especificación de la información sobre acontecimientos adversos.....	29
9.1.1. Valoración y notificación de acontecimientos adversos.....	29
9.1.2. Valoración de la gravedad de los acontecimientos adversos y de su relación con el tratamiento.....	29
9.2. Seguimiento de los acontecimientos adversos.....	30
9.3. Notificación de la muerte de un paciente.....	31
9.4. Notificación de embarazos.....	31
9.5. Hospitalizaciones o intervenciones programadas.....	32
9.6. Notificación de sobredosis.....	32
9.7. Notificación de cáncer.....	32
9.8. Comunicación de acontecimientos adversos a las Autoridades Sanitarias.....	32
9.9. Formulario de comunicación de AAs.....	33
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
10.1. Consideraciones generales	34
10.2. Consentimiento informado por escrito.....	34
10.3. Confidencialidad de los datos.....	34
10.4. Seguro del ensayo.....	35
10.5. Sometimiento a un Comité Ético de Investigación Clínica.....	35
11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	36
11.1. Responsabilidades de las partes participantes en el estudio.....	36
11.1.1. Investigador.....	36
11.1.2. Promotor.....	36
11.1.3. CRO.....	37
11.1.4. Monitor.....	37
11.2. Enmiendas o cambios al protocolo. Violaciones de protocolo.....	38
11.3. Monitorización.....	38

11.4. Gestión de los datos.....	38
11.5. Archivo de los registros y documentación del estudio.....	38
11.6. Control y Garantía de Calidad.....	39
11.7. Cancelación del estudio.....	40
11.8. Detalles económicos.....	40
11.9. Condiciones de Publicación.....	40
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
12.1. Consideraciones estadísticas.....	41
12.2. Características basales y demográficas.....	41
12.3. Poblaciones que se incluirán en el análisis	41
12.4. Métodos estadísticos y análisis previstos.....	41
12.5. Responsable del análisis estadístico.....	41
13. ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	54

3. INFORMACIÓN GENERAL

3.1. Identificación del ensayo

Título: Ensayo Clínico Fase II para evaluar el régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida 100mg/m² en carcinomatosis leptomenígea en tumores sólidos de mama, cáncer de pulmón de célula no pequeña y melanoma

Código del protocolo: P04659

3.2. Tipo de ensayo clínico

Ensayo clínico en Fase II, piloto, con una especialidad farmacéutica registrada, en una nueva dosis y pauta terapéutica.

3.3. Descripción de los productos en estudio

La temozolomida (Temodal®) es un triazeno. Se presenta en cápsulas de 5, 20, 100 y 250 mg de temozolomida.

3.4. Datos relativos al promotor

Grupo GENOM.
Secretaría Técnica EXPERIOR

3.5. Identificación del monitor

Chiltern International Spain
Centro Empresarial Euronova 3. Ronda de Poniente 10- 2º
28760 Tres Cantos-Madrid, Spain
Tfno:+ 34 91 806 28 41
Fax: + 34 91 804 23 27

3.6. Datos de los investigadores del ensayo

- Por determinar

3.7. Centros en los que se realizará el ensayo

Se prevé la participación en este ensayo aproximadamente 10 centros de todo el territorio nacional.

3.8. Duración estimada del ensayo

Los sujetos permanecerán en el estudio durante aproximadamente 24 semanas, Se prevé un periodo de reclutamiento de 12 meses.

La duración total del estudio se estima en 18 meses desde el inicio del reclutamiento hasta el final del estudio para el último sujeto.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

4.1. Introducción. Diagnóstico y tratamiento del CARCINOMA LEPTOMENÍNCEO

El carcinoma leptomeníngeo representa un tumor metastásico.

Sabemos que este tipo de cáncer secundario se desarrolla aprox. en un 5% de los pacientes diagnosticados de cáncer. En un 2% de los pacientes diagnosticados no se conoce la localización del tumor primario, dentro de las localizaciones conocidas del cáncer primario las más frecuentes, para individuos adultos, son: cáncer primario de mama, de pulmón de células pequeñas y en melanomas.

Las células tumorales propagándose mediante corriente sanguínea, directamente desde lesiones ya preexistentes o diseminándose mediante el líquido cerebro espinal, llegan a la meninge.

4.2. Signos y síntomas clínicos de la enfermedad

Los signos iniciales que se presentan pueden variar de unos pacientes a otros. En la mitad de los pacientes simultáneamente aparecen signos y síntomas neurológicos, sin embargo, en otros aparentemente aparecerá un solo síntoma y tras un cuidadoso examen se descubren numerosas anomalías neurológicas.

Los síntomas que se presentan de manera más común son: dolor de cabeza (50% de los pacientes, durante el dolor aparecen episodios de vómitos y náuseas), fatiga, trastornos sensoriales, en una tercera parte de los pacientes, se han descrito casos con síndrome de "Strokelike", y ocasionalmente encefalopatías.

Los signos clínicos más frecuentes, son alteraciones mentales también en un 25% de los casos, síndrome de cola de caballo, en un 20% de los pacientes, y poliradiculopatías en un 15%, de los casos registrados.

4.3. Hipótesis-Diagnósticos y Diferentes Tratamientos

El diagnóstico de este tipo de cáncer ha mejorado en los últimos años, Dentro de las técnicas de diagnóstico indicadas hasta el momento están por un lado la citología del Líquido cerebro espinal. La precisión en una punción lumbar para la extracción del líquido es únicamente de un 50-60%, y un 90% después de 3 punciones, por lo tanto asociada a la citología se utiliza como técnica de diagnóstico la RMN. Actualmente la sensibilidad de las técnicas de imagen tanto en RMN como CT scan han mejorado notablemente, detectan hasta un 50% de casos de falsos negativos de citologías. Si existe un diagnóstico temprano del carcinoma podremos administrar rápidamente el tratamiento indicado.

Recientes estudios han demostrado la gran sensibilidad de la técnica del RMN, situándose en este momento en un 70-90% de sensibilidad en la detección de la carcinomatosis leptomeníngea.

Es importante recordar que la citología del líquido cerebro-espinal detecta algunos casos no vistos mediante RMN, y viceversa, de modo que ambas técnicas son complementarias para el diagnóstico de la carcinomatosis leptomeníngea.

Un diagnóstico prematuro puede determinar el tiempo de supervivencia, desde el momento del diagnóstico, si no se trata al paciente se estima una supervivencia de 4 a 6 semanas.

Existe controversia en relación a la aplicación del tratamiento más adecuado en pacientes con LC, puesto que los cambios de tratamiento en las últimas décadas han provocado una tasa de respuesta muy pobre.

Junto con la elección de un determinado tratamiento debemos tener en cuenta su vía de administración. La administración estándar de la quimioterapia sería intratecal, sin embargo

para este tipo de tumores con trastornos neurológicos no sería la vía de administración más apropiada. (Orlando. L) en su estudio acerca del manejo de la vía de administración intratecal en pacientes con cáncer de mama y metástasis meníngea, sigue una pauta semanal alternante. El quimioterápico administrado fue metotrexato y en las conclusiones se ve que falla la vía de administración, por no disminuir los síntomas clínicos, por lo que insta al estudio tanto de nuevos tratamientos como de nuevas vías de administración para este tipo de tumores.

(Boogerd.W), estudió la vía de administración más adecuada para el mismo tratamiento quimioterápico en pacientes con carcinomatosis leptomeníngea inducido por cáncer de mama, en este estudio había dos ramas, ambas tratadas con el fármaco indicado para este tipo de tumor, las dos ramas se sometieron también a radioterapia, y difería de una rama a otra, la vía de administración IT y no IT, concluyendo que tras un análisis por intención de tratar se vio una mejoría o estabilización neurológica del 59% de los pacientes con administración IT y un 67% de los pacientes con administración no-IT, el tiempo medio de supervivencia de la rama con administración IT fue de 18,3 semanas, sin embargo, de la rama no-IT fue de 30,3 semanas. Las complicaciones neurológicas a lo largo del estudio fueron en el grupo de pacientes con administración IT 47%, vs 6% en el grupo de administración no-IT. En sus conclusiones deduce que el tratamiento quimioterápico administrado por vía IT, en pacientes con carcinomatosis leptomeníngea inducido por cáncer de mama, no tiene beneficios para el paciente, en cuanto a: tiempo de supervivencia, mejoría en la respuesta neurológica.

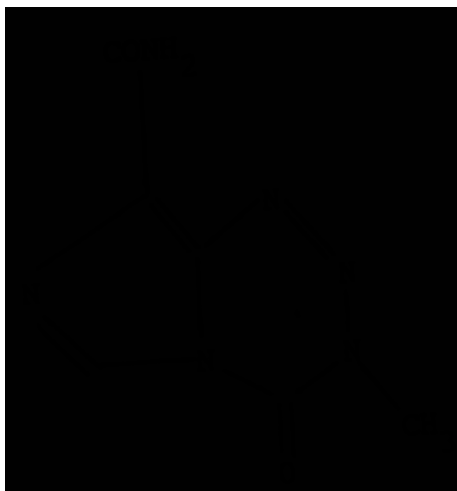
También concluye en que la administración por vía IT, aumenta el riesgo de neurotoxicidad para los pacientes.

4.4. Tratamiento de los pacientes con Temozolomida

La temozolomida es un compuesto de administración por vía oral, un derivado de la imidazotetrazina que presenta acción antitumoral de amplio espectro frente a tumores murinos. La temozolomida es un agente alquilante citotóxico cuyo metabolito activo es la triazina lineal monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe principalmente a la alquilación en la posición O6 de la guanina, produciéndose también alquilación en las posiciones N7 y N3. La temozolomida no requiere activación metabólica, ya que sufre una degradación química espontánea a MTIC a pH fisiológico.

El nombre químico de la temozolomida es: 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-8-carboxamida. (el nombre anterior era: 8 carbamoil-3-metilimidazo-[5,1-d] 1,2,3,5-tetrazin-4-(3H)-ona)

La estructura química de la temozolomida es la siguiente:



Biología y farmacología básicas

La temozolomida tiene un amplio espectro de acción en tumores murinos que depende de la pauta posológica, mostrando una mayor actividad cuando se administra diariamente durante 5 días consecutivos. Con una pauta de 5 días de administración intraparenteral u oral, la temozolomida produjo un significativo aumento del tiempo de supervivencia en ratones portadores de leucemia o linfoma, en comparación con animales de control no tratados.

Estudios farmacocinéticos preclínicos

La farmacocinética de la temozolomida ha sido evaluada en varios estudios realizados por el Instituto de Investigación de Schering-Plough (SPRI, ing.: Schering Plough Research Institute) con ratas macho y hembra o perros macho y hembra a los que se les administraron dosis únicas, intravenosas y/u orales. También se valoró el grado de penetración de la temozolomida en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la rata tras la administración intravenosa y oral del compuesto, y se monitorizaron sus concentraciones plasmáticas en estudios a ciclo único y a tres y seis ciclos en ratas y perros para evaluar la exposición de estas especies a dosis tóxicas de temozolomida.

En un estudio farmacocinético a dosis únicas, se administraron 200 mg/m² de temozolomida a ratas macho y hembra en ayunas por vía intravenosa u oral. Se recogió sangre, orina y tejidos cerebrales durante las 48 horas siguientes a la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta basada en la relación oral/intravenosa del área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo de 0 a infinito [AUC(I)] de temozolomida era del 96% al 100%. La temozolomida fue rápidamente eliminada del plasma, siendo su semivida terminal plasmática de aproximadamente 1,2 horas tras la administración i.v. u oral. La temozolomida penetró rápidamente en el cerebro y su grado de penetración osciló entre el 35 y el 39%, según la relación cerebro - plasma del AUC(I). No se observaron diferencias en función del sexo en los parámetros farmacocinéticos plasmáticos o cerebrales. Con perros se obtuvieron resultados similares.

En estudios de toxicidad a uno y tres ciclos en ratas y perros, se administraron dosis orales de temozolomida una vez al día durante 5 días consecutivos en cada uno de los ciclos. En los estudios a ciclo único se evaluaban las concentraciones plasmáticas de temozolomida en los días 1 y 5 del ciclo; en los estudios a tres ciclos, en los días 1 y 5 de cada ciclo; y en los estudios a seis ciclos en los días 1, 3 y 6. En cada uno de los estudios con ratas o perros, las concentraciones plasmáticas de temozolomida en los días 1 y 5 de cada ciclo estaban en relación con las dosis y eran independientes del sexo con todas las dosis empleadas en estos estudios de toxicidad. En los estudios a tres y seis ciclos, las concentraciones plasmáticas de temozolomida eran similares en los tres ciclos evaluados. La administración de varias dosis no produjo acumulación de temozolomida en ratas ni en perros.

Farmacocinética de la temozolomida

Se han realizado seis estudios de fase I en los que se evaluó la farmacocinética y la farmacodinámica de la temozolomida. Participaron en estos estudios 85 pacientes adultos y 27 pacientes infantiles (19 de los 27 disponían de datos farmacocinéticos evaluables). También se obtuvieron datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de 237 pacientes incluidos en estudios en fase II de glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico (ver Tabla 1).

Tabla 1 Estudios de farmacología clínica de temozolomida en cápsulas

Nº de estudio y fase	Tipo de estudio	Dosis	Nº de sujetos (M/F)	Intervalo de edades (años)
I93-114/ fase I	Dosis escalonadas, DMT, FC, abierto (Anexo A, Efecto del alimento)	100, 150, 200, 250 mg/m ² /día x 5 días/ciclo	30 (20/10)	25-71
C95-006/ fase I	14C-AME, abierto	2 x 100 mg (70 µCi)	6 (6/0)	32-77
C93-169/ fase I	Dosis escalonadas, DMT, FC, abierto	500, 750, 1000 mg/m ² /ciclo	11 (6/5)	33-73
C94-022/ fase I	Dosis escalonadas, DMT, FC	100, 150, 200 mg/m ² /día x 5 días/ciclo	24 (13/11)	32-78
I93-125/ fase I	Dosis escalonadas, DMT, FC, abierto, grupos paralelos, niños	100, 160, 200, 240 mg/m ² /día x 5 días/ciclo	27 (12/15)	3-17
I95-007/ fase I	Cruzado de dos vías, interacción con ranitidina	200 mg/m ² /día x 5 días/ciclo	15 (8/7)	18-72
96346281 fase I/II	FC poblacional, FD	100-1000 mg/m ² /día	302a	19-78

a: con pacientes tratados con temozolomida en estudios de fase II.

DMT=dosis máxima tolerada; FC=farmacocinética; FD=farmacodinámica.

La farmacocinética a dosis únicas de la temozolomida ha sido determinada en adultos para el intervalo de administración de 100 mg/m² a 1000 mg/m². La farmacocinética a dosis múltiples ha sido determinada para el intervalo de administración de 100 a 250 mg/m²/día. Las concentraciones plasmáticas y la exposición (C_{max} y AUC) son proporcionales a la dosis y reproducibles en gran medida. La semivida, el aclaramiento y el volumen de distribución son independientes de la dosis. Los extremadamente bajos coeficientes de variación del AUC, la semivida, el aclaramiento y el volumen de distribución son compatibles con un compuesto que se absorbe y distribuye de manera uniforme y reproducible y cuya degradación es independiente de los procesos metabólicos. No se observa acumulación en el plasma tras la administración de varias dosis. Estos datos concuerdan con los publicados de forma independiente (Newlands, 1992).

Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de temozolomida en cápsulas en el día 5

Nº de estudio	I93-114	C94-022	I93-114	C94-022	I93-114	C94-022	I93-114
Dosis	100 mg/m ²	100 mg/m ²	150 mg/m ²	150 mg/m ²	200 mg/m ²	200 mg/m ²	250 mg/m ²
N	3	6	3	12	6	6	3
Cmax (µg/ml)	6,92 (30)	6,43 (34)	5,71 (27)	9,95 (30)	13,0 (39)	15,93 (26)	12,2 (15)
Tmax (h)	0,39 (25)	1,00 (55)	1,17 (25)	0,64 (54)	1,25 (55)	0,53 (47)	1,33 (78)
AUC(0-24) (µg·h/ml)	16,7 (9)	16,95 (15)	16,8 (13)	24,17 (10)	34,5 (15)	34,84 (6)	42,6 (3)
t1/2 (h)	1,81 (4)	1,79 (12)	1,72 (15)	1,73 (9)	1,79 (9)	1,72 (8)	1,85 (5)

En el grado de exposición (AUC) se observa una variabilidad interindividual mínima. En las concentraciones máximas (Cmax) se observa una ligera variabilidad interindividual. Se produjo toxicidad limitante de la dosis tras la administración de una dosis única de 1000 mg/m² en el protocolo C93-169, y después de 5 dosis consecutivas de 200 mg/m² en el protocolo C94-022, lo que indica que la toxicidad limitante de la dosis está relacionada con el grado de exposición (AUC) y no con las concentraciones máximas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a las dosis máximas del protocolo C93-169 frente a C94-022 e I93-114 indicaba que, aunque los valores de Cmax eran diferentes, los valores acumulados de AUC resultaban comparables, lo que confirma que la toxicidad está relacionada con el grado de exposición (AUC) y no con la concentración máxima.

Se cree que la citotoxicidad de la temozolomida procede de la MTIC, por lo que se determinaron las concentraciones plasmáticas de MTIC en dos estudios clínicos (protocolos C95-006 y I95-007) y de MTIC en un estudio. Las concentraciones plasmáticas de MTIC son paralelas a las de temozolomida, lo que indica que la farmacocinética de la MTIC están limitadas por su tasa de formación. Tanto la Cmax como el AUC eran aproximadamente el 2-5% del compuesto original. Estos hallazgos resultaban previsibles, ya que la degradación química espontánea de la MTIC es más rápida que la de la temozolomida. El área bajo la curva de concentración-tiempo de la AIC era aproximadamente el 23% de la AUC de la temozolomida.

La administración de temozolomida conjuntamente con una comida convencional de alto contenido en grasas produjo un retraso estadísticamente significativo del Tmax, una significativa reducción de la Cmax y una ligera pero estadísticamente significativa (9%) disminución de la AUC de temozolomida. Se recomienda tomar la temozolomida a la hora de acostarse, al menos dos horas después de la cena. Se recomienda también la administración profiláctica de antieméticos antes de la temozolomida.

La administración de ranitidina no afectó a la Cmax ni al AUC de la temozolomida o la MTIC.

Este compuesto es un agente alquilante citotóxico, por lo que no se han podido realizar estudios en voluntarios sanos para investigar el efecto de diversos medicamentos concomitantes sobre la farmacocinética de la temozolomida. Los datos farmacocinéticos

recogidos en los estudios de fase II se utilizaron para la modelización farmacocinética y el cálculo de parámetros. Los parámetros farmacocinéticos individuales se calcularon en función del modelo poblacional y de las estimaciones de parámetros poblacionales.

Como podría esperarse de un fármaco cuyo mecanismo principal de aclaramiento es independiente de los procesos enzimáticos, el tratamiento concomitante no ejerció ningún efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de la temozolomida. Ninguno de los siete fármacos estudiados (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, dexametasona, antagonistas de los receptores H₂, proclorperacina y ondansetrón) ejerció efecto alguno sobre el aclaramiento de la temozolomida. El ácido valproico se asociaba a una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del 4,7% en el aclaramiento de la temozolomida.

La temozolomida se elimina principalmente mediante procesos no enzimáticos y no presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, no es previsible que la temozolomida altere la farmacocinética de los medicamentos que se administren concomitantemente.

La temozolomida ejerce su acción antitumoral mediante la metilación del DNA. La mayoría de esta metilación ocurre a nivel de la N7-Guanina (70%) y mucho menos a nivel de la N3-Adenina (9.2%) o la O6-Guanina (5%) . Sin embargo parece que la citotoxicidad de la temozolomida depende finalmente de esta última metilación . La reparación de este daño por metilación se produce por medio de la enzima O6-alkilguanina-DNA-alkiltransferasa (AGT). En esta reparación del DNA la enzima AGT queda irreversiblemente inactivada por la aceptación del grupo metilo y su restauración depende de la síntesis de nuevo de la proteína.

Multitud de estudios han demostrado que la AGT es la responsable de la resistencia a las alquilnitrosoureas . La resistencia a la temozolomida dependerá pues entre otros factores de la presencia de AGT en la célula tumoral, que paradójicamente puede ser deplecionada por la misma temozolomida, que por tanto posee en sí misma el mecanismo de vencer la resistencia.

El nivel de AGT no solo se ha relacionado con la resistencia sino que también con la respuesta a la quimioterapia. De forma que los tumores con niveles más bajos de AGT tienen mejor respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes. Finalmente el nivel de AGT se ha correlacionado también con la supervivencia de los pacientes con gliomas malignos, siendo considerado un factor pronóstico independiente de los anteriormente conocidos . De hecho se ha considerado incluso que el nivel de AGT debería ser el que decidiera el tratamiento quimioterápico de los pacientes con gliomas .

De forma alternativa se ha demostrado *in vitro* que la inhibición de la AGT se correlaciona con un incremento de la quimiosensibilidad a nitrosoureas, y en el caso concreto de la temozolomida se demostró que el tratamiento combinado con un inhibidor de la AGT era más efectivo que el tratamiento aislado . Recientemente se ha publicado la dosis máxima tolerable del inhibidor de la AGT, O6-bencilguanina, y se ha comenzado un estudio en fase 2 que nos permitirá conocer si la inhibición de la AGT es capaz de revertir la resistencia al BCNU en seres humanos.

Por su mecanismo de acción metilando el DNA y por la inactivación irreversible de la AGT al reparar el daño al DNA la temozolomida puede ser utilizada para disminuir los niveles de AGT. Así se ha visto que en células mononucleares de sangre periférica la AGT disminuye su actividad a las 4 horas de una dosis de temozolomida y permanece inhibida unas 24 horas recuperándose posteriormente. Esta disminución de la actividad es acumulativa lo que motiva que la posología sea el principal condicionante de el grado de inhibición de la AGT, de forma que cuanto más prolongada es la administración de temozolomida mayor es el grado de inhibición.

Hay diversos estudios en fase I que han explorado la administración extendida de la temozolomida. Brock *et al*, han comunicado la posibilidad de administrarla de forma continuada

durante 6-7 semanas siendo la toxicidad limitante de dosis la hematológica y fijándose la dosis recomendada en 75 mg/m². Mas recientemente Denis et al han comunicado un estudio administrando la temozolamida 21 días consecutivos cada 28 días, fijándose la dosis recomendada en 85 mg/m² lo que aumenta tanto la exposición al fármaco como la inhibición de la AGT, en ausencia de toxicidades grado III o IV.

REFERENCIAS

1. Grossman SA, Krabat MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25: 103-19
2. Orlando L, Curigliano G, Colleoni M, et al intrathecal chemotherapy in carcinomatous meningitis from breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22(5):3057-9
3. Chen YM, Chen MC, Tsai CM, Perng RP. Intrathecal gemcitabine chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis-a case report. *Lung Cancer* 2003; 40 (1): 99-101
4. Boogerd W, Van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: A randomised study. *Eur J Cancer* 2004; 40 2726-33
5. Van den Bent MJ. The role chemotherapy in brain metastasis. *Eur J cancer* 2003;39:2114-20
6. Agarwala SS, Kirkwood JM "Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma" *Oncologist* 2000 ; 5 : 144-51
7. Wick W, Steinbach JP, Küker W, Dichgans J, Bamberg M, Weller M "One Week on/one week off: A novel active regimen of Temozolomida for recurrent glioblastoma" *NEUROLOGY* 2004;62:2113-2115
8. Stupp R, Mason WP "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352 (10):987-96.
9. Monika E, Hegi, Ph.D, Annie-Claire Diserens, M.Sc., "MGMT Gene silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma" *N Engl J Med* 2005;352:997-1003

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1. Principal

- Determinar si la administración de Temozolomida 100 mg/m² /día en un régimen semanal alterno (semana si/ semana no) proporciona una buena tasa de respuesta y un aumento del tiempo de progresión, en el tratamiento del carcinoma leptomeníngeo, con una toxicidad aceptable.

5.2. Secundarios

- Determinar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en pacientes bajo tratamiento con Temozolomida administrado en régimen semanal alterno.
- Valorar la calidad de vida de los pacientes en tratamiento.
- Comprobar el valor pronóstico del gen MGMT inactivado de la respuesta al tratamiento con Temozolomida.
- Determinar la toxicidad de la Temozolomida bajo la pauta de administración semanal alterna.

6. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO

6.1. Fase de desarrollo

Ensayo clínico piloto en fase II, no controlado, prospectivo y multicéntrico.

6.2.

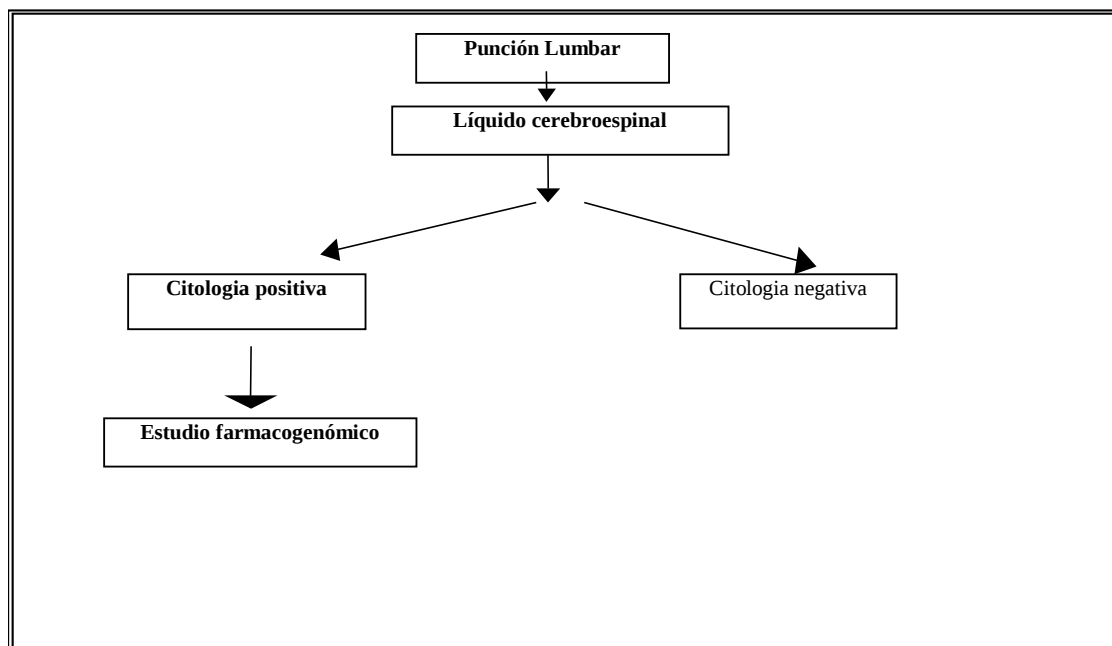
6.3. Diseño general y esquema del estudio

Se trata de un estudio piloto de igualdad en Fase II, multicéntrico, no controlado en el que se pretende valorar la eficacia de la administración de la Temozolomida a dosis de 100 mg/día en régimen semanal alterno en pacientes con carcinoma letomeníngeo por tumor sólido (mama, melanoma o pulmón de célula no pequeña).

6.4. Procedimientos de selección y asignación del tratamiento

Este es un estudio abierto con un único brazo de tratamiento, en el que todos los pacientes recibirán tratamiento con Temozolomida durante 7 días seguidos, cada 15 días. Los 55 pacientes serán incluidos en los diferentes centros participantes siempre y cuando hayan dado su consentimiento y cumplan los criterios de selección.

La selección de pacientes con sospecha de LC serán confirmados de acuerdo al siguiente algoritmo (Fig.1)



A los pacientes incluidos se les asignará un número de identificación secuencial de acuerdo a su inclusión en el estudio.

6.5.

6.6. Técnicas de enmascaramiento

Se trata de un estudio abierto, no enmascarado y por consiguiente no aplican las técnicas de enmascaramiento.

6.7. Tipo de control

Este es un estudio no controlado.

7. SELECCIÓN DE PACIENTES

7.1. Criterios de selección de los pacientes

7.1.1. Criterios de inclusión

- Paciente con al menos 18 años de edad
- Confirmación histológica de cáncer de mama o cáncer de pulmón de células pequeñas o melanoma
- KPS \geq 60 (Karnofsky Score)
- Paciente con esperanza de vida de al menos 12 semanas
- Pacientes con diagnóstico de Carcinomatosis Leptomenígea basado en la sospecha clínica de Leptocarcinoma y además :
 - o Citología positiva en el líquido cerebro-espinal
 - o Ausencia de citología positiva y con características de la enfermedad encontradas en la RMN, y anomalías en el líquido cerebro-espinal como:
 - o Proteína > 0,5 g/l, o
 - o Lactato deshidrogenasa (LDH) > 26 U/l, o
 - o Glucosa < 2,5 mmol/l o
 - o Recuento celular > 5/mm³
- Ausencia de metástasis de cerebro tratada o sin tratar
- Ausencia de infección por el VIH conocida.
- Los pacientes deberán seguir un método de anticoncepción eficaz durante todo el tratamiento
- Tener una suficiente función hematológica y bioquímica, (neutrófilos 1500 mm; plaquetas \geq 100000/mm³, Hgb \geq 8 g/dl, creatinina y bilirrubina sérica < 1,5 veces el límite superior comprendido dentro de los valores normales; GTP/GOT \leq 3 veces el límite superior dentro de los valores normales)
- Deberá obtenerse y documentarse, el Consentimiento Informado por escrito antes de la inclusión en el estudio.
-

7.1.2. Criterios de exclusión

1. Presencia de proceso infeccioso activo.
2. Imposibilidad de consumir el medicamento en estudio, bien por émesis o por problemas neurológicos.
3. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
4. Cualquier otra condición o terapia que, a criterio del investigador, o por indicación del prospecto pueda suponer algún riesgo para el paciente o interferir con los objetivos del estudio.
5. Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico o con un fármaco experimental al mismo tiempo que en este protocolo.

7.2. Número de sujetos previstos

El tamaño muestral para el estudio fue calculado, usando el diseño óptimo de dos fases de Simon. Para estimar el cálculo muestral hemos considerado como tasa de respuesta deseable el 25% (p_1) y una tasa de respuesta mínima del 10% (p_0), con un error alfa (α) y un error beta (β) del 0,1.

En la primera fase serán incluidos 21 pacientes, si 3 o más pacientes obtuvieran respuesta clínica, continuaríamos con el ensayo (probabilidad de terminar anticipadamente el ensayo bajo la hipótesis nula es 0.65) e incluiríamos el resto de pacientes hasta llegar a un total de 50 pacientes.

Para que el estudio tenga interés (al menos un 16% de respuestas clínicas), debería haber al menos 8 respuestas en 50 pacientes evaluables.

Si estimamos un 10% de pérdida de pacientes, entonces se requerirá de un total de 55 pacientes, de los cuales 23 serán incluidos en la primera fase.

7.3. Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas

Los pacientes que abandonen o que sean excluidos por circunstancias no directamente relacionadas con el fármaco del estudio, ni relacionadas directa o indirectamente con la enfermedad motivo del ensayo, serán considerados como casos incompletos y serán evaluados por intención de tratar.

7.4. Duración aproximada del periodo de reclutamiento

El periodo de reclutamiento tendrá una duración de 12 meses desde el inicio del ensayo.

8. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

8.1. Dosis, intervalo, vía y forma de administración

Fármaco:	Temodal ®- Temozolomida
Dosis:	100 mg/m ² /día
Vía:	Cápsulas de 100, 20, 5 mg de Administración oral
Pauta:	100mg/m ² durante 7 días cada 15 días (semanas alternas), en ayunas o al menos una hora antes de la comida, y acompañadas de agua para facilitar ser tragadas.

8.2. Normas para la contabilidad y manejo de la medicación del estudio

La medicación del estudio será entregada a los Servicios de Farmacia de los Hospitales donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación.

El investigador (o el farmacéutico) será responsable de mantener todos los registros del medicamento utilizado y deberá llevar un cuidadoso control del recuento de las muestras de investigación clínica.

El producto suministrado para utilización en el ensayo es para uso exclusivo dentro del ensayo.

8.3. Criterios para la modificación o interrupción del tratamiento

Si se desarrollan reacciones adversas severas o alteraciones de laboratorio durante el tratamiento con Temozolomida, se modificará las dosis según protocolo, hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

El ajuste de dosis se basará en los recuentos hematológicos.

El ciclo consta de 28 días, el medicamento es administrado a semanas alternas.

El comienzo de cada nuevo ciclo de tratamiento estará supeditado a:

- Una toxicidad hematológica previa al ciclo como máximo de grado 2 o menor
- Las toxicidades no hematológicas han pasado a ser de grado 0 o 1, utilizando las recomendaciones de la OMS para establecer los grados de toxicidad.

Si la toxicidad no se hubiera recuperado, se retrasará la administración del siguiente ciclo hasta recuperar los valores admitidos en el protocolo.

Las dosis se modificarán en caso de efectos tóxicos severos hematológicos y/o no hematológicos.

Modificación de la dosis:

Cada 15 días, se realizará análisis hematológico, previa a la nueva administración de la TMZ

La modificación de la dosis de TMZ se aplicará si:

- Si existe una alteración hematológica, conforme a los siguientes valores:
 - leucocitos < 2x10⁹/L o trombocitos < 75x10⁹/L, en este caso se reducirán 25mg/m² por semana hasta un máximo de reducción de 75mg/m², si se requiriera más reducción de dosis el paciente abandonaría el estudio.
- Si el análisis hematológico se normalizara y tuviera los niveles de los criterios de inclusión del estudio la modificación de la dosis será la siguiente:

- la dosis se irá aumentando en 25 mg/m² siempre que el recuento de leucocitos sea >2x10⁹/L y de plaquetas > 75x10⁹/L durante 2 semanas consecutivas, hasta llegar a los 100mg/m² de TMZ.
- Si un paciente experimentara varios efectos tóxicos y las recomendaciones a seguir entraran en conflicto entre sí, sírvanse observar el ajuste de dosis más conservador de los recomendados (reducción de dosis apropiada para la toxicidad más severa).

8.4. Tratamiento concomitante

A lo largo del estudio, los investigadores pueden prescribir cualquier medicación concomitante o tratamientos considerados necesarios para proporcionar un cuidado de apoyo adecuado.

Es fundamental recoger todos los tratamientos pautados para tratar los síntomas de la carcinomatosis leptomeníngea

Los tratamientos administrados elegidos mientras el sujeto participe en el estudio deben ser registrados en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

8.4.1. Medicación antiemética

Se podrá administrar medicación antiemética antes de la administración del Temozolamida, como profilaxis antiemética, o después de la administración de Temozolamida, a criterio del investigador.

8.4.2. Profilaxis de pneumocistis carinii

Se podrá administrar dicha medicación a criterio del investigador.

No están permitidos todos aquellos fármacos que puedan interaccionar con Temozolomida

8.5. Especificación de medicación rescate

No hay medicación de rescate específica en este estudio. El investigador puede realizar modificación y ajuste de dosis en los casos contemplados en el protocolo. **(8.3)**

DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

8.6. Variables del estudio

8.6.1. Variable principal

1. Para determinar la respuesta se tomarán como variables la evolución de los siguientes parámetros:

Cada 28 días

- Evolución de los síntomas:
 - exploración neurológica
 - exploración clínica
 - tratamiento farmacológico de los síntomas: recuento de corticoides y analgésicos.
 - Índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria

Cada 2 meses

- Estudio radiológico (RMN)

8.6.2. Variables secundarias

1. Se calculará el tiempo libre de enfermedad, y la supervivencia.
2. Calidad de vida se utilizará un cuestionario validado específico (SF-36)
3. La toxicidad será evaluada mediante la incidencia de acontecimientos adversos, que serán convenientemente registrados en el cuaderno de recogida de datos (CRD), y el porcentaje de retiradas del protocolo por esta causa.

8.7. Desarrollo del estudio

8.7.1. Evaluaciones pre-tratamiento

El investigador podrá revisar historias de los pacientes con sospecha clínica de LC por tumor sólido (mama, cáncer de pulmón de célula no pequeña, melanoma) diagnosticado histológicamente. Se obtendrá el consentimiento informado firmado y fechado, antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.

En las dos semanas (15 días) previas a la inclusión deberá realizarse las siguientes determinaciones y exploraciones:

- Historia clínica completa: La evaluación antes del estudio incluirá una historia completa y un examen físico. La historia incluirá una serie de detalles relativos al diagnóstico o sospecha de carcinomatosis leptomeníngea, localización del cáncer primario, debiendo ser de mama, pulmón de célula no pequeña o melanoma, terapias anteriores, radioterapia, cirugía previa relativa al cáncer, y quimioterapia, historia médica general y enfermedades concurrentes.
- El examen físico incluirá peso, talla, grado funcional Karnofsky,
- Índice de Barthel, de actividades básicas de la vida diaria,
- Exploración neurológica completa
- Síntomas como náuseas, vómitos, hemorragias, dolor etc. Los signos y síntomas existentes deben recogerse en la semana anterior al inicio del tratamiento

- Hemograma con fórmula y plaquetas
- Bioquímica completa: parámetros de función hepática (ASAT, ALAT, bilirrubina), y creatinina
- RMN para la confirmación del CL
- Citología del líquido cerebro espinal, para confirmación de la carcinomatosis menígea

Si el paciente cumple todos los criterios de inclusión podrá iniciar el tratamiento del estudio

- Determinación del Gen MGMT, mediante una muestra de entre 1ml-2ml de Líquido cefalo-raquídeo para estudiar la predicción de la respuesta al tratamiento.

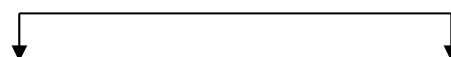
8.7.2. Periodo de tratamiento y seguimiento

Durante el tratamiento se deberán realizar las siguientes determinaciones:

- Cada 15 días:
 - Exploración física e historia clínica incluyendo la recogida de efectos adversos
 - Hemograma y Bioquímica de sangre completa
- Cada 28 días:
 - Exploración física e historia clínica incluyendo la recogida de efectos adversos
 - Índice de Barthel
 - Administración del Cuestionario de Calidad de Vida SF36
 - Hemograma completo y Bioquímica de sangre completa
 - Punción Lumbar
- Cada 2 meses se deberá realizar una Resonancia Magnética Nuclear

A continuación se detalla el calendario y evaluaciones a realizar en el desarrollo del estudio:

X 6 meses



	-15 días	Basal	Día15	Día 28	Día 56
Evaluaciones Clínicas					
Consentimiento Informado	X				
Criterios de Selección	X				
Demografía		X			
Historia Médica	X	X			
Examen Físico y signos vitales	x	X	X	X	X
Exploración Neurológica		X	X	X	X
Índice Barthel	X	X	X	X	X
Medicación para los síntomas		X		X	X
RMN		X			X
Cuestionario de Calidad de vida		X	X	X	X
Hematología	X	X	X	X	X
Bioquímica	X	X	X	X	X
Métodos Anticonceptivos paciente y/o pareja	X				x
Punción lumbar	X			X	X
Acontecimientos Adversos	X	X	X	X	X

8.7.3. Evaluación de respuesta

Cada 28 días, así como al finalizar el estudio, independientemente de la causa, se evaluará la respuesta al tratamiento, mediante las pruebas clínicas y de imagen necesarias.

Dadas las características de la patología la respuesta se establecerá, en base a lesiones no medibles

Tal y como se ha comentado anteriormente la respuesta se evaluará en base a la exploración neurológica y la evolución de los síntomas neurológicos.

Como variable adicional se tendrá en cuenta los cambios producidos en la necesidad de tratamiento de los síntomas como corticoides y analgésicos, así como los resultados de la evaluación radiológica mediante resonancia

Criterios de respuesta:

Respuesta: Mejoría clínica. Tras exploración neurológica sin deterioro ni aparición de otro síntoma neurológico y a nivel farmacológico si cambios en el tratamiento administrado.

Estabilización: Sin cambios detectables en los síntomas respecto la situación inicial del paciente y sin cambios en el tratamiento concomitante.

Progresión: Definida por al menos una de las siguientes situaciones:

- 1.- Deterioro o empeoramiento clínico de los síntomas existentes en el paciente
- 2.- Desarrollo de síntomas neurológicos nuevos
- 3.- Sin variación en los síntomas clínicos pero ha habido un aumento en la administración de los tratamientos concomitantes.

En aquellos pacientes en los que se evalúe progresión, independientemente de la duración del tratamiento, se suspenderá el tratamiento de estudio.

<i>Evaluación de la Respuesta</i>	<i>Síntomas clínicos</i>	<i>Tratamiento Farmacológico</i>
Respuesta	Mejoría	Sin cambios
	Sin cambios	Disminución de dosis o de tratamiento
Estabilización	Sin cambios	Sin cambios
Progresión	Sin cambios	Aumento de los tratamientos o de las dosis
	Empeoramiento de 1 o más síntomas existentes	Sin cambios

La duración de la respuesta, se establece desde su objetivación hasta la fecha de recaída o de progresión de la enfermedad.

La duración de la enfermedad estable se establece desde el comienzo del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad.

Supervivencia: Todos los pacientes incluidos serán evaluables en cuanto a la supervivencia, siendo esta medida desde la fecha de inclusión hasta Éxito.

8.8. Retirada y Sustitución de sujetos

8.8.1. Retirada de sujetos

Los sujetos participantes en un estudio de investigación tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin perjuicio alguno para su futura asistencia médica por el médico o en el centro.

Cualquier sujeto que retire el consentimiento a participar en el estudio será retirado del tratamiento y/o observación del estudio inmediatamente tras la fecha de la solicitud. Si el sujeto lo desea, puede volver a la clínica para realizar todos los procedimientos.

A los sujetos que soliciten detener el tratamiento del estudio o se hayan retirado del tratamiento del estudio a causa del investigador o del promotor antes de la finalización de la duración del tratamiento especificada en el protocolo, se intentará poner todos los medios para que sigan el programa de las observaciones del estudio, siempre que el sujeto no haya retirado el consentimiento completo.

Las razones para la retirada del tratamiento o de las observaciones del estudio pueden incluir:

- Evidencia de progresión de la enfermedad. Retirada del consentimiento. Decisión administrativa del investigador o promotor. Embarazo (comunicar con el formulario de notificación de embarazo, ver Apéndice). Desviación significativa del protocolo. Incumplimiento del sujeto. Acontecimiento adverso (incluye progresión de la enfermedad; notificar en el formulario de acontecimiento adverso del CRD).

En el caso en el que un sujeto (o representante legal aceptable) solicite o decida retirarse del estudio, se intentará por todos los medios completar y registrar las observaciones tan ampliamente como sea posible hasta la fecha de la retirada. Toda información debe ser registrada en los formularios correspondientes del cuaderno de recogida de datos.

8.8.2. Sustitución de sujetos

Los sujetos que sean retirados prematuramente del estudio o tratamiento no serán sustituidos

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

9.1. Especificación de la información sobre acontecimientos adversos

9.1.1. Valoración y notificación de acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso es todo suceso médico perjudicial o signo desfavorable y no intencionado en un paciente tratado con una especialidad farmacéutica, un producto biológico (a cualquier dosis) o un aparato médico, se considere o no relacionado con el uso de dicho producto. Esta definición incluye la aparición de nuevas enfermedades y el agravamiento de trastornos previos.

Además, todo acontecimiento asociado a una sobredosis del producto (ya sea accidental o intencionada), a la adicción al producto o a la abstinencia del mismo, u observado en conjunción con dichas circunstancias, también se considera acontecimiento adverso.

Todos los acontecimientos adversos deben registrarse en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos. Se anotarán las fechas de comienzo y de resolución y la gravedad de todo acontecimiento adverso, así como su relación con el fármaco del estudio. La gravedad del acontecimiento adverso se valorará con arreglo a directrices específicas (sección 1). También se anotarán las medidas adoptadas y los resultados obtenidos (p.ej., hospitalización, retirada del tratamiento, etc.) en todo acontecimiento adverso.

El investigador o su colaborador interrogará y/o examinará al paciente en busca de indicios de acontecimientos adversos. El interrogatorio de los pacientes en relación con la posible aparición de acontecimientos adversos se hará en forma general, como por ejemplo “¿Cómo se ha sentido desde la última visita?”. No debe interrogarse al paciente sobre la presencia o ausencia de acontecimientos adversos concretos.

9.1.2. Valoración de la gravedad de los acontecimientos adversos y de su relación con el tratamiento

La valoración de la gravedad de los acontecimientos adversos se basará en las siguientes definiciones:

Leve:	Se tiene conocimiento del signo, síntoma o acontecimiento, pero éste se tolera fácilmente.
Moderado:	Existe malestar suficiente como para interferir en la actividad habitual y puede justificar una intervención.
Grave:	Produce incapacidad para realizar las actividades habituales o afecta significativamente al estado clínico y justifica una intervención. También incluye acontecimientos potencialmente mortales (riesgo inmediato de muerte), fallecimientos, hospitalizaciones o prolongación de una hospitalización previa.

El investigador debe evaluar también la relación de todo acontecimiento adverso con el uso del fármaco del estudio, basándose para ello en la información disponible y en las siguientes directrices:

Relación improbable:	No hay asociación temporal o se ha identificado la causa del acontecimiento, o ésta no puede atribuirse al fármaco, producto biológico o aparato médico.
Posiblemente relacionado:	Existe asociación temporal, pero la causa es probablemente de otra etiología; no obstante, no puede descartarse la implicación del fármaco, producto biológico o aparato médico.
Probablemente relacionado:	Existe asociación temporal y son posibles otras causas, aunque improbables.

9.2. Seguimiento de los acontecimientos adversos

Se realizará un seguimiento de los pacientes que sufran acontecimientos adversos, mediante las valoraciones clínicas y analíticas pertinentes, según indique el investigador. Todos los acontecimientos adversos deben seguirse hasta su resolución satisfactoria o su estabilización.

Todas las medidas adoptadas y los resultados del seguimiento deben anotarse en la página correspondiente del cuaderno de recogida de datos o en una carta de seguimiento dirigida al promotor, así como en la documentación original del paciente. Los resultados analíticos del seguimiento deben archivarlos junto con dicha documentación.

En todos aquellos casos en los que un acontecimiento adverso provoque la retirada del paciente del estudio, se repetirán las valoraciones clínicas y analíticas pertinentes a intervalos apropiados desde el punto de vista clínico, hasta la resolución final o la estabilización del acontecimiento o acontecimientos. Toxicidad potencial conocida del fármaco del estudio

El manual del investigador, la ficha técnica (se adjunta) o el prospecto del producto contienen información específica sobre los acontecimientos adversos observados hasta la fecha. Los acontecimientos adversos indicados en esta sección también deben anotarse en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos con independencia de su causa. Definición de acontecimiento adverso grave

Un acontecimiento adverso grave, según, es toda experiencia adversa en relación con cualquier dosis de un fármaco o producto biológico o con un aparato médico, que produce alguno de los siguientes resultados:

Muerte.

Acontecimiento adverso potencialmente mortal (es decir, uno cuya aparición, en opinión del notificador inicial, supone un riesgo inmediato de muerte para el paciente).

Incapacidad o invalidez permanente o significativa.

Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización previa.

Anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Aquellos acontecimientos clínicamente significativos que no produzcan la muerte, no sean potencialmente mortales ni requieran hospitalización, también se considerarán acontecimientos adversos graves cuando, según un criterio médico adecuado, puedan poner en peligro al paciente o requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir una de las situaciones mencionadas en esta definición. Ejemplos de tales acontecimientos médicos son el broncoespasmo alérgico que requiera tratamiento intensivo en una unidad de urgencias o en el

domicilio; discrasias sanguíneas o convulsiones que no precisen la hospitalización del paciente, o desarrollo de una dependencia farmacológica o abuso de fármacos.

También puede ser necesario notificar las alteraciones de los resultados analíticos, a no ser que se indique lo contrario en esta sección del protocolo (ver sección 4).

El investigador principal o un colaborador debe notificar al promotor y a Schering-Plough (Departamento de Farmacovigilancia Schering-Plough Tel. 91 571 8538, fax 91 567 3121) todos los acontecimientos adversos graves, se consideren o no relacionados con el fármaco o esperados, en un plazo de 24 horas (un día laborable) desde que se tiene noticia del acontecimiento.

Si la notificación no se realiza por escrito en el formulario de notificación de acontecimientos adversos graves, sino que se realiza por teléfono, el informe telefónico debe incluir una descripción completa del acontecimiento y de toda secuela, además de la relación de causalidad del fármaco del estudio establecida por el investigador, de manera que la persona de contacto designada por el promotor pueda elaborar el informe escrito correspondiente. Deben notificarse los acontecimientos adversos graves que se produzcan en cualquier momento tras la inclusión del paciente en el estudio (definida como el momento en que éste firma el consentimiento informado) y hasta 30 días después de que el paciente haya completado o abandonado el estudio. Se considera que el paciente ha finalizado el estudio una vez realizada la última visita o el último contacto (p.ej., un contacto telefónico con el investigador o un colaborador), o bien tras la última dosis del fármaco del estudio, lo que se produzca más tarde. La fecha de retirada o abandono es aquella en la que el paciente y/o el investigador determinan que el paciente no puede ya cumplir los requisitos del estudio en ninguna de las visitas o evaluaciones siguientes

Tan pronto como sea posible deben remitirse al Comité Ético correspondiente informes de todos los acontecimientos adversos graves o notificarse de conformidad con la legislación o normativa local.

9.3. Notificación de la muerte de un paciente

La muerte de un paciente durante el estudio o en los 30 días siguientes a la conclusión del mismo (tal como se ha definido antes), con independencia de la causa, debe notificarse al promotor y a Schering-Plough (Departamento de Farmacovigilancia Schering-Plough Tel. 91 571 85 38, fax 91 567 31 21) en un plazo de 24 horas desde que se tiene noticia del fallecimiento.

Si la notificación no se realiza por escrito en el formulario de notificación de acontecimientos adversos graves, sino que se realiza por teléfono, el informe telefónico debe incluir una descripción completa de las circunstancias, además de la relación de causalidad del fármaco del estudio establecida por el investigador, de manera que la persona de contacto designada por el promotor pueda elaborar el informe escrito correspondiente.

Si se realiza una autopsia, debe remitirse el informe correspondiente al promotor y Schering-Plough.

Tan pronto como sea posible deben remitirse al Comité Ético correspondiente informes de todos los acontecimientos adversos graves, incluidos los fallecimientos, o notificarse de conformidad con la legislación o normativa local.

9.4. Notificación de embarazos

Aunque no se consideren acontecimientos adversos graves (a no ser que se produzca un acontecimiento con resultado grave), el Departamento de Farmacovigilancia recoge información de los embarazos producidos en pacientes de estudios clínicos. Si una mujer, incluidas las compañeras de los pacientes de un estudio clínico, queda embarazada en el

transcurso del estudio, el investigador principal o un colaborador debe ponerse en contacto con el promotor y Schering-Plough (Departamento de Farmacovigilancia Schering-Plough Tel. 91 571 8538, fax 91 567 3121) en un plazo de 5 días laborables desde que tenga noticia del embarazo (si se produce un acontecimiento adverso grave en conjunción con el embarazo, debe cumplirse el plazo de notificación de un acontecimiento adverso grave). También se enviará al promotor y a Schering-Plough información de seguimiento con el desenlace del embarazo.

9.5. Hospitalizaciones o intervenciones programadas

Si un paciente tiene una hospitalización o intervención programada (p.ej., una intervención quirúrgica programada) por algún acontecimiento que se produjo antes del estudio (es decir, antes de que el paciente firmara el consentimiento informado), la hospitalización se considerará una intervención terapéutica y no un acontecimiento adverso grave. Sin embargo, toda enfermedad que se inicie o empeore durante el estudio se considerará un acontecimiento adverso, se consideren o no relacionados la enfermedad o el empeoramiento con el fármaco o producto biológico en estudio. Si alguno de estos acontecimientos da lugar a la hospitalización del paciente o a alguno de los resultados de un acontecimiento adverso grave, debe notificarse como tal.

9.6. Notificación de sobredosis

Una sobredosis se define como toda dosis mayor que la indicada en el protocolo. Todo acontecimiento asociado a una sobredosis del producto (ya sea accidental o intencionada), a la adicción al producto o a la abstinencia del mismo, u observado en conjunción con dichas circunstancias, se considera un acontecimiento adverso. Aunque la sobredosis ya no es considerada un acontecimiento adverso grave por la FDA (a no ser que se produzca un acontecimiento con resultado grave), el Departamento de Farmacovigilancia recoge información de las sobredosis producidas en pacientes de ensayos clínicos. Si un paciente sufre una sobredosis (tal como se ha definido antes) durante el estudio, el investigador principal o un colaborador debe ponerse en contacto con el promotor y Schering-Plough (Departamento de Farmacovigilancia Schering-Plough Tel. 91 571 8538, fax 91 567 3121) en un plazo de 5 días laborables desde que tenga noticia de la sobredosis (si se produce un acontecimiento adverso grave en conjunción con la sobredosis, debe cumplirse el plazo de notificación de un acontecimiento adverso grave). También se enviará al promotor y a Schering-Plough información de seguimiento con el desenlace de la sobredosis.

9.7. Notificación de cáncer

Aunque el cáncer ya no es considerado un criterio de acontecimiento adverso grave por la FDA (a no ser que se produzca un acontecimiento con resultado grave), el Departamento de Farmacovigilancia recoge información sobre la aparición de cánceres en pacientes de ensayos clínicos. Si a un paciente se le diagnostica un cáncer en el transcurso del estudio, el investigador principal o un colaborador (además de registrar el cáncer como acontecimiento adverso) debe ponerse en contacto con el promotor y con Schering-Plough (Departamento de Farmacovigilancia Schering-Plough tel 91 571 8538, fax 91 567 3121) en un plazo de 5 días laborables desde que tenga noticia del diagnóstico de cáncer (si el acontecimiento tiene un resultado grave, debe cumplirse el plazo de notificación de un acontecimiento adverso grave). También se enviará al promotor y a Schering-Plough información de seguimiento.

9.8. Comunicación de acontecimientos adversos a las Autoridades Sanitarias

El promotor es responsable de comunicar a la AEM y a los órganos competentes de las CCAA en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, los acontecimientos adversos ocurridos en el estudio, de acuerdo a las regulaciones vigentes.

9.9. Formulario de comunicación de AAs

Se incluye como anexo al protocolo el formulario de notificación de AAs.

10. ASPECTOS ÉTICOS

10.1. Consideraciones generales

El presente protocolo está sujeto a los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y posteriores revisiones. Asimismo, se seguirán las normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos con Productos Medicinales dictadas por la Conferencia Internacional de Armonización de Directrices sobre Buena Práctica Clínica.

Este estudio cumple con los requisitos establecidos por el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, con las regulaciones dictadas por las Autoridades Sanitarias Españolas, así como con las directrices europeas emitidas en referencia a la Directiva 2001/20/CE.

10.2. Consentimiento informado por escrito

Es obligación del Investigador obtener el consentimiento informado de los sujetos (de acuerdo con los requisitos dictados en el RD223/2004), antes de su inclusión en el ensayo, o cuando sea relevante, antes de valorar la elegibilidad de sujeto para el estudio.

Se solicitará a cada sujeto, o su representante legal en los términos previstos en el RD 223/2004, que otorgue libremente su consentimiento informado por escrito después de haber recibido información oral y por escrito acerca de los objetivos del ensayo, de los procedimientos a seguir, de los posibles beneficios, inconvenientes y riesgos previstos, de las posibles alternativas terapéuticas así como de sus derechos y responsabilidades. El paciente o su representante deber ser informado de que su participación es voluntaria y de que puede retirarse en cualquier momento sin que ello implique ninguna consecuencia. También deberá ser informado que el promotor, sus representantes y las autoridades responsables podrán tener acceso a los datos clínicos.

El investigador será el encargado de facilitar a cada sujeto o su representante una Hoja de Información al Paciente y un formulario de consentimiento informado, que serán los aprobados por el CEIC pertinente.

Si el paciente consiente en participar en el estudio, éste o su representante legal en los términos previstos en el RD 223/2004 deberá firmar el formulario de consentimiento. El investigador también deberá firmar y fechar dicho formulario, indicando de esta forma que se ha obtenido el consentimiento informado y que el paciente ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y que éstas han sido convenientemente contestadas.

El paciente o su representante recibirá una copia de la Hoja de Información al Paciente y del formulario de consentimiento informado que ha firmado.

El investigador guardará en la historia clínica de cada sujeto los formularios de consentimiento informado originales, firmados y fechados. Ningún paciente podrá participar en el estudio hasta que haya firmado el consentimiento informado.

10.3. Confidencialidad de los datos

Los sujetos de estudio serán identificados mediante un número correlativo de identificación según orden cronológico de reclutamiento.

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. Se seguirán los procedimientos adecuados para asegurar el cumplimiento de lo recogido en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos originales serán conservados en el hospital y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su monitorización, o en caso

de auditoria o de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias españolas o europeas.

El investigador informará a los sujetos de estudio que los datos obtenidos en el presente ensayo serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirán las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computerizados. La protección de datos está descrita en la hoja de información al sujeto por escrito.

El investigador acepta que el promotor tenga el derecho a usar los resultados del ensayo clínico, incluyendo hojas del CRD o copias de éste. Para permitir el uso de la información obtenida en el ensayo clínico, el investigador comprende que está obligado a suministrar resultados completos de las pruebas y toda la información desarrollada durante el estudio al promotor.

10.4. Seguro del ensayo

De acuerdo con la legislación vigente, el ensayo cuenta con una póliza de seguro con la compañía **ACE Europe**. Esta póliza cubre todos los posibles daños y perjuicios que el paciente pueda sufrir a consecuencia de la administración del producto estudiado, de acuerdo con la legislación aplicable.

Compensación por lesiones resultantes de la investigación:

De acuerdo con la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, Artículo 8), el promotor ha concertado un seguro que cubre todo daño que pudiera sufrir su salud como consecuencia de su participación en este ensayo, así como todo perjuicio económico derivado de ese daño, siempre que éste sea consecuencia del tratamiento con la medicación del estudio o de los procedimientos diagnósticos especificados en el protocolo.

10.5. Sometimiento a un Comité Ético de Investigación Clínica

El presente protocolo y toda la documentación requerida se someterá a evaluación por un Comité Ético de Investigación Clínica siguiendo el procedimiento establecido en la normativa vigente (RD 223/2004 y Directrices europeas) e instrucciones dadas por las autoridades sanitarias.

El estudio no será iniciado hasta que no se disponga del dictamen único correspondiente al estudio y la autorización del mismo por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se cumplan los demás requisitos establecidos por la normativa en vigor. El Promotor proporcionará al investigador una copia de los documentos correspondientes.

El Comité Ético y las autoridades sanitarias pertinentes serán informados de todos los cambios al protocolo que puedan afectar la seguridad de los sujetos o la conducta del ensayo, así como de las reacciones graves e inesperadas y otra información que pueda alterar el diseño del estudio o implicar un riesgo para el paciente. Se solicitarán las aprobaciones/ autorizaciones necesarias en el caso de las modificaciones relevantes al protocolo, según establece el RD 223/2004.

11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

11.1. Responsabilidades de las partes participantes en el estudio

El promotor, monitor e investigadores del ensayo cumplirán las responsabilidades establecidas, respectivamente, en los Artículos 35, 36 y 37 del Real Decreto 223/2004, como se reproduce a continuación:

11.1.1. Investigador

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- e) Asegurar, hasta que se proceda a su envío al CNIO, de la correcta extracción y almacenamiento de la muestra para la determinación del gen MGMT en todos los pacientes
- f) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- g) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- h) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
- i) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

11.1.2. Promotor

- a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos (en ausencia de los mismos, se seguirán los PNTs establecidos por la CRO – CHILTERN), de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto.
- b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.
- c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.
- d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.
- e) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.
- f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y

sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.

- g) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.
- h) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46 del Real Decreto 223/2004.
- i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.
- j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.
- k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.
- l) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

11.1.3. CRO

Las actividades delegadas por el promotor a CHILTERN son las descritas en la sección 11.1.4 Monitor del Ensayo: Ángeles Rosa, Clinical Research Associate .

11.1.4. Monitor

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor (en ausencia de los mismos, se seguirán los PNTs establecidos por la CRO – CHILTERN), visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.
- d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- f) Enviar al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

11.2. Enmiendas o cambios al protocolo. Violaciones de protocolo

Después de revisado y firmado el protocolo, ni el investigador ni el promotor pueden hacer modificaciones o alteraciones sin el consentimiento escrito de ambos. Si es necesario realizar una modificación o alteración al protocolo una vez firmado, esta modificación deberá ser comentada y acordada entre el investigador principal y el promotor, y firmada por ambas partes. Las enmiendas al protocolo formarán parte integral del protocolo original. El Comité Ético deberá ser informado de todas las enmiendas al protocolo que puedan afectar la seguridad de los sujetos o la conducta del ensayo. Se debe solicitar la aprobación de la enmienda si ésta es relevante, según lo dispuesto en la formativa en vigor.

11.3. Monitorización

Un equipo de monitores designados por el promotor monitorizará el estudio de forma periódica para asegurar que se salvaguardan los derechos y el bienestar de los pacientes, que se cumple el protocolo, la normativa aplicable y los requisitos éticos, que toda la documentación necesaria está disponible y que los datos recogidos reflejan exactamente los datos del cuaderno de recogida de datos.

El investigador ha de permitir que el monitor tenga acceso a la historia clínica de los sujetos, los registros del estudio, los Cuadernos de Recogida de Datos, los formularios de consentimiento informado originales y firmados, así como a todos los documentos con los datos originales del estudio.

Cualquier deficiencia que se observe durante las visitas de monitorización se comentará con el investigador, llegándose a un acuerdo sobre qué medida(s) correctora(s) se debe(n) tomar.

11.4. Gestión de los datos

El investigador debe mantener un registro detallado de todos los sujetos que participan en el estudio. El investigador debe recoger y anotar los datos del estudio en la historia clínica de cada sujeto y transferir posteriormente dicha información a los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) que facilite el promotor. Todos los datos se deberán anotar completos, sin retraso, con exactitud y de forma legible en los CRD.

Las correcciones se deberán realizar tachando con una sola línea los datos originales que se desea corregir y escribiendo la información correcta por encima de la corregida (o al lado si no hay espacio suficiente). Todas las correcciones efectuadas en los CRD deberán incluir la firma y fecha de la persona que las realizó. Se debe especificar la razón por la cual se realiza la corrección en el caso de no ser evidente. Nunca se debe usar líquido corrector.

El investigador debe fechar y firmar cada una de las hojas del CRD cuando ya estén completas. El investigador debe guardar toda la documentación original (resultados de laboratorio, hojas de tratamientos, Consentimientos Informados firmados, etc.), así como una copia de todos los CRD cumplimentados en sus archivos del estudio.

Los originales de los CRD serán recogidos por el monitor una vez verificados, dejando copia en el centro. Se revisarán y analizarán todos los datos de los pacientes antes de su introducción en la base de datos; se revisarán también los datos una vez introducidos para detectar cualquier error u omisión. Los datos dudosos, inconsistentes o incompletos serán preguntados por escrito al investigador y corregidos en función de su respuesta. Se aplicarán los procedimientos de corrección de datos computerizados.

11.5. Archivo de los registros y documentación del estudio

Es responsabilidad del investigador asegurar el mantenimiento del archivo de ensayo en el centro de estudio. El archivo de ensayo para el presente protocolo contendrá, pero no estará limitado a, la siguiente documentación:

1. Protocolo final del estudio.
2. Revisiones y/o Enmiendas del protocolo (si procede).
3. Formulario de información por escrito al sujeto participante y consentimiento informado. Revisiones y/o posteriores enmiendas del formulario de información (si procede); Revisiones y/o enmiendas al consentimiento informado (si procede).
4. Compromiso del investigador.
5. Contrato de investigación clínica.
6. Curriculum Vitae del investigador(es) y sub-investigadores.
7. Documentación del Comité Ético responsable de la autorización del ensayo.
8. Documentación referente a la autorización del estudio por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.
9. Correspondencia entre el investigador/es, Comité Ético y Promotor relacionada con el presente ensayo.
10. Informes anuales y de seguridad.
11. Valores de normalidad del laboratorio del hospital donde se determinen los análisis requeridos en el presente ensayo; Certificados de Control de Calidad de dicho laboratorio.
12. Documentación referente a la medicación (registros de contabilidad, conservación, acuses de recibo/envío, etc.).
13. Listado de firmas del personal investigador participante en el ensayo.
14. Listado de identificación de los sujetos participantes en el ensayo.

Los documentos esenciales deberán ser guardados durante un mínimo de 2 años desde la última autorización del producto y hasta que no haya ningún proceso de registro

pendiente o contemplado en ningún país o que al menos hayan pasado 2 años desde la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Antes de que el investigador destruya material relacionado con el ensayo clínico, deberá obtener aprobación escrita por parte del promotor.

El investigador debe guardar la lista de identificación de los pacientes y todos los consentimientos informados firmados durante no menos de 15 años después de la finalización del ensayo. Cualquier información original relacionada con el estudio que permita la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, incluyendo la historia clínica, una copia de todos los cuadernos de recogida de datos y los documentos de utilización del producto en investigación deberán ser archivados durante el tiempo máximo permitido por el centro.

11.6. Control y Garantía de Calidad

El estudio será supervisado por monitores de CHILTERN. El monitor del estudio se pondrá en contacto con el investigador periódicamente. En estos contactos se comentará el progreso del estudio con el investigador y se comprobará que los cuadernos de recogida de datos están cumplimentados en su totalidad y son coherentes. El monitor del estudio (y, si lo solicita, un representante del promotor) también comprobará los formularios de consentimiento informado.

Con una supervisión adecuada y una garantía de confidencialidad, el investigador permitirá a un representante del promotor o al monitor del estudio cotejar los datos introducidos en los CRD con los datos originales en el centro del estudio y observar los procedimientos del estudio con el fin de verificar el cumplimiento del protocolo del estudio. Auditorias e inspecciones

Se podrán realizar auditorías de garantía de calidad del ensayo en cualquier momento del mismo o tras su finalización. Asimismo, el estudio podrá ser inspeccionado por las autoridades pertinentes en los términos establecidos en la normativa en vigor.

Bajo petición del monitor, auditor, Comité Ético o autoridades reguladoras, el investigador deberá facilitar el acceso directo a todos los documentos relacionados con el ensayo clínico.

11.7. Cancelación del estudio

El promotor puede, en cualquier momento, suspender la participación de un investigador en el estudio. En el supuesto de que se suspenda la participación de un investigador en un estudio, el promotor informará lo antes posible y por escrito al CEIC y a las autoridades sanitarias nacionales acerca del motivo o motivos de dicha suspensión.

La cancelación prematura del estudio puede deberse, entre otros, a los siguientes motivos:

- Se dispone de nueva información.
- Reclutamiento no satisfactorio con respecto a cantidad o calidad.
- Recopilación de datos inexacta o incompleta.
- Incumplimiento del protocolo.

11.8. Detalles económicos

No está previsto remuneración económica a ninguno de los investigadores participantes en el desarrollo de este proyecto.

Schering Plough patrocina la realización de este proyecto a través de:

- Aportación gratuita de la medicación Temodal® utilizada en el estudio.
- Contratación de la CRO Chiltern International Spain, para garantizar el correcto desarrollo del estudio , así como la gestión y análisis de los datos del mismo.
- Póliza de la compañía a favor del estudio.

11.9. Condiciones de Publicación

El Promotor y los Investigadores están comprometidos a publicar y difundir los resultados de este estudio. Todas las publicaciones y presentaciones propuestas por los Investigadores o su personal y asociados que resulten o estén relacionados con el estudio, deben ser presentadas al Promotor para su oportuna revisión y aprobación antes de ser enviadas para publicación o presentación.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

12.1. Consideraciones estadísticas

Todos los análisis estadísticos, tablas y listados producidos se llevarán a cabo mediante el sistema SAS versión 8.2 o posterior, y se convertirán al editor de texto Word.

12.2. Características basales y demográficas

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables básicas y demográficas incluidas en el estudio. Las variables de naturaleza continua se expresarán como el número de observaciones, media, desviación típica, mínimo, máximo, mediana, rango intercuartílico y el intervalo de confianza del 95 % para el valor medio; mientras que las de naturaleza categórica se expresarán mediante frecuencias absolutas y porcentajes basados en la población ITT.

12.3. Poblaciones que se incluirán en el análisis

Se analizarán los resultados por el análisis por Intención de Tratar (ITT). No se contemplan otras poblaciones de análisis.

12.4. Métodos estadísticos y análisis previstos

Para la variable principal del estudio, se obtendrá una estimación cruda de la proporción de pacientes que muestran la categoría de respuesta junto con su intervalo de confianza del 95%, que se calculará utilizando la distribución normal o el método exacto basado en la distribución binomial según proceda.

Para comparar la tasa de respuesta según el gen MGMT aplicaremos la prueba Chi-cuadrado, excepto cuando en un 20% de las categorías, o más, el número de observaciones esperadas sea menor de 5, que aplicamos la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

Las variables de eficacia secundarias, tiempo de supervivencia y tiempo de supervivencia sin progresión del carcinoma, serán calculadas usando el método de Kaplan-Meier. La supervivencia será calculada desde el primer día de tratamiento hasta el fallecimiento. Los pacientes que permanezcan con vida serán censurados en el último día que conozcamos que el paciente sigue vivo. Tiempo hasta progresión será calculado desde el primer día de tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad.

La valoración de la calidad de vida de los pacientes en tratamiento, se realizará a través del cuestionario SF-36. Se calcularán una estimación cruda de la calidad de vida y se comprobará la evolución de la calidad de vida antes y después de recibir el tratamiento, si los datos son normales, mediante el test t-student para datos pareados y si no son normales mediante el test, no paramétrico, de rangos con signo de Wilcoxon para datos relacionados.

La evaluación de la toxicidad de la Temozolomida, se analizará de la forma descriptiva apropiada. Los acontecimientos adversos se expresarán en forma de listados y tablas resumen incluyendo la incidencia e intensidad de los mismos.

12.5. Responsable del análisis estadístico

Chiltern International Spain será el responsable del análisis estadístico.

ANEXO ICUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ANEXO II
Póliza de Seguro

APENDICES

Ficha técnica de Temodal ®

Índice de Barthel

Índice de Karnofsky

Hoja de Información al paciente y consentimiento Informado

Compromiso del Investigador

Procedimiento de almacenamiento y Envío de Muestras

APENDICE A
Ficha Técnica de TEMODAL®

APÉNDICE BINDICE DE BARTHEL- de Actividades Básicas de la Vida Diaria

(PUNTUAR LA INFORMACIÓN OBTENIDA DEL CUIDADOR PRINCIPAL)

Item	Situación del paciente	Puntos
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda.	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa.....	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0

Item	Situación del paciente	Puntos
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0
TOTAL		

Máxima puntuación:100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado y grado de dependencia	
< 20	Total
20 - 35	Grave
40 - 55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

APÉNDICE C
ÍNDICE DE KARNOFSKY

- 100 - Normal, sin enfermedad, no evidencia de enfermedad
- 90 - Capaz de tener una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad
- 80 - Actividad normal sin esfuerzos, algunos signos y síntomas de enfermedad
- 70 - Autocuidados, incapaz de llevar una actividad normal o trabajar
- 60 - Requiere asistencia ocasional de otros, pero es capaz de hacer la mayoría de las necesidades
- 50 - Requiere asistencia considerable de otros, atención médica frecuente
- 40 - Incapacitado, requiere asistencia y cuidados especiales
- 30 - Severamente incapacitado, requiere hospitalización, muerte no inminente
- 20 - Muy enfermo, hospitalización necesaria, necesario tratamiento activo de soporte

APENDICE D

Formulario de Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado



APENDICE E

Formulario de Compromiso del Investigador

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Don/Doña.....

Hace constar: Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico titulado: **“Ensayo clínico Fase II para evaluar el régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida en carcinomatosis leptomeníngea en tumores sólidos de mama, de pulmón de célula no pequeña y melanoma”** Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de.....
.....como investigadores colaboradores.

En..... a..... de..... de 2005

Fdo: Don/Doña.....
Investigador Principal

Fdo: firmas de los investigadores colaboradores (si procede)

Don/Doña.....

Don/Doña.....

Apéndice G

PROCEDIMIENTO DE ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS_

Adjunto le envío el material así como las instrucciones para la obtención, recogida y transporte de las muestras para la realización del ensayo clínico con código de protocolo P04659 cuyo promotor es el Grupo GENOM.

MATERIAL SUMINISTRADO

- Etiquetas codificadas para indentificación de los tubos
- Tubos de recogida de muestra de 5 ml
- Guantes.
- Gradillas para su almacenamiento en el congelador.
- Bolsas con la dirección del CNIO para la recogida.

RECOGIDA DE LA MUESTRA DE LCR

El investigador guardará el LCR sobrante de la punción lumbar realizada para la confirmación del diagnóstico 1ml-2ml hasta su envío al CNIO, para la determinación del Gen MGMT

IDENTIFICACIÓN DE LOS TUBOS DE MUESTRA

Los tubos están perfectamente identificados con las etiquetas que Chiltern les ha proporcionado con el código de Paciente y centro. La etiqueta con el mismo código se pegará al Cuaderno de recogida de datos de este paciente

13. ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Una vez tenga el tubo identificado, contacte con Chiltern en el horario establecido.

No almacenar, la muestra podrá estar 24h a temperatura ambiente.

TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS

Deberá introducir cada tubo etiquetado con el código de paciente y centro en el sobre facilitado por Chiltern para el transporte de las muestras con la dirección del CNIO,

En el momento de enviar las muestras deberá ponerse en contacto con Chiltern International Spain 918042159, Chiltern le proporcionará un mensajero en el horario que usted nos indique.

Recuerde:

- 1.- Deberá haber una persona de contacto en el centro, responsable de la recogida de las muestras.
- 2.- Una vez el CNIO le proporcione el resultado de la determinación deberá anotarlo en el cuaderno en el apartado indicado para ello, y deberá anotar y guardar el informe en la historia clínica del paciente.

Para cualquier consulta o aclaración al respecto, les ruego se pongan en contacto con nosotros.

Chiltern International Spain

Dirección: Ronda de Poniente 10, 2ª planta

28760 Tres Cantos – Madrid

Teléfono: 91 804 21 59

Fax: 91 804 23 27

Project Manager: Marta Puchol Incertis.

Clinical Research Associate: Angeles Rosa.