



ENSAYO FASE I-II DE TEMOZOLOMIDA METRONÓMICA CON INTENSIFICACIÓN INTERMITENTE E IRINOTECÁN EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA RECIDIVADO

Promotor GENOM (Grupo Español de Neurooncología Médica)

Coordinador: Gaspar Reynés

Tipo de Documento: **Protocolo de Trabajo 4** (Incluye Protocolo versión 1.0 de 25/07/2006 junto con las enmiendas nº 1 de 15/11/2006, nº 2 de 02/07/2007, nº 3 de 02/01/2008, nº 4 de 18/03/2009, nº 5 de 25/05/2009 y nº 6 de 24/06/2009, nº 7 de 25/09/2009, nº 8 de 30/09/2009 y nº 9 de 28/01/2010)

Número EUDRACT: 2006-004408-37

Fase: I-II

Versión Protocolo: Protocolo versión 1, 25/07/2006

Fecha Versión: 28/01/2010

Aviso: Parte o toda la información presentada en este documento puede ser material no publicado y debe ser tratado como *confidencial y propiedad del promotor*, de ninguna manera será divulgado a persona no autorizada, incluyendo publicaciones y presentaciones, sin una autorización por escrito del Promotor.

1. Resumen

Tipo de Solicitud	Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva condición de uso
Promotor	Grupo Español de Neurooncología Médica(GENOM) C/ Conde de Aranda, 20, 5º dcha.; 28001 Madrid Tel: 963.866.011; Fax: 963.866.697
Título del Ensayo Clínico	“Ensayo Fase I-II de Temozolomida Metronómica con intensificación intermitente e Irinotecán en pacientes con Glioblastoma recidivado.”
Código del Protocolo	GENOM-007
Coordinador e Investigador Principal del Estudio	Dr. Gaspar Reynés Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Fe
Centros previstos	Se prevé la participación de 10 Servicios de Oncología Médica de Hospitales Españoles
Comités Éticos de Investigación Clínica de Referencia	CEIC del hospital Universitario La Fe
Nombre y calificación de las personas responsables de la Monitorización	Experior, S.L. C/ 1º de Mayo, 31, 32 46130 Massamagrell (Valencia) Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91
Fármaco Experimental	Temozolomida (TMZ) a una dosis 50 mg/m ² /día, por vía oral, dividida en tres tomas iguales de aproximadamente 17 mg/m ² cada 8 horas, desde el día 1 al 28, con excepción de los días 8 y 22 del ciclo, en los que se administrará una dosis única de TMZ de 100 mg/m ² , por la mañana. Irinotecán (CPT-11) administrado por vía intravenosa entre 3 y 6 horas después de la TMZ, los días 8 y 22 de cada ciclo en una única dosis matutina. La dosis de CPT-11 se irán escalando en sucesivas cohortes de pacientes de 100 a 165 mg/m ² .
Fase del Ensayo	I-II

Objetivos	<p><u>Objetivo principal Fase I:</u></p> <p>Determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de CPT-11 administrado los días 8 y 22 en combinación con un régimen fijo y continuo de TMZ metronómica, en ciclos de 28 días.</p> <p><u>Objetivo principal Fase II:</u></p> <p>Supervivencia libre de progresión a los 6 meses.</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Tasa de respuesta.• Supervivencia global.• Perfil de toxicidad.
Diseño	Estudio de fase I-II, de un único brazo y multicéntrico sobre la utilización de Temozolomida metronómica con pauta fija e Irinotecán con escalada de dosis, como tratamiento en pacientes con Glioblastoma recidivado.
Variable principal de valoración	Supervivencia Libre de Progresión a los 6 meses.
Población en estudio y número total de sujetos	Pacientes adultos con Glioblastoma confirmado histológicamente en la primera recaída, evaluados por una RM, tras resección quirúrgica o biopsia, radioterapia, y quimioterapia de primera línea con TMZ. 30 pacientes.
Duración aproximada de la participación de los sujetos	El tratamiento se aplicará hasta un máximo de 9 ciclos, progresión de la enfermedad o hasta que aparezca toxicidad inadmisibles.
Calendario y fechas previstas de finalización	Periodo de Reclutamiento Fase I: el tiempo necesario para determinar la DMT de CPT-11. Periodo de Reclutamiento Fase II: 16 meses. Periodo de Seguimiento : 21 meses (9 meses de tratamiento y 12 meses de seguimiento). Fecha Prevista de Inicio: 03/09/2007. Fecha Prevista de Finalización: 30/06/2012.

2. Índice

1. Resumen.....	2
2. Índice	4
Abreviaturas.....	6
3. Información general.....	8
3.1 Identificación del ensayo	8
3.2 Tipo de ensayo clínico	8
3.3 Descripción de los fármacos en estudio	8
3.4 Promotor	9
3.5 Técnico responsable de la elaboración y control de las muestras.....	9
3.6 Técnicos responsables de la monitorización	9
3.7 Investigadores del ensayo	9
3.8 Centros participantes.....	9
3.9 Duración prevista del ensayo	10
4. Justificación y objetivos.....	10
4.1 Justificación	10
4.2 Objetivos del ensayo.....	16
5. Tipo de ensayo y diseño del mismo	16
5.1 Fase del ensayo clínico.....	16
5.2 Proceso de aleatorización	16
5.3 Diseño	16
ESQUEMA DE ACTIVIDADES FASE I / II.....	17
5.4 Técnicas de enmascaramiento.....	18
5.5 Evaluación del estudio.....	18
5.6 Dosis no utilizadas	18
6. Selección de los sujetos.....	18
6.1 Criterios de inclusión.....	18
6.2 Criterios de exclusión	19
Número de sujetos previstos	19
6.3 Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos	19
6.4 Duración del periodo de reclutamiento.....	20
7. Descripción del Tratamiento	20
7.1 Descripción de la dosis, intervalo, vía y pauta de administración.....	20
7.2 Criterios para modificar las pautas de tratamiento durante el ensayo.....	23
7.3 Tratamientos concomitantes	25
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta	26
8.1 Variables de valoración.....	26
8.2 Desarrollo del ensayo	27
8.3 Valoración de la respuesta	29
9. Acontecimientos adversos.....	30

9.1	Definiciones	30
9.2	Detección y documentación de acontecimientos adversos.....	31
9.3	Procedimientos para la notificación inmediata de acontecimientos graves o inesperados.....	33
10.	Aspectos éticos.....	34
10.1	Consideraciones generales	34
10.2	Comité ético de investigación clínica	34
10.3	Consentimiento informado	34
10.4	Confidencialidad y Acceso a los datos.....	35
10.5	Póliza del seguro	35
11.	Consideraciones prácticas	36
11.1	Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo	36
11.2	Procedimientos de monitorización	36
11.3	Procedimientos de inspección	37
11.4	Registro de los datos y conservación de documentos	37
11.5	Enmiendas al protocolo	38
11.6	Interrupción del estudio.....	39
11.7	Envasado, etiquetado, dispensación y almacenamiento de la medicación	39
11.8	Contabilidad de la medicación	39
11.9	Condiciones de publicación de los resultados	39
12.	Análisis estadístico	40
12.1	Tamaño Muestral	40
12.2	Definición de la población	40
12.3	Análisis de Eficacia	41
12.4	Análisis de la Seguridad	41
13.	Bibliografía	42
	Anexo I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	44
	Anexo II: FICHA TÉCNICA	45
	Anexo III: PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO.....	46
	Anexo IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI.....	47
	Anexo V: PÓLIZA DEL SEGURO	50
	Anexo VI: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	51
	Anexo VII: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	52
	Apéndice 1: ÍNDICE DEL ESTADO FUNCIONAL DE KARNOFSKY	53
	Apéndice 2: ÍNDICE DE BARTHEL.....	54
	Apéndice 3: CRITERIOS DE McDONALD PARA LA VALORACIÓN GLOBAL DE LA RESPUESTA.....	55
	Apéndice 4: CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN DEL NCI-CTC Versión 3.0	56

Abreviaturas

AA:	Acontecimiento adverso.
AAG:	Acontecimiento Adverso Grave.
AEMPS:	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
AUC:	Área bajo la curva.
bFGF:	Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico.
CAM:	Membrana Corioalantoidea.
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
CEP:	Células Progenitoras Circulantes.
CPT-11:	Irinotecán.
CRD:	Cuaderno de Recogida de Datos.
CYP:	Citocromo P450.
DMT:	Dosis Máxima Tolerada.
EE:	Enfermedad Estable.
FAE:	Fármacos Antiepilépticos.
GB:	Glioblastoma.
G-CSF:	Factores de Crecimiento de Colonias de Granulocitos.
HUVEC:	Células Endoteliales de la Vena Umbilical Humana
MGMT:	O ⁶ Metilguanina – ADN metiltransferasa.
NCI-CTC:	Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional del Cáncer.
PBMC:	Células Mononucleares Sanguíneas Periféricas.
PDGF:	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas.
PDGFR:	Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas.
PE:	Progresión de la enfermedad.
PKC:	Proteína cinasa C.

RA:	Reacción Adversa.
RAN:	Recuento Absoluto de Neutrófilos.
RAP:	Recuento Absoluto de Plaquetas.
RC:	Respuesta Completa.
RM:	Resonancia Magnética.
RP:	Respuesta Parcial.
RT:	Radioterapia.
Rx:	Rayos X.
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión.
SU10944:	Inhibidor Selectivo de la Tirosincinasa del VEGFR.
SU11248:	Sunitinib.
TLD:	Toxicidad Limitante de Dosis.
TMZ:	Temozolomida.
TSP-1:	Trombospondina – 1.
VEGF:	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
VEGFR:	Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
sVEGFR:	Receptor soluble del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular-1.

3. Información general

3.1 *Identificación del ensayo*

1. **Código de protocolo:** GENOM-007.
2. **Título:** “Ensayo Fase I-II de Temozolomida Metronómica con intensificación intermitente e Irinotecán en pacientes con Glioblastoma recidivado.”

3.2 *Tipo de ensayo clínico*

Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva condición de uso.

3.3 *Descripción de los fármacos en estudio*

Fármacos experimentales:

Temozolomida (TMZ)

Forma farmacéutica: Cápsulas duras.

Composición cuantitativa: La cápsula contiene lactosa anhidra, sílice anhidra coloidal, glicolato sódico de almidón, ácido tartárico, ácido esteárico. Los cuerpos de las cápsulas contienen gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato sódico y se imprimen con tinta farmacéutica.

Cápsula de 5 mg: impresión verde que contiene goma laca de grado farmacéutico, propilenglicol, hidróxido amónico, dióxido de titanio (E 171), óxido amarillo de hierro (E 172) e indigotina (E 132).

Cápsula de 20 mg: impresión marrón que contiene goma laca de grado farmacéutico, propilenglicol, hidróxido amónico, hidróxido potásico, dióxido de titanio (E 171), óxido negro de hierro (E 172), óxido amarillo de hierro (E 172), óxido marrón de hierro (E 172) y óxido rojo de hierro (E 172).

Cápsula de 100 mg: impresión azul que contiene barniz de grado farmacéutico (modificado) en una mezcla de etanol/goma laca, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171) e indigotina (E 132).

Cápsula de 250 mg: impresión negra que contiene goma laca de grado farmacéutico, propilenglicol, hidróxido amónico, hidróxido potásico y óxido negro de hierro (E 172).

Irinotecán (CPT-11)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Composición cuantitativa: El concentrado contiene 20 mg/ml de clorhidrato de irinotecán trihidratado (equivalente a 17,33 mg/ml de irinotecán), D-sorbitol, ácido láctico, hidróxido sódico (ajuste del pH a 3,5) y agua para inyectables:

Vial de 2 ml: contiene 40 mg de clorhidrato de irinotecán (DCI) trihidratado.

Vial de 5 ml: contiene 100 mg de clorhidrato de irinotecán (DCI) trihidratado.

3.4 Promotor

Grupo Español de Neurooncología Médica (GENOM)

C/ Conde de Aranda, 20, 5º dcha.; 28001 Madrid

Tel: 963.866.011; Fax: 963.866.697

3.5 Técnico responsable de la elaboración y control de las muestras

El Director Técnico de la empresa fabricante de los productos del Ensayo figuran en las fichas técnicas.

3.6 Técnicos responsables de la monitorización

Experior, S.L.

C/ 1º de Mayo, 31, 32

46130 Massamagrell (Valencia)

Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91

3.7 Investigadores del ensayo

En este ensayo clínico participarán como investigadores, médicos especialistas en oncología.

3.8 Centros participantes

En este ensayo clínico se prevé la participación de 11 Servicios de Oncología Médica de Hospitales Españoles.

3.9 Duración prevista del ensayo

Periodo de Reclutamiento Fase I: 4 meses.

Periodo de Reclutamiento Fase II: 16 meses.

Periodo de Seguimiento : 21 meses (9 meses de tratamiento y 12 meses de seguimiento).

Fecha Prevista de Inicio: 03/09/2007.

Fecha Prevista de Finalización: 30/06/2012.

4. Justificación y objetivos

4.1 Justificación

La incidencia de tumor cerebral en la Unión Europea es superior a 8 casos por cada 100.000 habitantes⁽¹⁾. Casi la mitad de los tumores cerebrales son gliomas, y la mayoría de estos son glioblastomas (GB). El pronóstico de GB sigue siendo desalentador, con una supervivencia mediana de aproximadamente 8 meses⁽²⁾.

La temozolomida (TMZ), administrada en una dosis de 200 mg/m²/día en una pauta de 5 días cada 4 semanas, en GB recurrente, ha demostrado una actividad moderada. En los pacientes con primera recaída de GB, dos ensayos fase II, demostraron una tasa de respuesta del 8% y del 5,4 %, y una supervivencia a los 6 meses del 46% y del 60 %, respectivamente^(3,4). Este último ensayo fue un estudio aleatorizado de TMZ vs Procarbazona.

Se ha administrado TMZ en pautas diarias continuas, con periodos de tratamiento muy superiores a los cinco días. La justificación de tal estrategia ha sido, por una parte, producir la depleción celular de O⁶ metilguanina - ADN metiltransferasa (MGMT) – una enzima que produce resistencia a los agentes alquilantes – y por otra, alcanzar una intensidad de dosis más alta⁽⁵⁾.

La administración prolongada de TMZ, ha sido utilizada en primera línea junto con radioterapia (RT) simultáneamente, con buenos resultados. Recientemente, un ensayo aleatorizado que compara RT vs RT más TMZ ha demostrado un beneficio en la supervivencia global (12,1 meses vs 14,6 meses), en la supervivencia libre de progresión (5/6,9 meses) y en la supervivencia a los 2 años (1,5 %/10,7%). Se administró TMZ continua todos los días en una dosis de 75 mg/m² desde el primer hasta el último día de RT, seguido de 6 ciclos con una dosis de 150-200 mg/m² durante cinco días cada 28 días⁽⁶⁾. Posteriormente se ha publicado otro ensayo en fase II no aleatorizado de RT concurrente con TMZ, en el que se administraron 50

mg/m² de TMZ cada día de RT, sin ciclos post-RT. La supervivencia mediana fue de 19 meses, con una supervivencia libre de progresión de 8 meses. La supervivencia a 1 y 2 años fue del 72% y 26 %, respectivamente⁽⁷⁾.

En los últimos años se han publicado varios estudios de quimioterapia a dosis bajas y continuas - posología metronómica – que mejora el efecto antiangiogénico de muchos fármacos citotóxicos^(8,9,10). La exposición de células endoteliales a dosis bajas y continuas de diferentes fármacos quimioterápicos estimula la expresión de trombospondina I, un inhibidor de la migración y la proliferación de células endoteliales⁽¹¹⁾. También se ha demostrado que la posología metronómica de ciclofosfamida provoca una caída prolongada de los niveles sanguíneos y la viabilidad de las células progenitoras endoteliales circulantes (CEP), mientras que la administración intermitente de las dosis máximas toleradas (DMT) fue seguida de una fuerte movilización de las CEP pocos días después del fin de ciclo del fármaco⁽¹²⁾.

Las micropartículas (MPCs), nanofragmentos de membrana provenientes de la apoptosis endotelial, tienen una actividad procoagulante y proinflamatoria y constituyen mediadores de citocinas y adhesinas que promueven la señal de activación celular. La técnica más utilizada para identificarlas es la centrifugación combinada con la citometría de flujo. Se ha especulado sobre el posible papel de las micropartículas en los eventos trombóticos inducidos por la quimioterapia. (Meziani et al. *Pharmacological reports*, 2008, 60:75-84. Lechner D, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombosis: a role for microparticles and tissue factor? *Semin Thromb Hemost* 2008;34:199-203).

En un ensayo de Kurzen et al se utilizaron las pruebas de adhesión y proliferación de membrana corioalantoidea in vivo (CAM) y la de Matrigel in vitro con células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) para determinar los efectos antiangiogénicos de diferentes dosis de TMZ. En el ensayo de CAM y en el ensayo de Matrigel in vitro, la angiogénesis se inhibió en 5 µM TMZ, mientras que la inhibición de la proliferación celular endotelial o de la adhesión celular endotelial a fibronectina inducidas por el factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF) o por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), fueron necesarias concentraciones de TMZ de al menos 25 µM, lo que indica que las vías de bFGF, VEGF o PKC podrían no estar implicadas inicialmente en el efecto antiangiogénico observado. La baja concentración de TMZ requerida para obtener un efecto antiangiogénico corresponde a las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la administración oral de 20 mg/m² cada 8 horas⁽¹³⁾.

Existen antecedentes clínicos sobre la eficacia del tratamiento con TMZ metronómica. Hofer et al notificaron una respuesta completa en un paciente con un GB voluminoso que no había sido irradiado₍₁₄₎. El rendimiento farmacocinético de TMZ avala el uso de pautas con varias administraciones del fármaco al día. En un estudio se observó la concentración plasmática máxima (5,8 µg/ml) entre 0,33 a 2,0 horas (media, 1,2 horas) tras la administración oral de 200 mg de ¹⁴C-TMZ. El fármaco fue rápidamente eliminado del plasma, observándose concentraciones no cuantificables 8 horas después del tratamiento en la mayoría de los pacientes₍₁₅₎. Con respecto a la depleción de MGMT, en un estudio llevado a cabo en pacientes con tumores sólidos metastáticos, los pacientes que recibieron una única dosis de 200 mg/m² de TMZ, tuvieron una actividad de MGMT basal del 50% en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) 24 horas después de la administración. Por el contrario, los pacientes que recibieron un régimen con administración del fármaco dos veces al día presentaron una actividad de MGMT basal < 10% en las PBMC. No obstante, al cabo de cinco días, se apreció en ambos grupos una depleción de la actividad de MGMT basal > 95% en las PBMC. Cabe destacar que, no hubo correlación entre la actividad de MGMT en las PBMC y en el tejido tumoral, pues sólo 10 de los 15 pacientes con biopsias tumorales evaluables, presentaron una depleción de MGMT > 50% en muestras tumorales₍₁₆₎. Riccardi et al han estudiado la farmacocinética de la TMZ administrada tres veces al día en pacientes tratados con dosis que oscilaban entre los 120 y los 200 mg/m² diarios, durante cinco días. No se encontró ninguna correlación entre la toxicidad hematológica y el AUC de la TMZ₍₁₇₎.

Un reciente estudio realizado con un modelo de cáncer pancreático neuroendocrino en ratones transgénicos, sugiere el uso de quimioterapia de dosis metronómica para provocar la apoptosis endotelial, combinada con una quimioterapia convencional, basada en la Dosis Máxima Tolerada (DMT), para producir la apoptosis de células tumorales (régimen *chemo-switch*). La quimioterapia estándar probablemente afecta a las células endoteliales de los tumores, pero los periodos de descanso entre los ciclos permiten que éstas se recuperen. Como los pericitos juegan un papel importante en la angiogénesis, los autores ensayaron la asociación de imatinib o SU11248 para lograr la inhibición de los PDGFR, que intervienen en la regulación de los pericitos. Por último, comprobaron la asociación de SU10944, un inhibidor selectivo de la tirosinasa del VEGFR. El tratamiento combinado más eficaz fue la asociación de ciclofosfamida en régimen *chemo-switch* + SU11248, que produjo un 97% de respuesta. La combinación de quimioterapia metronómica + SU10944 +

imatinib y la pauta *chemo-switch* + imatinib fueron también muy eficaces, con un 81% y un 78% de respuestas, respectivamente⁽¹⁸⁾.

El irinotecán (CPT-11) es un fármaco antineoplásico que ha obtenido resultados interesantes en gliomas de alto grado. El CPT-11 es un derivado semisintético de la camptotecina. Al igual que otras camptotecinas, el CPT-11 inhibe el enzima ADN-topoisomerasa I⁽¹⁹⁾. Se han empleado varias pautas de CPT-11 en el tratamiento de los gliomas de alto grado. Friedman et al describieron uno de los regímenes de CPT-11 más eficaces en gliomas. Trataron a 60 pacientes con gliomas de alto grado, extensamente pretratados (80% GB) con una dosis semanal de 125 mg/m² de CPT-11 durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso, alcanzando un 15% de respuestas. Cabe mencionar que un 17% de los pacientes con GB alcanzaron una respuesta objetiva. Pocos pacientes presentaron toxicidad, consistente en neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea. Las concentraciones plasmáticas de CPT-11 y su metabolito SN-38 fueron significativamente más bajas que las observadas en un grupo de pacientes con cáncer colorrectal, probablemente debido al tratamiento simultáneo con antiepilépticos o dexametasona en casi todos los pacientes con glioma⁽²⁰⁾.

Se han publicado diversos estudios sobre la combinación de TMZ y CPT-11. En un ensayo fase I, Wagner et al administraron TMZ los días 1 a 5, y CPT-11 los días 1 a 5 y 8 a 12 en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios. Las DMT fueron 100 mg/m² para la TMZ y 10 mg/m² para el CPT-11⁽²¹⁾. Gruber et al realizaron un estudio combinando 200 mg/m² de TMZ al día durante cinco días y 125 mg/m² de CPT-11 los días 6, 13 y 20 inicialmente (pauta A) y posteriormente cambiaron a 200 mg/m² TMZ al día durante 5 días y 350 mg/m² de CPT-11 el día 6, cada 28 días (pauta B). Se incluyeron 32 pacientes, 6 en la pauta A, 24 en la pauta B, y 2 que iniciaron el tratamiento con la pauta A y posteriormente cambiaron a la pauta B. Se alcanzaron respuestas objetivas en 5 de 18 pacientes con GB (27,7%) y en 5 de 14 pacientes con glioma anaplásico (35,7%). Un paciente presentó leucopenia grado IV, dos pacientes presentaron trombocitopenia grado IV y otros dos pacientes fiebre neutropénica⁽²²⁾. Jones et al llevaron a cabo un estudio fase I con tres pautas de tratamiento. Grupo 1: TMZ los días 1-14 + CPT-11 el día 8, cada 28 días. Se produjo Toxicidad Limitante de Dosis (TLD) hematológica y digestiva para una dosis de TMZ de 125 mg/m² y para una dosis de CPT-11 de 250 mg/m². El protocolo fue entonces modificado para evaluar dosis inferiores de TMZ y dosis superiores de CPT-11. Grupo 2: TMZ los días 1 a 7 y 15 a 21 + CPT-11 los días 1, 15 y 22, cada 42 días. Esta pauta se consideró intolerable debido a la toxicidad digestiva. Grupo 3: TMZ los

días 1 a 7 y 15 a 21 + CPT-11 los días 1 y 15, cada 28 días. Los autores no tenían datos clínicos sobre este grupo de tratamiento en el momento de la publicación⁽²³⁾.

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre TMZ y CPT-11. Este aumento de la actividad de la combinación es dependiente de la pauta, y es claramente más alto cuando la TMZ se administra antes que CPT-11^(24,25). Este hallazgo es coherente con la hipótesis de que la metilación de O⁶- guanina llevaría al reclutamiento de topoisomerasas I, incrementando así la eficacia de las camptotecinas. Por otra parte, cabe destacar que la actividad citotóxica de la combinación TMZ-CPT-11 parece ser parcialmente independiente de los fenotipos de MGMT y de reparación de falsos emparejamientos⁽²⁴⁾.

Tomados conjuntamente, estos datos avalan la utilización de una posología metronómica de TMZ, con intensificación intermitente de dosis, seguida de la administración de CPT-11. La TMZ metronómica mejora su efecto antiangiogénico. La intensificación de TMZ intermitente seguida de CPT-11, optimizaría la actividad citotóxica y la interacción sinérgica de ambos fármacos. Esta propuesta deberá ser desarrollada en dos fases: Un ensayo fase I, de ajuste de dosis, seguido de un ensayo fase II para evaluar la eficacia del tratamiento combinado.

La falta de estudios clínicos previos con un enfoque similar, plantea algunas dificultades en el diseño de la pauta de tratamiento. Sin embargo, varios estudios de la combinación de TMZ y CPT-11, en particular el ensayo llevado a cabo por Jones et al⁽²³⁾, proporcionan una base para establecer la dosis diaria de TMZ en torno a 50 mg/m², repartida en tres administraciones al día, y una intensificación bimestral con una única dosis de 100 mg/m² de TMZ, seguida de una dosis inicial de 100 mg/m² de CPT-11. Con esta pauta, la dosis diaria de TMZ es la misma que la que Combs et al utilizaron en su ensayo⁽⁷⁾, y es probable que pueda alcanzar un efecto antiangiogénico, tal como afirman Kurzen et al⁽¹³⁾.

El siguiente paso debería ser la adición de un agente que tenga como objetivo el VEGF y/o el PDGF, como SU11248, PTK787/ZK222584 o imatinib.

Estudios complementarios

A fin de evaluar las correlaciones entre las características biológicas de los tumores y el resultado del tratamiento, sería conveniente llevar a cabo algunos estudios en el plasma y en el tejido tumoral de los pacientes.

Bocci et al han descrito que la exposición prolongada de las células endoteliales a diferentes agentes anticancerígenos provocó una marcada inducción de la expresión genética y proteica de trombospondina 1 (TSP-1), un potente inhibidor de la

angiogénesis específico del endotelio. También se han detectado aumentos de la TSP-1 circulante en el plasma de ratones portadores de tumores humanos tratados con ciclofosfamida metronómica⁽¹¹⁾.

El producto del gen inhibidor PTEN participa en la regulación de la proliferación y la migración celular, induce la expresión de la TSP-1 y suprime la actividad angiogénica⁽²⁶⁾.

En consecuencia, establecemos la hipótesis de que la TMZ metronómica aumentará el nivel de la TSP-1 en plasma y de que el resultado clínico se corresponderá con la expresión del PTEN.

En un reciente estudio, Lamszus et al. observaron que las concentraciones del receptor 1 soluble del VEGF (sVEGFR-1) y del VEGF-A se correspondían con la densidad de microvasos, y que la proporción de sVEGFR-1/VEGF-A era 2,6 veces en los GB, en comparación con los astrocitomas difusos. Además, el sVEGFR-1 recombinante inhibió la quimiotaxis de las células endoteliales inducida por extractos tumorales⁽²⁷⁾.

Por último, el papel del MGMT en relación con la eficacia de los agentes alquilantes es bien conocido. El hallazgo de que la actividad de la combinación de TMZ + CPT-11 es parcialmente independiente de la actividad del MGMT⁽²⁴⁾ añade interés a la evaluación de la expresión del MGMT en este estudio.

En resumen, sería interesante evaluar:

- Los niveles de TSP-1 en plasma antes y durante el tratamiento, para averiguar si sus posibles cambios se corresponden con los resultados clínicos.
- Los niveles de VEGF-A y sVEGFR-1 en plasma, y la correlación de los mismos con los resultados clínicos.
- Los niveles de micropartículas antes y después del tratamiento, para averiguar su posible correlación con la respuesta y con los eventos trombóticos.
- La expresión inmunohistoquímica de la proteína PTEN en tejido tumoral, y la correlación de ésta con los resultados clínicos.
- La expresión inmunohistoquímica del MGMT, y el estado de mutación del promotor de MGMT, y la correlación de ambos con los resultados clínicos.

4.2 *Objetivos del ensayo*

Objetivo principal Fase I:

Determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de CPT-11 administrado los días 8 y 22 en combinación con un régimen fijo y continuo de TMZ metronómica, en ciclos de 28 días.

Objetivo principal Fase II:

Supervivencia libre de progresión a los 6 meses.

Objetivos secundarios:

- Tasa de respuesta.
- Supervivencia global.
- Perfil de toxicidad.

Estudios Complementarios:

- Evaluar el efecto del tratamiento sobre la concentración plasmática de trombospondina-1 (TSP1), receptor 1 VEGF soluble (sVEGFR-1) y VEGF-A, así como sobre los niveles de micropartículas, y la correlación de éstos con el resultado clínico.
- Valorar la correlación entre la expresión inmunohistoquímica de las proteínas PTEN y MGMT, y del estado de metilación del promotor del gen MGMT en muestras parafinadas de tumor, los resultados clínicos.

5. Tipo de ensayo y diseño del mismo

Ensayo clínico multicéntrico, abierto, fase I-II.

5.1 *Fase del ensayo clínico*

Fase I-II.

5.2 *Proceso de aleatorización*

No procede.

5.3 *Diseño*

Este estudio se ha diseñado como un estudio de fase I-II, de un único brazo y multicéntrico sobre la utilización de Temozolomida metronómica con pauta fija e Irinotecán con escalada de dosis, como tratamiento en pacientes con Glioblastoma recidivado.

A continuación se detalla un esquema de actividades del estudio dividido según las dos fases del ensayo clínico

ESQUEMA DE ACTIVIDADES FASE I / II

Pruebas / Observaciones	Evaluación inicial (dentro de las 3 semanas previas)	En cada visita(*)	Día 8 de los ciclos impares a partir del 3 ^{er} ciclo (3 ^o , 5 ^o y 7 ^o)	Fin del estudio(**) o retirada prematura
Consentimiento informado	x			
Historia clínica	x			
Exploración física/peso/altura	x	x ⁽¹⁾	x	x
Índice de Karnofsky	x	x	x	x
Índice de Barthel	x		x	x
Hemograma	x	x	x	
Perfil bioquímico ⁽²⁾	x	x ⁽³⁾	x	
Toma de muestra para TSP1, sVEGFR1 y VEGF-A	x		x	
Tejido tumoral ⁽⁴⁾	x			
RM cerebral	x		x	x
Rx de Tórax	x			
Evaluación de la necesidad de dexametasona	x	x		
Evaluación de la toxicidad ⁽⁵⁾		x		x
Evaluación de la respuesta			x ⁽⁶⁾	x

(*) Fase I: Visita médica y hemograma semanal (días 1, 8, 15 y 22) en los 2 primeros ciclos, hasta el día 1 del 3er ciclo inclusive. En adelante, días 8 y 22.

(*) Fase II: Visita médica y hemograma quincenal (días 8 y 22) durante todos los ciclos

(**) Dentro de los 15 días siguientes a la finalización del 9º ciclo

(1) Exploración física básica

(2) Urea, creatinina, bilirrubina total, LDH, GOT, GPT y fosfatasa alcalina

(3) Se realizará en el día 8

(4) 7-8 laminillas para inmunohistoquímica con cortes de tejido parafinado, una de ellas teñida con hematoxilina-eosina. Se permite el envío del bloque.

(5) Los acontecimientos adversos serán seguidos y documentados desde la firma del consentimiento informado hasta 30 después del FdT.

(6) Entre los días 1 y 7 del ciclo. Puede admitirse entre el día 23 del ciclo anterior y el día 7

5.4 Técnicas de enmascaramiento

No aplicable. Se trata de un estudio abierto.

5.5 Evaluación del estudio

En las tres semanas previas al inicio del tratamiento se realizará una exploración física, un recuento sanguíneo, una evaluación bioquímica básica y una RMN, que deberá demostrar recidiva o progresión de tumor. En cada visita se efectuará también una exploración física, un recuento sanguíneo y una evaluación bioquímica básica. Cada dos ciclos se efectuará una RM cerebral. La evaluación de la respuesta del tumor se basará en los criterios definidos por MacDonald et al. Las visitas del estudio **durante la fase I** tendrán lugar los días 1, 8, 15 y 22 del primer y segundo ciclo de tratamiento, y los días 1, 8 y 22 del 3^{er} ciclo y los días 8 y 22 en los sucesivos ciclos, en caso de no observarse toxicidad significativa. **Durante la fase II, las visitas del estudio tendrán lugar los días 8 y 22 en todos los ciclos.**

5.6 Dosis no utilizadas

Los productos no usados o abiertos serán devueltos al promotor al final del estudio. El monitor encargado del ensayo clínico será responsable de comprobar los productos utilizados y no utilizados, así como de la organización del envío. Estas dosis no se administrarán a sujetos que no estén incluidos en el estudio.

6. Selección de los sujetos

Para ser susceptible de participar en el estudio, el sujeto debe cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

6.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes > 18 años de edad.
2. GB confirmado histológicamente, en primera recaída, evaluado por RM, tras resección quirúrgica o biopsia, radioterapia y quimioterapia de primera línea con TMZ. Se precisa que el paciente haya completado la radioterapia + TMZ concomitante y al menos 3 ciclos de TMZ adyuvante (de 5 días cada 28 días). La quimioterapia previa con CPT-11 no está permitida.
3. Índice de Karnofsky \geq 70.
4. RAN \geq 1.500/ μ l, recuento de plaquetas \geq 100.000/ μ l, hemoglobina > 10 g/dl, creatinina sérica y bilirrubina total < 1,5 veces el límite superior normal del laboratorio, transaminasas < 3,0 veces el límite superior normal del laboratorio.

5. Dosis de corticosteroides estable o decreciente \geq 72 horas antes de la RM basal y del tratamiento del estudio.
6. Esperanza de vida superior a los 3 meses.
7. Consentimiento informado por escrito.

6.2 Criterios de exclusión

1. Embarazo o lactancia.
2. Disfunción neurológica que impida la comprensión o la administración del tratamiento.
3. Vómitos u otra condición que interfiera con la administración oral de TMZ.
4. Tumor maligno previo o simultáneo, excluyendo carcinomas de células basales o cáncer cervical in situ.
5. Enfermedad simultánea que pudiera interferir con el tratamiento.
6. Tratamiento simultáneo con fármacos inductores o inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450 (CYP): en el caso de los pacientes que tomen antiepilépticos de estas características, se valorará la interrupción de dicho tratamiento o su sustitución por otro u otros fármacos sin efecto potente sobre el sistema CYP, al menos una semana antes de iniciar la quimioterapia, de acuerdo con las indicaciones del apartado 7.3.

Número de sujetos previstos

Como objetivo principal se ha elegido la supervivencia libre de progresión a los seis meses, de acuerdo con la tendencia observada en ensayos neuro-oncológicos (Brada M, Yung WK. Clinical trial end points in malignant glioma: need for effective trial design strategy. *Sem Oncol* 2000; 27 (Suppl 6): 11-19). Tal y como describen Brada et al (Brada M et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-66), se eligió una SLP del 10% a los 6 meses como límite inferior de eficacia para seleccionar tratamientos efectivos a partir de una vasta base de datos históricos. En su ensayo, la SLP a los 6 meses fue del 18%. Suponiendo una SLP hipotética a los 6 meses del 22% para el tratamiento experimental del presente ensayo, deberían reclutarse a un mínimo de 50 pacientes para que el IC del 95% estuviera situado entre el 10,52% y 33,48%.

6.3 Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

Los pacientes serán excluidos ó abandonarán su participación en el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Toxicidades grado 3 y 4 (NCI-CTC Versión 3.0).
- Retirada del consentimiento informado por parte del paciente.
- Por cualquier circunstancia que a criterio del investigador justifique la interrupción del tratamiento en beneficio del paciente.
- Progresión de la enfermedad.
- Muerte intercurrente.
- Pérdida de seguimiento.

Los pacientes que abandonen o sean excluidos del estudio por circunstancias no relacionadas directamente con los fármacos en estudio, ni relacionadas directa o indirectamente con la enfermedad especificada en el protocolo, serán considerados casos incompletos.

6.4 Duración del periodo de reclutamiento

El tiempo necesario para determinar la DMT de CPT-11 para la Fase I y 16 meses para la Fase II.

7. Descripción del Tratamiento

7.1 Descripción de la dosis, intervalo, vía y pauta de administración

El estudio consta de dos fases:

- Fase I: Determinación de la dosis máxima tolerada (DMT) de irinotecán (CPT-11) en administración intravenosa quincenal, combinado con temozolomida (TMZ) administrada diariamente por vía oral, a las dosis fijas que se indican a continuación.
- Fase II: Estudio de eficacia de la combinación, utilizando la DMT de CPT-11 establecida en la fase I.

Se definirá un ciclo como 28 días.

Fase I del ensayo:

El tratamiento consiste en la administración de:

- **Temozolomida (TMZ)** a una dosis 50 mg/m²/día, por vía oral, dividida en tres tomas iguales de aproximadamente 17 mg/m² cada 8 horas, desde el día 1 al 28, con excepción de los días 8 y 22 del ciclo, en los que se administrará una dosis única de TMZ de 100 mg/m², por la mañana.

Debido a que la formulación de las cápsulas de TMZ puede dificultar el ajuste de la dosis de 17 mg/m^2 , se aplicará la siguiente tabla, que asegura una dosis de entre $16,6$ y $19,35 \text{ mg/m}^2$:

Superficie Corporal en m^2	Dosis de TMZ cada 8 h.	Dosis resultante en mg/m^2	Dosis/ m^2 diaria en mg
1,50	25 mg	16,60	49,8
1,55	30 mg	19,35	58,05
1,60	30 mg	18,75	56,25
1,65	30 mg	18,18	54,54
1,70	30 mg	17,64	52,92
1,75	30 mg	17,10	51,3
1,80	30 mg	16,60	49,8
1,85	35 mg	18,90	56,7
2,00 ó más	35 mg	17,50	52,5

El ajuste de las dosis de 100 mg/m^2 se efectuará aplicando la dosis más cercana posible (por encima o por debajo de la dosis teórica) utilizando las cápsulas con diferentes formulaciones disponibles (5, 20, 100 y 250 mg).

Las cápsulas se ingerirán enteras, sin masticar, con unos 150 ó 200 cc de agua. La dosis de la mañana (orientativamente, a las 8'00 h.) se tomará en ayunas y a continuación el paciente permanecerá aproximadamente una hora sin tomar alimentos. La siguiente dosis (alrededor de las 16'00 h.) se tomará después de al menos 2 horas de ayuno (el paciente habrá terminado la comida sobre las 14'00 h. como máximo). La última dosis del día (sobre las 00'00 h.) se tomará igualmente después de 2 horas de ayuno como mínimo. Se intentará que las tomas de otros medicamentos que tome el paciente no coincidan - en la medida de lo posible - con las tomas de TMZ.

Si el paciente vomita no se permite repetir la administración de TMZ antes de la siguiente dosis prevista.

- **Irinotecán (CPT-11)** administrado por vía intravenosa entre 3 y 6 horas después de la TMZ, los días 8 y 22 de cada ciclo en una única dosis matutina. La dosis de CPT-11 se irán escalando en sucesivas cohortes de pacientes de acuerdo con la siguiente metodología

Se establecen cinco niveles de dosis de CPT-11:

Nivel	Dosis
Nivel 1	100 mg/m^2
Nivel 2	115 mg/m^2
Nivel 3	130 mg/m^2
Nivel 4	145 mg/m^2
Nivel 5	160 mg/m^2

Para el caso de que se alcanzara la toxicidad limitante de dosis (TLD) en el Nivel 1, se establecen dos niveles inferiores:

Nivel	Dosis
Nivel -1	85 mg/m ²
Nivel -2	70 mg/m ²

A efectos de escala de nivel se valorarán los 2 primeros ciclos de tratamiento.

Se incluirán 3 pacientes en el Nivel 1. Si ninguno de ellos experimenta TLD, se incluirá a 3 nuevos pacientes en el Nivel 2 de dosis, y así sucesivamente.

Si de los 3 pacientes incluidos inicialmente para cada nivel de dosis, 1 ó 2 pacientes experimentan TLD, se incluirán 3 pacientes más en el mismo nivel.

Si de los 6 pacientes incluidos menos de 3 pacientes experimentan TLD, se incluirán otros 3 pacientes en el siguiente nivel de dosis. Pero si de los 6 pacientes, 3 ó más pacientes experimentan TLD, se dará por concluida la fase I del ensayo y se iniciará la fase II con el nivel de dosis anterior.

Se procederá de la misma manera hasta alcanzar la TLD o hasta llegar al nivel 5.

En caso de que los 3 pacientes experimenten TLD en un nivel de dosis, se utilizaría el nivel de dosis anterior para el ensayo fase II. Si se produjera TLD en el nivel 1 de la dosis, el ensayo fase I tendría que reiniciarse con el Nivel -1 (85 mg/m²), si en este nivel de dosis los 3 pacientes también experimenta TLD tendría que reiniciarse el ensayo fase I en el Nivel -2 (70 mg/m²).

Todos los pacientes mantendrán el nivel de dosis que les fue asignado inicialmente en todos los ciclos, con excepción de los que formen parte de la cohorte en cuyo nivel de dosis se observe la TLD en un número de ellos que obligue a elegir el nivel de dosis inferior para la fase II. A partir de ese momento, todos los pacientes de esa cohorte seguirán el tratamiento con el nivel elegido para la fase II.

Definición de TLD:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500/μl >7 días.
- Recuento de plaquetas (RAP) <25.000/μl.
- Un retraso de más de 7 días en el inicio del 2º ciclo o 3º ciclo para permitir la recuperación de la toxicidad (RAN ≥1.500/μl y RAP ≥100.000/μl).
- Neutropenia febril grado 3 o grado 4.
- Toxicidad no hematológica de grados 3-4, excepto alopecia y náuseas/vómitos o diarrea sin profilaxis o tratamiento adecuado.

Fase II del ensayo:

Se administrará el mismo esquema de tratamiento descrito en la fase I. Las dosis de TMZ son las mismas que en la fase I. La dosis de CPT-11 será la que se determine como TLD en la fase I del ensayo.

El tratamiento se mantendrá hasta que se objetive progresión de la enfermedad o deba suspenderse por toxicidad. La duración máxima del tratamiento, dentro del ensayo, será de 9 ciclos.

7.2 Criterios para modificar las pautas de tratamiento durante el ensayo

Durante la fase I se efectuará una visita médica y hemograma los días 1, 8, 15 y 22 en los dos primeros ciclos; los días 1, 8 y 22 del 3^{er} ciclo y los días 8 y 22 en los sucesivos ciclos. Durante la fase II se efectuará una visita médica y hemograma los días 8 y 22 en todos los ciclos de tratamiento.

Ajustes de dosis de TMZ basados en la toxicidad hematológica:

El tratamiento con TMZ se mantendrá inalterado si RAN $\geq 1000/\mu\text{l}$ y RAP $\geq 75000/\mu\text{l}$). En caso de que alguno de estos valores sea inferior al indicado, se suspenderá la TMZ 7 días y efectuará un nuevo control analítico. La TMZ se reanudará si se ha alcanzado un RAN $\geq 1500/\mu\text{l}$ y un RAP $\geq 75000/\mu\text{l}$. De no ser así, se repetirá el proceso hasta un máximo de 4 semanas. Si en ese plazo persiste alguna de las toxicidades mencionadas, el paciente saldrá del ensayo.

La dosis de TMZ se disminuirá en un 20 % (siempre en 3 fracciones iguales al día, salvo los días 8 y 22) si el RAN es $< 1000/\mu\text{l}$ en dos determinaciones sucesivas con 1 semana de intervalo, o si se produce neutropenia febril con RAN $< 500/\mu\text{l}$, si el RAP es $< 75000/\mu\text{l}$ en dos determinaciones semanales sucesivas o si el RAP es $< 25000/\mu\text{l}$ en alguna determinación. Una vez que se ha efectuado una reducción de la dosis de TMZ en un paciente, se le mantendrá durante el resto del estudio. No se permiten más reducciones de dosis.

Ajustes de dosis de TMZ basados en la toxicidad no hematológica:

El tratamiento con TMZ se mantendrá cuando a la toxicidad no hematológica, sea de grado ≤ 2 , salvo para la alopecia (que no requiere tratamiento) y para las náuseas, vómitos y diarrea, que se tratarán adecuadamente.

En caso toxicidad de grado > 2 , se suspenderá la TMZ durante 7 días y se reanudará si la toxicidad es de grado ≤ 1 ó, en el caso de que los valores bioquímicos, no superen los indicados en los criterios de inclusión (creatinina y bilirrubina $< \text{Valor Normal} \times 1,5$. Transaminasas $< \text{Valor Normal} \times 3$). De no ser así, se repetirá el proceso hasta un

máximo de 4 semanas. Si en ese plazo persiste alguna de las toxicidades mencionadas, el paciente saldrá del ensayo.

La dosis de TMZ se disminuirá en un 20 % (siempre en 3 fracciones iguales al día, salvo los días 8 y 22) si es preciso retrasar la administración de TMZ dos semanas sucesivas por toxicidad no hematológica, o si se alcanza una toxicidad no hematológica grado 3 ó 4 en algún momento.

Una vez que se ha efectuado una reducción de la dosis de TMZ en un paciente, se le mantendrá durante el resto del estudio.

No se permiten más reducciones de dosis.

Ajustes de dosis de CPT-11 basados en la toxicidad hematológica:

El CPT-11 se administrará en la fecha prevista y a dosis plenas siempre y cuando los neutrófilos sean $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y las plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

Ajuste de dosis del CPT-11 de acuerdo con la toxicidad observada los días 8 ó 22:

- RAN $\geq 1.500/\mu\text{l}$: Administrar la infusión. Administrar las siguientes infusiones a la misma dosis.
- RAN $>999/\mu\text{l}$ y $<1.500/\mu\text{l}$: Suspender la infusión (no se permiten retrasos). Administrar las siguientes infusiones a la misma dosis.
- RAN $<1000/\mu\text{l}$: Suspender la infusión (no se permiten retrasos). Administrar las siguientes infusiones al 75% de la dosis inicial. No se permiten nuevas reducciones de dosis.
- RAP $\geq 100.000/\mu\text{l}$: No retrasar la infusión ni modificar la dosis.
- RAP $\geq 75.000/\mu\text{l}$ y $<100.000/\mu\text{l}$: Suspender la infusión (no se permiten retrasos). Administrar la siguiente infusión a la misma dosis si RAP $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Si se requiere una nueva suspensión (RAP $<100.000/\mu\text{l}$), administrar las siguientes infusiones al 75% de la dosis inicial. No se permiten nuevas reducciones de dosis.
- RAP $<75.000/\mu\text{l}$: Suspender la infusión (no se permiten retrasos). Administrar las siguientes infusiones al 75% de la dosis inicial. No se permiten nuevas reducciones de dosis.

Si se precisan más de 2 suspensiones sucesivas de CPT-11, el paciente saldrá del estudio.

Ajustes de dosis de CPT-11 basados en la toxicidad no hematológica:

El CPT-11 se administrará en la fecha prevista y a dosis plenas siempre y cuando la toxicidad no hematológica sea grado ≤ 2 según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC versión 3.0), salvo para la alopecia y para las náuseas, vómitos y diarrea no tratados adecuadamente.

En caso toxicidad de grado >2 el día correspondiente a una infusión de CPT-11, ésta se suspenderá (no se permite el retraso de una infusión de CPT-11). La siguiente infusión se administrará si la toxicidad es grado ≤ 1 ó, en el caso de que los valores bioquímicos, no superen los indicados en los criterios de inclusión (creatinina y bilirrubina $< \text{Valor Normal} \times 1,5$. Transaminasas $< \text{Valor Normal} \times 3$).

Si se precisan más de 2 suspensiones sucesivas de CPT-11, el paciente saldrá del estudio.

7.3 Tratamientos concomitantes

Los pacientes podrán recibir tratamiento paliativo y de soporte a criterio del investigador. Si el paciente requiere tratamiento con corticoides, se utilizará preferentemente dexametasona, a la dosis mínima requerida para el control de los síntomas.

Como tratamiento profiláctico de los efectos secundarios de la quimioterapia se recomienda:

- Para el tratamiento diario con TMZ no se utilizará tratamiento antiemético profiláctico, salvo que aparezcan náuseas o vómitos. En este caso se utilizará preferentemente metoclopramida, 10-20 mg p.o., 3 a 6 veces al día (como mínimo, media hora antes de cada ingesta de TMZ). En caso necesario podrá utilizarse un antagonista de la serotonina por vía oral (por ejemplo, granisetron, 1 mg una o dos veces al día).
- Antes de cada infusión de CPT-11 se administrará:
 - Un antiemético antagonista de la serotonina por vía i.v.
 - Atropina, 0,25 mg por vía s.c.

En la medida de lo posible se evitará el uso de corticoides a dosis altas como profilaxis de emesis antes de cada infusión de CPT-11.

Fármacos antiepilépticos (FAE):

De forma expresa se desaconseja el uso de FAE que sean inductores o inhibidores potentes de enzimas del citocromo P450 (CYP), ya que podría afectar los niveles de CPT-11 y de sus metabolitos. Si el paciente toma alguno de estos fármacos, en primer

lugar se valorará cuidadosamente la necesidad de seguir tratamiento antiepiléptico. Éste se suspenderá si el paciente no ha presentado nunca crisis comiciales. Si el paciente toma algún FAE inductor o inhibidor enzimático y precisa seguir con tratamiento antiepiléptico, se intentará reducir la dosis, sustituirlo o combinarlo con otros FAE con escasa actividad enzimática. En general, se desaconseja el uso de fenitoína, fenobarbital y carbamacepina. El ácido valproico es inhibidor enzimático y en teoría puede aumentar los niveles de CPT-11, por lo que es mejor no utilizarlo o reducir su dosis cuando sea posible. El levetiracetam, la lamotrigina, la gabapentina, la pregabalina, la tiagabina y la zonisamida no actúan sobre las isoenzimas del CYP y, por tanto, no modifican los niveles de CPT-11.

Uso de factores de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) y de eritropoyetina:

El uso profiláctico de G-CSF no está permitido. Sí pueden administrarse, a juicio del investigador, en caso de neutropenia febril.

La eritropoyetina puede utilizarse, a criterio del investigador, en caso de anemia. También está permitida la trasfusión de concentrados de hematíes o de plaquetas.

Tratamiento de la diarrea:

Uno de los efectos secundarios frecuentes del CPT-11 es la diarrea. En caso de presentarse diarrea moderada puede utilizarse loperamida, 1 mg por vía oral tras cada deposición. En caso de diarrea grado 3 ó 4 se aconseja la administración de loperamida, 1 mg cada 2 horas durante un mínimo de 12 horas y un máximo de 48 horas.

Toda la medicación concomitante será cuidadosamente registrada en los cuadernos de recogida de datos.

8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

8.1 Variables de valoración

Evaluación Primaria:

La variable principal será:

- En la Fase I determinar la DMT de CPT-11 administrado los días 8 y 22 en combinación con un régimen fijo, continuo y metronómico de TMZ.
- En la Fase II la Supervivencia Libre de Progresión a los 6 meses.

Evaluación Secundaria:

Las variables secundarias serán:

- Tasa de respuestas.
- Supervivencia global.
- Perfil de toxicidad.

Evaluación Estudios Complementarios:

Variables terciarias comunes a las fases I y II:

- Valorar el efecto del tratamiento en la concentración plasmática de trombospondina 1 (TSP1), del Receptor Soluble del VEGF (sVEGFR1) y del VEGF-A, y de las micropartículas, y su correlación con los resultados clínicos.
- Valorar la correlación entre la expresión inmunohistoquímica de las proteínas PTEN y MGMT, así como del estado de metilación del promotor del gen MGMT, en muestras parafinadas de tumor y su relación con los resultados clínicos.

8.2 *Desarrollo del ensayo*

Evaluación inicial (dentro de las 3 semanas previas al inicio del tratamiento):

- Firma del Consentimiento Informado.
- Historia clínica.
- Exploración física básica, incluyendo peso y talla.
- Índice de Karnofsky.
- Índice de Barthel.
- Hemograma.
- Perfil bioquímico que incluirá: urea, creatinina, bilirrubina total, LDH, GOT, GPT y fosfatasa alcalina.
- Toma de muestra de sangre para enzimoimmunoensayo de TSP1, sVEGFR1 y VEGF-A y para el conteo de micropartículas.
- Resonancia Magnética cerebral.
- Rx de tórax.
- Evaluación de la necesidad de dexametasona.

En cada visita:

- Exploración física básica.

- Hemograma.
- Índice de Karnofsky.
- Evaluación de la toxicidad.
- Evaluación de la necesidad de dexametasona.

El día 8 del 3º, 5º y 7º ciclos:

- Toma de muestra de sangre para determinación de los niveles de TSP1, sVEGFR1, VEGF-A y micropartículas.

El día 8 de cada ciclo:

- Perfil bioquímico que incluirá: urea, creatinina, bilirrubina total, LDH, GOT, GPT y fosfatasa alcalina.

El día 8 de los ciclos impares, a partir del 3er ciclo, y dentro de los 15 días siguientes a la finalización del 9º ciclo:

- Exploración física básica, incluyendo peso y talla.
- Índice de Karnofsky.
- Índice de Barthel.
- Hemograma.
- Perfil bioquímico que incluirá: urea, creatinina, bilirrubina total, LDH, GOT, GPT y fosfatasa alcalina.
- Evaluación de la respuesta mediante Resonancia Magnética cerebral, que se habrá efectuado durante la semana previa (entre los días 1 y 7 del ciclo. Dependiendo de las posibilidades del centro, puede admitirse que se efectúe entre el día 23 del ciclo anterior y el día 7).

En cualquier momento del ensayo:

Podrá efectuarse una RM si existen motivos que hagan sospechar una progresión del tumor o una complicación aguda (por ejemplo, una hemorragia).

Retirada del estudio:

Tras la retirada del paciente del ensayo, ya sea por progresión, toxicidad o por haber finalizado 9 ciclos de tratamiento, seguirán efectuándose visitas mensuales que incluirán:

- Exploración física básica, incluyendo peso y talla.

- Índice de Karnofsky.
- Índice de Barthel.
- Cada 2 meses a contar desde la última RM realizada dentro del período del ensayo, se efectuará una nueva RM cerebral para evaluación del tumor.

En caso de obtenerse respuesta completa, el paciente seguirá el tratamiento hasta completar 9 ciclos, hasta la progresión o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Toma y envío de muestras de sangre y de tumor:

- Muestras de sangre para análisis de marcadores circulantes de angiogénesis:

Dentro de las 3 semanas previas al inicio del tratamiento, y el día 8 del 3º, 5º y 7º ciclos, se hará una extracción que se distribuirá en 2 tubos con citrato sódico al 3,2 %, de 5 ml cada uno, y otros 5 ml en tubo seco. A partir de 30 minutos, y no más de 90 minutos después de la extracción, ambos tubos se centrifugarán a 3.000 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los plasmas y sueros obtenidos se separarán en tantas alícuotas de 200 µl como sea posible, que se almacenarán a – 80º C. Serán remitidas al laboratorio central mediante un servicio de mensajería establecido a tal efecto. El momento de cada envío se acordará con el laboratorio central.

- Muestras de tejido tumoral:

Se prepararán 7-8 laminillas para inmunohistoquímica con cortes de tejido parafinado, una de ellas teñida con hematoxilina-eosina, de cada paciente para los estudios inmunohistoquímicos y de metilación. También podría enviarse el bloque completo que será posteriormente devuelto al centro. Dichas muestras serán remitidas al laboratorio central mediante un servicio de mensajería establecido a tal efecto. El momento de cada envío se acordará con el laboratorio central.

8.3 Valoración de la respuesta

Se entiende como **Supervivencia Libre de Progresión a los 6 meses** al porcentaje de pacientes en los que no se observa progresión de la enfermedad en ninguna de las evaluaciones efectuadas dentro de los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

La evaluación de la respuesta se hará de acuerdo con los criterios de MacDonald:

- **Respuesta Completa (RC):** Desaparición completa de la señal captante en la RM, con estabilidad o mejoría clínica y sin precisar tratamiento corticoideo.

- **Respuesta Parcial (RP):** Disminución de al menos el 50% del tamaño de la lesión captante (determinado por el producto de los diámetros mayores perpendiculares), con estabilidad o mejoría clínica y con requerimiento de corticoides igual o inferior con respecto al de la evaluación anterior.
- **Enfermedad Estable (EE):** No se cumplen criterios de respuesta ni de progresión.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** Aumento de al menos un 25% en el área captante o aparición de nuevas lesiones o empeoramiento neurológico atribuible al tumor, con dosis igual o aumentada de corticoides.

9. Acontecimientos adversos

Se considera Acontecimiento Adverso a cualquier acontecimiento médico adverso acontecido a un paciente o a un sujeto de la investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico aunque no tenga necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un Acontecimiento Adverso puede ser además cualquier signo desfavorable o inesperado, incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal, síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, relacionado o no con él mismo.

El registro de acontecimientos adversos es un aspecto importante de la documentación del estudio, por lo que se describen a continuación las normas a seguir:

9.1 Definiciones

Acontecimiento adverso (AA): cualquier incidencia perjudicial para la salud de un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción Adversa (RA): toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) o reacción adversa grave (RAG): cualquier AA o RA que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenaza la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellos AA o sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Reacción adversa inesperada: RA cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

9.2 *Detección y documentación de acontecimientos adversos*

Es responsabilidad del investigador documentar todos los acontecimientos adversos que ocurran durante el ensayo clínico.

En cada visita/evaluación, todos los acontecimientos adversos observados tanto por el investigador, como por uno de sus colaboradores clínicos, como los comunicados por el sujeto espontáneamente o como respuesta a una pregunta directa, serán evaluados por el investigador y anotados en la sección de acontecimientos adversos del cuaderno de recogida de datos del sujeto.

Los acontecimientos adversos deben ser registrados en cada visita de evaluación durante todo el estudio. Debe establecerse la naturaleza de cada evento, el tiempo de inicio después de la administración del fármaco, la duración, la gravedad y relación con el tratamiento. Los detalles de cualquier tratamiento correctivo deben registrarse en las correspondientes páginas del cuaderno de recogida de datos. La sintomatología inicial debe estar bien documentada en la visita de selección. Es importante recoger la información basal para poder interpretar los datos de las visitas subsecuentes.

Seguimiento de los acontecimientos adversos: Los investigadores deberán realizar un seguimiento de los sujetos con acontecimientos adversos hasta que estos hayan disminuido, desaparecido o hasta que el proceso se haya estabilizado. Deben enviarse al monitor del ensayo clínico los informes relativos al curso de la evolución del sujeto.

Valoración de la gravedad: La toxicidad de los acontecimientos adversos se clasificará de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC versión 3.0). En el Apéndice 4 se proporciona una copia de los NCI-CTC:

- **Grado 0:** ausencia de toxicidad (no debería registrarse como acontecimiento adverso).
- **Grado 1:** toxicidad leve, habitualmente transitoria, que no requiere tratamiento especial y generalmente no interfiere con las actividades diarias habituales.
- **Grado 2:** toxicidad moderada que puede mejorar con maniobras sencillas; la toxicidad de grado 2 afecta las actividades diarias habituales.

- **Grado 3:** toxicidad severa que requiere una intervención terapéutica e interrumpe las actividades habituales.
- **Grado 4:** toxicidad que supone un riesgo vital.

Si una toxicidad no puede clasificarse conforme a la escala NCI-CTC, se utilizará:

- **Leve:** Un acontecimiento adverso fácilmente tolerable por el sujeto, causando un malestar mínimo y no interfiriendo en la actividad diaria.
- **Moderado:** Un acontecimiento adverso que es suficientemente molesto para interferir con las actividades normales diarias.
- **Severo:** Un acontecimiento adverso incapacitante y que impide las actividades normales.

No se debe confundir un acontecimiento adverso calificado de severo con un acontecimiento adverso grave. La severidad es una categoría que se emplea para calificar la intensidad de un acontecimiento, tanto un Acontecimiento Adverso como un Acontecimiento Adverso Grave pueden ser severos, mientras que, por otro lado, un acontecimiento adverso grave es aquel que cumple alguno de los criterios que se detallan mas adelante.

Valoración de la causalidad: El investigador debe hacer todo el esfuerzo posible en explicar cada acontecimiento adverso y valorar su relación, si existe, con el tratamiento con el fármaco en estudio. La causalidad debe valorarse usando las siguientes categorías:

- **Definitiva:** El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y, además, uno o más de los siguientes: a) aparece inmediatamente después de la administración del fármaco; b) mejora al suspender la administración del fármaco; c) reaparece a la reintroducción del fármaco.
- **Probable:** El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.

- **Posible**: El Acontecimiento Adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y/o sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio, aunque podría ser producida por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.
- **Improbable**: El Acontecimiento Adverso es más probable que esté producido por otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y no sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio.
- **No Relacionado**: El Acontecimiento Adverso está claramente relacionado con otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.

9.3 *Procedimientos para la notificación inmediata de acontecimientos graves o inesperados*

El investigador principal comunicará los acontecimientos adversos grave e inesperados al promotor por teléfono o fax en las 24 horas siguientes al conocimiento del acontecimiento adverso por el investigador, quien a su vez, informará a las autoridades sanitarias.

Las notificaciones se realizarán por fax y el investigador recogerá la información en el impreso correspondiente, Anexo VII, y será enviado a:

Experior, S.L.

Tel: 902.105.255

Fax: 961.452.191

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según la legislación vigente.

10. Aspectos éticos

10.1 Consideraciones generales

Este protocolo se llevará a cabo según la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004), con respeto a las normas de Buena Práctica Clínica CPMP/ICH/135/95 y a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki.

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de Buena Práctica Clínica en los cuales se basa. Una vez firmado el protocolo, éste no debe modificarse sin el acuerdo por escrito, tanto del promotor como del investigador principal, y con el consentimiento del Comité Ético de Ensayos Clínicos y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

10.2 Comité ético de investigación clínica

Este protocolo se someterá a un Comité Ético de Investigación Clínica debidamente acreditado, como Comité de Referencia, y a los CEIC de los investigadores participantes.

Cualquier cambio, modificación o enmienda que resulte necesaria durante el curso del estudio deberá ser presentado al mismo Comité Ético.

Cualquier cambio o modificación o enmienda menor (según la definición del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004) será notificado al Comité Ético para informar.

Cualquier cambio, modificación o enmienda mayor (según la definición del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004) será notificado al Comité Ético para aprobación. El estudio se continuará sólo cuando se obtenga la aprobación.

10.3 Consentimiento informado

En todo el ensayo clínico se aplica los principios del consentimiento informado de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki (Anexo IV) y el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004 antes de llevar a cabo cualquier procedimiento específico del estudio.

La información a los pacientes se dará verbalmente y por escrito (Anexo VI), y debe haber sido aprobada previamente por el CEIC. Los pacientes deben tener oportunidad de preguntar sobre cualquier detalle del estudio.

La hoja de información al paciente debe ser aprobada, junto con el protocolo, por el CEIC. El consentimiento informado se documentará a través de un formulario de consentimiento por escrito aprobado por el CEIC y firmado por el paciente.

El impreso de consentimiento por escrito (Anexo VI) incluirá los elementos del consentimiento informado tal como se describe en la Declaración de Helsinki y cumplirá con la normativa española (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004). Este documento debe entregarse para dar la oportunidad a los pacientes de leerlo antes de firmarlo. El consentimiento debe documentarse mediante la firma del paciente fechada. La firma certifica que el consentimiento está basado en información que ha sido comprendida.

Se adjunta una copia del consentimiento informado a este protocolo (Anexo VI).

10.4 *Confidencialidad y Acceso a los datos*

La confidencialidad de los datos personales de los sujetos se mantendrá, aunque sujeta a la necesidad, por parte del monitor, de verificar los datos originales frente a la historia clínica del sujeto. En el cuaderno de recogida de datos y en toda la correspondencia del estudio figurarán tan solo las iniciales del sujeto, la fecha de nacimiento y el código del estudio. El promotor no guardará ningún documento con el nombre de ningún sujeto. Cumpliendo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Toda la información revelada por el promotor a investigador será tratada de manera estrictamente confidencial. El investigador solo hará uso de esta información para el ensayo clínico que se describe en este protocolo. Se compromete, además, a no revelar dicha información a terceros, salvo a otros colegas o empleados que participen en la ejecución del estudio y que se hallen asimismo vinculados por las obligaciones de confidencialidad.

En este estudio tan sólo los miembros del equipo investigador y los monitores del promotor mencionados en este protocolo tendrán acceso a los datos relevantes para el estudio de los sujetos que participan en el mismo.

10.5 *Póliza del seguro*

Cumpliendo con lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004 el promotor ha contratado una póliza de responsabilidad civil cumpliendo con la normativa vigente.

11. Consideraciones prácticas

11.1 *Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo*

Investigador: Deberán cumplir todos los requisitos del protocolo y se responsabilizará de que la información sea exacta y veraz y se haya obtenido de la forma indicada por el protocolo. Especialmente el investigador deberá velar en todo momento por el mejor cuidado posible del sujeto anteponiendo siempre el bienestar y seguridad de los sujetos.

Monitor: Deberá dar fe de que la información recopilada en el protocolo sea veraz, para lo cual deberá controlar con toda clase de facilidades por parte del equipo investigador para desarrollar su labor. Además se responsabilizará de los procedimientos de inspección y de comunicación a las autoridades sanitarias los acontecimientos adversos graves o inesperados que ocurran durante el estudio.

Promotor: Será responsable de velar por el cumplimiento de las normas legales pertinentes y de suministrar el producto en estudio.

Farmacéutico: Será responsable de guardar los fármacos del estudio en un lugar seguro y en las condiciones especificadas por el promotor, de forma que éste último pueda estar seguro de que los fármacos mantendrán su seguridad y su potencia hasta su caducidad. Asegurarse de que las normativas sobre etiquetado de fármacos se cumplen. Mantener registros adecuados de la disposición de todas las entradas de fármacos, incluyendo fechas, cantidad y uso por los sujetos, y si el estudio fuera suspendido, terminado, interrumpido o completado, devolver al promotor cualquier muestra no utilizada de los fármacos, o si se acordara por escrito con el promotor, proporcionar un certificado de destrucción local.

11.2 *Procedimientos de monitorización*

Antes de iniciar el estudio, en la visita de inicio un representante de Experior, S.L. revisará el protocolo y los cuadernos de recogida de datos con los investigadores y el personal colaborador. Durante el estudio, el monitor visitará regularmente el centro, para controlar que los documentos de los sujetos están completos, la exactitud de los datos de los cuadernos de recogida de datos, la adhesión al protocolo y a las Normas de Buena Práctica Clínica, el progreso del reclutamiento, y también para asegurarse que la medicación del estudio está siendo almacenada, dispensada y contada según las especificaciones establecidas. El investigador y el personal del ensayo deberán estar disponibles para ayudar al monitor durante estas visitas.

El investigador deberá aceptar que el monitor revise las historias clínicas u otros datos clínicos para confirmar que son consistentes con los de los cuadernos de recogida de datos. Ningún dato que revele al identidad de los pacientes deberá salir del centro. Los criterios de monitorización de Experior, S.L. requieren una verificación completa de la existencia del consentimiento informado, de que se cumplen los criterios de inclusión/exclusión, la documentación de los acontecimiento adversos graves y el registro de las variables principales y secundarias. Se llevarán a cabo comprobaciones adicionales de la consistencia de los datos originales de los cuadernos de recogida de datos, según el plan de monitorización específico de cada estudio.

11.3 Procedimientos de inspección

Además de los procedimientos de monitorizaciones de rutina, dentro de Experior existe una Unidad de Garantía de Calidad. Esta unidad lleva a cabo inspecciones de las actividad de investigación clínica de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de Experior, para evaluar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica. El centro de investigación también podrá ser inspeccionado por las Autoridades Sanitarias (durante el estudio o incluso cuando este haya finalizado). Si una Autoridad Sanitaria solicita una inspección, el investigador deberá informar inmediatamente a Experior de que se le ha hecho esta petición.

11.4 Registro de los datos y conservación de documentos

El investigador ha de completar los cuadernos de recogida de datos proporcionados, enviar los datos tal como se le haya indicado al principio del estudio y guardar en un lugar seguro los CRD junto con los otros documentos del estudio (protocolo, el manual del investigador y cualquier enmienda al protocolo). Todas las entradas de los CRD deberán realizarse tal como se describe en las instrucciones para cumplimentar los CRD.

Los datos de los sujetos recogidos en el CRD durante el ensayo, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de sujeto), o a las iniciales del sujeto si fuera necesario, de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

El investigador guardará los documentos clínicos originales de cada sujeto del estudio, que constan de toda la información médica, demográfica incluyendo los datos de laboratorio, RM, etc., y una copia del formulario del consentimiento informado. Toda la información que sea registrada en los CRD, deberá ser contrastable con los documentos fuente del historial del voluntario.

El investigador deberá realizar las diligencias oportunas destinadas a guardar en el centro de investigación los documentos indispensables durante 15 años como mínimo tras la finalización o suspensión del estudio. Las historias clínicas de los sujetos y otros documentos fuente deberán ser guardados el máximo periodo de tiempo permitido por las normas del centro, pero no durante menos de 15 años. Sin embargo, el formulario de identificación del paciente junto con el consentimiento informado firmado deben ser guardados por el investigador durante un período de tiempo de 15 años después de la finalización del estudio. Mediante la firma del protocolo el investigador accede a seguir los procedimientos de conservación de documentos.

Los Cuadernos de Recogida de Datos los completará el investigador o la persona designada para tal efecto que será debidamente formada en procedimientos del estudio y requisitos para el registro de los datos. Una guía para la correcta compleción de los CRD está incluida en el Manual del Estudio. El Investigador Principal firmará los CRD.

El Promotor proporcionará los CRD provistos con una hoja original y dos autocopiativas, uno por sujeto. La información inmediatamente disponible se completará tan pronto como sea posible.

Una vez que se ha completado el estudio, los archivos se guardarán según las regulaciones locales, pero en ningún caso durante un período de tiempo menor de dos años después de la distribución comercial de los fármacos en investigación.

Se mantendrá un Archivo del Estudio donde se guardará toda la documentación reguladora necesaria para facilitar su localización en el caso de que se lleve a cabo una auditoría.

El investigador será responsable de guardar toda la documentación del estudio bajo llave.

11.5 Enmiendas al protocolo

Cualquier modificación al protocolo, una vez autorizado por el CEIC o la AEMPS, debe documentarse por escrito, en forma de enmienda.

Las enmiendas estarán debidamente identificadas, por su número de orden cronológico, fechadas y firmadas por el investigador.

Todas las enmiendas al protocolo se notificarán a los CEIC involucrados en el ensayo, y a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios antes de su aplicación. Si las modificaciones fueran relevantes es necesario además, la autorización de los CEIC involucrados en el ensayo, a la Agencia Española del

Medicamento y Productos Sanitarios y a las Comunidades Autónomas antes de su aplicación. De acuerdo con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, son modificaciones relevantes todas las que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes.

11.6 Interrupción del estudio

Tanto GENOM como el investigador se reservan el derecho a interrumpir el estudio, de acuerdo con el contrato del mismo. El investigador debe notificar por escrito al CEIC la finalización o interrupción prematura del estudio y enviar una copia de la notificación a GENOM.

11.7 Envasado, etiquetado, dispensación y almacenamiento de la medicación

Los fármacos en investigación se proporcionarán de forma gratuita, para el tratamiento de los pacientes del estudio.

Las muestras de los fármacos, TMZ y CPT-11, para los pacientes del estudio, se proporcionarán envasadas y etiquetadas como medicación comercial. La medicación del estudio será entregada por el Servicio de Farmacia a los investigadores del estudio, quienes deberán dispensarla a las pacientes y asegurar el cumplimiento.

11.8 Contabilidad de la medicación

La persona responsable de dispensar la medicación deberá mantener un registro adecuado de todos los fármacos suministrados durante el estudio. Estos documentos incluyen la fecha en la que se ha recibido la medicación del estudio, así como las fechas en que se ha dispensado a la paciente. Para la administración de la quimioterapia, la persona responsable de administrar el fármaco deberá registrar la fecha y la hora exactas de la administración. En caso de que sea necesario suspender la perfusión, se registrará minuciosamente la fecha y la hora exacta en que se ha suspendido y reanudado la perfusión.

11.9 Condiciones de publicación de los resultados

El Comité de Revisión de publicaciones de GENOM revisará todas las peticiones de publicación de resultados del presente estudio. GENOM reconoce la importancia de la difusión de los resultados, y, por tanto, acepta que los Investigadores Principales transmitan los mismos en parte o en su totalidad, siempre y cuando el manuscrito haya sido aprobado antes por el Comité de Revisión. El Comité de Revisión podrá requerir cambios que se consideren necesarios para garantizar la calidad y proteger los derechos de propiedad intelectual de GENOM. El Investigador Principal entiende y

acepta que en determinadas condiciones, la publicación de resultados deberá retrasarse para garantizar la calidad científica e integridad de los datos, por ejemplo, hasta que se disponga de los resultados en un número de centros que sea representativo del estudio. El Investigador Principal entiende y acepta que el Comité de Revisión ostenta la potestad de decidir el momento preciso en que los datos de un estudio promovido por GENOM pueden ser difundidos. Mediante la firma del presente protocolo, el Investigador Principal acepta los términos de la política de publicaciones de GENOM y se compromete a respetarlos, con independencia de su pertenencia como miembro a otros Grupos.

12. Análisis estadístico

12.1 *Tamaño Muestral*

Como objetivo principal se ha elegido la supervivencia libre de progresión a los seis meses, de acuerdo con la tendencia observada en ensayos neuro-oncológicos (Brada M, Yung WK. Clinical trial end points in malignant glioma: need for effective trial design strategy. *Sem Oncol* 2000; 27 (Suppl 6): 11-19). Tal y como describen Brada et al (Brada M et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-66), se eligió una SLP del 10% a los 6 meses como límite inferior de eficacia para seleccionar tratamientos efectivos a partir de una vasta base de datos históricos. En su ensayo, la SLP a los 6 meses fue del 18%. Tal y como describen Perry et al (Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach) se alcanzó una SLP del 57% a los seis meses como límite inferior de eficacia en un estudio de temozolamida continua.

En este estudio, pueden incluirse pacientes que progresan durante la adyuvancia (es decir, resistentes a la temozolomida en pauta convencional) por lo que es esperable una SLP a 6 m más baja. Por otra parte, parece razonable incluir un número menor de pacientes para sacar conclusiones de eficacia.

Para una SLP a 6 meses del 30%, el intervalo de confianza se situaría entre 13,6 y 46,4%, y para una SLP a 6 m del 50%, el IC estaría en 32,11 – 67,89%, por lo que se propone un tamaño muestral de 30 pacientes a incluir en el estudio.

12.2 *Definición de la población*

Población de seguridad: La población para el análisis de seguridad consistirá en todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.

Población por intención de tratar: La población para el análisis por intención de tratar consistirá en todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.

Población por protocolo: La población evaluable (por protocolo) incluirá solamente a los sujetos que cumplan los siguientes criterios:

- Permanecer en el estudio hasta la primera evaluación, salvo en caso de progresión temprana. En ese caso, el paciente será considerado como en progresión precoz.
- Todas las lesiones habrán sido evaluadas empleando el mismo método de medición utilizado a la entrada en el estudio.
- No debe haber acontecido durante el periodo del estudio ninguna violación mayor del protocolo.

La retirada de un paciente antes de la primera evaluación del tumor, por causas distintas de la progresión precoz, será catalogada como pérdida del seguimiento.

12.3 *Análisis de Eficacia*

El análisis de eficacia se realizará tanto para la población por intención de tratar, como por protocolo, consistirá en:

- Se empleará el método del límite del producto de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la supervivencia global.
- Se empleará un modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto potencial de las características del paciente sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.
- Se realizará el estudio de la tasa de respuesta. Estas se describirán en forma de frecuencias y porcentajes.

12.4 *Análisis de la Seguridad*

El análisis de la seguridad se realizará para la población de seguridad.

El perfil de seguridad en ambas fases se describirá utilizando la clasificación NCI-CTC (versión 3.0), indicando el grado según la relación con el tratamiento.

Se describirán todos los casos en los que se ha suspendido el tratamiento debido a un acontecimiento adverso y las muertes tóxicas.

13. Bibliografía

1. EUCAN, GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Press, Lyon 2001.
2. Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with GB. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 8-15.
3. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-66.
4. Yung WKA, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588 – 593.
5. Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG et al. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neuro-oncol* 2002;4:39-43.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J med* 2005; 352: 987-96.
7. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D, van Kamñpen M, Thilmann C et al. Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme. Phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 372-7.
8. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423-36.
9. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878-86.
10. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002; 62: 6938-43.
11. Bocci G, Francia G, Man S et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Nat Acad Sci* 2003; 100: 12917-22.
12. Bertolini F, Paul S, Mancuso P et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003; 63: 4342-46.
13. Kurzen H, Schmitt S, Naher H, Mohler T. Inhibition of angiogenesis by non-toxic dosis of temozolomide. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 515-22.
14. Hofer S, Tolnay M, Merlo A. Metronomic scheduling of chemotherapy leads to lasting complete response in a rapidly recurring glioblastoma multiforme. *EANO Congress 2002. Neuro-Oncolgy* 2002; 4 (suppl 1). Abstract 192.
15. Baker SD, Wirth M, Statkevich P et al. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 309-17.
16. Spiro T, Liu L, Majka S et al. Temozolomide: The effect of once- and twice-a-day dosing on tumor tissue levels of DNA repair protein O⁶-alkylguanine-DNA-alkyltransferase. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2309-17.
17. Riccardi A, Mazzarella G, Cefalo G. Pharmacokinetics of temozolomide given three times a day in pediatric and adult patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:459-64.
18. Pietras K, Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose “chemo-switch” regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol* 2004, Nov 22 (publicación electrónica).

19. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Lavelle F, Bissery MC, André S et al. Preclinical evaluation of CPT-11 and its active metabolite SN-38. *Sem Oncol* 1996; 23: 11-20.
20. Department of Health United Kingdom. Pneumococcal vaccine added to the childhood immunisation programme; more protection against meningitis and septicaemia. 2006. Ref. number 2006/0056. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1516-25.
21. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 840-8.
22. Gruber ML, Búster WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 33-38.
23. Jones SF, Gian VG, Greco FA et al. Phase I trial of irinotecan and temozolomide in patients with solid tumors. *Oncology (Huntington)* 2003; 17: 41-5.
24. Houghton PJ, Stewart CF, Cheshire PJ. Antitumor activity of temozolomide combined with irinotecan is partly independent of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair phenotypes in xenograft models. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4110-8.
25. Patel VJ, Elion GB, Houghton PJ et al. Schedule-dependent activity of temozolomide plus CPT-11 against a human central nervous system tumor-derived xenograft. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:4154-7.
26. Wen S, Stolarov J, Myers MP et al. PTEN controls tumor-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98; 4622-27.
27. Lamszus K, Ulbricht U, Matschke J et al. Levels of Soluble Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor 1 in astrocytic tumors and its relation to malignancy, vascularity, and VEGF-A. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1399-1405.
28. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12:259-266
29. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572-78.
30. Díaz-Rubio E, Martín Jiménez M, Sastre Varela J. Estudios en fase II en Oncología. En: Díaz-Rubio E, Ed. *El ensayo clínico en Oncología*. Ergon S.A., 1995.
31. Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2152-7.

Anexo I: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Se adjunta a continuación.

Anexo II: FICHA TÉCNICA

Se adjuntan a continuación.

Anexo III: PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

Se contemplarán los Procedimientos Normalizados de Trabajo referentes a los apartados incluidos en el artículo 45 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, los cuales se hallan recogidos en el Manual de Procedimientos Normalizados de Trabajo de Experior, S.L.

Anexo IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI

DECLARACIÓN DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964

Enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la

52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

A. INTRODUCCIÓN

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente". La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Cuando el menor de edad puede en efecto dar su consentimiento, éste debe obtenerse además del consentimiento de su tutor legal.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.
23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo

- presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
 25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
 26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
 27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.
30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Anexo V: PÓLIZA DEL SEGURO

Se adjunta a continuación.

Anexo VI: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se adjunta a continuación.

Anexo VII: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se adjunta a continuación.

Apéndice 1: ÍNDICE DEL ESTADO FUNCIONAL DE KARNOFSKY

Índice de Karnofsky para el estado funcional	
100	Normal, no hay dolencias ni indicios de enfermedad.
90	Capaz de desarrollar actividad normal; síntomas o signos menores de enfermedad.
80	Capaz de desarrollar actividad normal con dificultad; algunos síntomas de enfermedad.
70	Capaz de valerse por si mismo; no puede desarrollar actividad normal o trabajo activo.
60	Necesita ayuda ocasionalmente pero es capaz de cubrir la mayor parte de sus necesidades.
50	Necesita ayuda considerable y asistencia médica frecuente.
40	Incapacitado; necesita asistencia y cuidados especiales.
30	Gravemente incapacitado; es recomendable la hospitalización si bien la muerte no es inminente.
20	Muy grave; son necesarios la hospitalización y el tratamiento de soporte activo.
10	Moribundo, procesos agónicos en rápido progreso.
0	Muerto

Apéndice 2: ÍNDICE DE BARTHEL

Item	Situación del paciente	Puntos
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, botonarse, 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
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	1
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 3: CRITERIOS DE McDONALD PARA LA VALORACIÓN GLOBAL DE LA RESPUESTA

Respuesta Completa	Desaparición de la señal en RMN o TAC, estabilidad o mejoría clínica, sin precisar tratamiento corticoideo.
Respuesta Parcial	Reducción de la imagen en RMN o TAC en un 50 % clínicamente estable o mejor, con esteroides reducidos o estables.
Progresión	Crecimiento en un 25% del tumor en RMN o TAC, empeoramiento neurológico atribuible a progresión tumoral, esteroides estables o aumentados.
Enfermedad estable	Las demás situaciones.

Apéndice 4: CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN DEL NCI-CTC Versión 3.0

Se adjunta a continuación.