

GRUPO COOPERATIVO ESPAÑOL DE NEUROONCOLOGÍA MEDICA (GENOM)

PROTOCOLO CLÍNICO

**INDICACIÓN TERAPEÚTICA/
PRODUCTO:** Oncología/Idarubicina (Zavedos®)

PROTOCOLO N°: GENOM-2002-ONC-003

SITUACIÓN: Final

FECHA: 20.02.2003

TÍTULO: **Estudio piloto, fase I-II, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina oral en pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligoastrocitoma bajo grado y oligodendroglioma bajo grado en progresión tras radioterapia y cirugía**

**RESPONSABLE DEL
PROTOCOLO:** Dra. Carmen Balañá
Hospital Germans Trias I Pujol de Badalona
Servicio Oncología Médica
Ctra. Canyet, s/n
08036 - Badalona

**COORDINADOR DEL
PROTOCOLO:** Dra. Carmen Balañá
Hospital Germans Trias I Pujol de Badalona
Servicio Oncología Médica
Ctra. Canyet, s/n
08036 - Badalona

Investigador principal

Responsable del Protocolo

Firma

Fecha

Firma

Fecha

1. RESUMEN

0. TIPO DE SOLICITUD

Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva indicación

1. PROMOTOR DEL ESTUDIO

Promotor: Grupo Español de Neuro-Oncología Médica (GENOM)

2. TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO

Estudio piloto, fase I-II, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina oral en pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligoastrocitoma bajo grado y oligodendroglioma bajo grado) en progresión tras radioterapia y cirugía

3. CÓDIGO DEL PROTOCOLO

GENOM –2002-ONC-003

4. INVESTIGADORES

Coordinador Responsable del Estudio:

Dr. Carmen Balañá Quintero

H. Germans Trias i Pujol, Badalona

Servicio Oncología Médica

Ctra. Canyet, s/n

Coordinación Operaciones Clínicas y Data Management

Dr. Carmen Balañá Quintero

H. Germans Trias i Pujol, Badalona

Servicio Oncología Médica

Ctra. Canyet, s/n

Investigadores participantes:

Dra. Carmen Balaña, H. Germans Trias i Pujol

Dr. Ricardo Yaya Tur. I.V.O.

Dr. Alfonso Berrocal. H. General, Valencia

Dr. Jose Luís García. H. Ramón y Cajal, Madrid,

Dr. Manuel Benavides Orgaz. H. Gral. Carlos Haya, Málaga

Dr. Luís Iglesias. H. Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Antonio López Pousa. H. Sta. Creu i S. Pau, Barcelona

Dra. Ana Herrero. H. Miguel Servet, Zaragoza

Dr. Gaspar Reines. H. La Fe, Valencia
Dr. Jose María Vieitez. H. General de Asturias, Oviedo
Dr. Pedro Pérez. Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Dr. Vicente Escrig. H Clínico, Valencia
Dr. Xavier Fabregat, H. Del Mar, Barcelona

5. CENTROS EN LOS QUE SE PREVÉ REALIZAR EL ENSAYO

H. Germans Trias I Pujol. Badalona
Instituto Valenciano Oncología, Valencia
H. General, Valencia
H. Ramón y Cajal, Madrid
H. Gral. Carlos Haya, Málaga
H. Virgen del Rocío, Sevilla
H. Sta. Creu i S. Pau, Barcelona
H. Miguel Servet, Zaragoza
H. La Fe, Valencia
H. General de Asturias, Oviedo
H. Clínico San Carlos, Madrid
H. Clínico, Valencia
H. del Mar, Barcelona

6. COMITES ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN

Los correspondientes a cada centro.

7. DIRECTOR MEDICO RESPONSABLES

<u>Dra. Carmen Balañá</u>	<u>Dr. Ricardo Yaya Tur</u>
Hospital Germans Trias i Pujol	I.V.O.
Servicio Oncología Médica	Edificio Trade Center. Desp.313
Ctra. Canyet, s/n	Prof. Beltran Báguena, 4
08036 – Badalona (Barcelona)	46009-Valencia

8. FÁRMACO EXPERIMENTAL

Idarubicina oral

9. FASE DEL ENSAYO CLÍNICO

Fase I-II

10. OBJETIVO PRINCIPAL DEL ENSAYO

Objetivos primarios:

- 1) Obtener la Dosis Máxima Tolerable (DMT) en pacientes que toman inductores del metabolismo hepático (P-450) tipo anticonvulsivantes + dexametasona versus dexametasona exclusiva o no-tratamiento inductor en una primera fase.
- 2) Evaluar la toxicidad del fármaco con la DMT para los 2 grupos de pacientes.
- 3) Evaluar la eficacia terapéutica, medida como el porcentaje de respuestas objetivas de la idarubicina oral en pacientes afectados de gliomas malignos en progresión o persistencia de enfermedad tras tratamiento de primera línea y una línea de quimioterapia de segunda y/o tercera línea que incluya Temozolomida, en una segunda fase tras haber encontrado la DMT.

Objetivos secundarios:

- 1) Supervivencia libre de progresión,
- 2) Duración de la respuesta
- 3) Supervivencia global

11. DISEÑO

Estudio piloto, fase I-II, muticéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina oral en pacientes afectados de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligoastrocitoma bajo grado y oligodendroglioma bajo grado) en progresión tras radioterapia y cirugía

Uno de los tratamientos debe incluir la Temozolomida. El ensayo tendrá una primera fase en la que se buscará la DMT para los pacientes con o sin tratamiento anticonvulsivante y, posteriormente se incluirá el número de pacientes necesarios para conocer la actividad del fármaco a dichas dosis

12. ENFERMEDAD EN ESTUDIO

Gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico) que hayan progresado tras tratamiento de primera o segunda línea. Gliomas de bajo grado (astrocitoma bajo grado, oligodendroglioma bajo grado y oligoastrocitoma bajo grado) en progresión a cirugía y radioterapia.

13. VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

Obtener la dosis máxima tolerable (DMT)

14. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

Pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico) que hayan progresado tras tratamiento de primera o segunda línea o pacientes afectos de gliomas de bajo grado (astrocitoma bajo grado, oligodendroglioma bajo grado y oligoastrocitoma bajo grado) en progresión a cirugía y radioterapia.

En este estudio se incluirán los pacientes necesarios para alcanzar la DMT, tanto en pacientes con tratamiento anticonvulsivante como sin tratamiento anticonvulsivante. En caso de alcanzarse dicha dosis rápidamente se incluirán 30-40 pacientes

15. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes serán tratados con el esquema propuesto cada 3 semanas, con evaluación clínica cada 3 semanas y radiológica cada 9 semanas. En ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad intolerable, los pacientes pueden seguir en tratamiento con Idarubicina oral a la dosis inicial indefinidamente hasta constatar progresión de la enfermedad.

16. CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE FINALIZACIÓN

Fecha prevista de comienzo de la inclusión: Septiembre 2002

Fecha prevista de finalización de la inclusión : Diciembre 2003

Fecha esperada de finalización del estudio: Marzo 2004

Finalización del seguimiento: Septiembre 2004

2. INDICE

	Página
1. RESUMEN	1
2. INDICE	6
3. INFORMACION GENERAL	8
4. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	
4.1 Antecedentes.....	10
4.2 Justificación del uso Idarubicina oral	12
4.3 Objetivos.....	15
4.4.1 Objetivos primarios	15
4.4.2 Criterios de valoración secundarios.....	15
5. TIPO DE ENSAYO CLINICO Y DISEÑO DEL MISMO	15
6. SELECCION DE LOS SUJETOS	15
6.1 Criterios de elegibilidad.....	16
6.2 Criterios de exclusión	16
6.3 Criterios diagnósticos	17
6.3 Abandono prematuro del tratamiento.....	17
7. DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO	17
7.1 Niveles de dosis	17
7.2 Planificación de tratamiento y escalada de dosis	18
7.3 Definición Toxicidad Limitante de dosis (TLD)	19
7.4 Duración del tratamiento	20
7.5 Criterios de tratamiento para ciclos posteriores al ciclo.....	20
7.6 Criterios de ajuste de dosis	20
7.7 Medicación concomitante	21
7.8 Contabilidad del fármaco	22
8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACION DE LA RESPUESTA	22
8.1 Variable principal de valoración	22
8.2 Procedimientos previos al tratamiento	22
8.3 Pruebas durante el tratamiento	23
8.4 Evaluación de la respuesta	23
8.5 Cuadro de visitas y exploraciones / Pruebas a realizar	24
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	24
9.1 Definición	24
9.2 Condiciones preexistentes	25
9.3 Procedimientos	25
9.4 Periodo de notificación de AAG.....	26
9.5 Notificación de Acontecimientos adversos	27
9.6 Instrucciones de registro	28
9.7 Seguimiento de acontecimientos adverso	29

10.	ASPECTOS ETICOS	29
10.1	Consideraciones generales29
10.2	Responsabilidad / indemnización / seguro	30
11.	CONSIDERACIONES PRACTICAS	30
11.1	Randomización y registro de pacientes	30
11.2	Gestión de los datos	30
11.3	Cuadernos de recogida de datos (CRD).....	31
11.4	Monitorización	32
11.5	Contabilidad del fármaco	33
11.6	Política de publicación	33
12.	ANALISIS ESTADÍSTICO	33
12.1	Tamaño de la muestra	34
12.2	Método del análisis	34
13.	BIBLIOGRAFÍA	35

ANEXOS:

- I Cuaderno de Recogida de Datos
- II Manual del Investigador
- III Procedimientos normalizados de trabajo
- IV Memoria analítica de las muestras a utilizar

LISTA DE APENDICES:

- APENDICE 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
- APENDICE 2: DECLARACION DE HELSINKI
- APENDICE 3: DOCUMENTO DE COMUNICACION DE EVENTO(S) ADVERSO(S)
- APENDICE 4: INDICE DE ESTADO FUNCIONAL ECOG
- APENDICE 5: INDICE DE BARTHEL
- APENDICE 6: CRITERIOS PARA LA TOXICIDAD COMUN DEL NCI
- APENDICE 7: POLIZA DE SEGUROS
- APENDICE 8: CRITERIOS DE RESPUESTA DE Mc DONALD

3. INFORMACIÓN GENERAL

A. IDENTIFICACION DEL ENSAYO

1. Código de protocolo: GENOM-2002-01
 Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva indicación
2. Título:

Estudio piloto, fase I-II, muticéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina oral en pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligoastrocitoma bajo grado y oligodendroglioma bajo grado) en progresión tras radioterapia y cirugía

B. TIPO DE ENSAYO CLINICO

Estudio piloto, fase I-II, muticéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina oral en pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligoastrocitoma bajo grado y oligodendroglioma bajo grado) en progresión tras radioterapia y cirugía

C. DESCRIPCION DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO

Idarubicina Oral

D. DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR

El ensayo está promocionado por:

Grupo Español de Neuro-Oncología Médica (GENOM)

E. DIRECTOR TÉCNICO RESPONSABLE DEL CONTROL DE LAS MUESTRAS

Dolores García Burriel, Pharmacia Spain, S.A.

F. IDENTIFICACION DEL DIRECTOR Y COORDINADOR DEL ESTUDIO

Dra. Carmen Balaña Quintero. H. Germans Trias i Pujol, Badalona

Dr. Ricardo Yaya Tur. I.V.O., Valencia

G. DATOS DE LOS INVESTIGADORES DEL ENSAYO

Responsable del ensayo:

- Dra. Carmen Balaña . Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

Coordinador y Data Management

- Dra. Carmen Balaña Quintero. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Investigadores participantes:

Dra. Carmen Balaña

Dr. Ricardo Yaya Tur

Dr. Alfonso Berrocal.

Dr. Jose Luís García.

Dr. Manuel Benavides
Dr. Luís Iglesias.
Dr. Antonio López Pousa.
Dra. Ana Herrero.
Dr. Gaspar Reynes.
Dr. Jose María Vieitez.
Dr. Vicente Escrig
Dr. Xavier Fabregat

H. CENTROS EN LOS QUE SE REALIZARA EL ENSAYO

a) Centros en los que se realizará el ensayo

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
Instituto Valenciano Oncología
Hospital General, Valencia
H. Ramón y Cajal, Madrid
H. General “Carlos Haya”, Málaga
H. Virgen del Rocío, Sevilla
H. Sta. Creu i S. Pau, Barcelona
H. Miguel Servet, Zaragoza
H. La Fe, Valencia
H. General de Asturias, Oviedo
H. Clínico Universitario, Valencia
H. del Mar, Barcelona

b) Comité Ético de Investigación Clínica

CEICs de todos los centros participantes

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

4.1. ANTECEDENTES

Los astrocitomas de alto grado: astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme constituyen la mayoría de los tumores primarios cerebrales y representan el grado extremo de malignidad entre los astrocitomas.

El pronóstico del glioblastoma multiforme es infausto, con supervivencia del 3 a 10% a los dos años y del 1 al 4% a los 5 años (1). Dicha supervivencia no se ha modificado en los últimos 20 años. Si la resección quirúrgica es parcial e inferior al 25% de la masa tumoral presenta una supervivencia de sólo 32 semanas, incluso con irradiación y quimioterapia con nitrosureas posterior (2). Los glioblastomas inicialmente no quirúrgicos por localización no hemisférica (afectación de cuerpo calloso, ganglios basales o tronco cerebral) tienen una mortalidad del 100%, no hay por ahora ningún tratamiento efectivo para ellos. Se trata pues de un tumor prioritario en cuanto al estudio de nuevos tratamientos y que por sus características debe incluirse en estudios de nuevos fármacos.

El astrocitoma anaplásico representa un grado menor de agresividad, probablemente es una estadio más precoz de una enfermedad de tronco común y por lo tanto su pronóstico es discretamente mejor. Los pacientes con astrocitoma anaplásico son algo más jóvenes y se benefician del tratamiento quimioterápico adyuvante, efecto más difícil de ver en el glioblastoma multiforme (3-4). La supervivencia media sin embargo sigue midiéndose en semanas (125 semanas). Su sensibilidad a la quimioterapia es superior.

Los oligodendrogliomas puros o mixtos se presentan en adultos de edad media. Son tumores algo más infrecuentes (15% de los tumores cerebrales). Ambos son tumores remarcablemente quimiosensibles (5). Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores claramente quimiosensibles que responden a la quimioterapia (75% de respuestas al esquema PCV a dosis altas) e incluso a tratamientos de segunda línea (cisplatino y etopósido) y a fármacos de eficacia probada en otras enfermedades (taxol) (6-7).

Aunque en principio es aconsejable separar o analizar separadamente los efectos de los tratamientos en éstos tumores para cumplir los objetivos del presente estudio se admitirá la inclusión de diversos tipos histológicos.

Los gliomas de bajo grado que progresan tras la cirugía y la irradiación no tienen tratamiento conocido aunque se han observado respuestas lentas a la quimioterapia.

En el tratamiento de los tumores cerebrales la efectividad terapéutica viene definida en primer lugar por la actividad propia del fármaco sobre el tumor tratado y en segundo lugar por la capacidad del mismo de acceder al tumor atravesando la barrera hematoencefálica (BHE) (8).

Pocos fármacos han mostrado eficacia en el tratamiento de los tumores cerebrales. Durante décadas se emplearon los fármacos liposolubles debido a que sus

características biológicas les permitían penetrar la barrera. Otros fármacos que si muestran actividad in vitro o en xero-injertos humanos no han confirmado más que una actividad parcial debido a la dificultad de atravesar en concentraciones terapéuticas dicho obstáculo (Carboplatino < 40% RO supervivencia mediana 9 semanas).

Recientemente, la Temozolomida ha mostrado su efectividad en el tratamiento de los gliomas de alto grado, gracias a su capacidad de alcanzar el tejido cerebral a concentraciones terapéuticas suficientes. La administración oral, y la ausencia de metabolismo hepático que evita interacciones con otros fármacos han contribuido a su éxito en el tratamiento de dichos tumores. Su indicación es el tratamiento del glioblastoma y del astrocitoma anaplásico recurrente tras el tratamiento convencional con cirugía e irradiación y tratamiento quimioterápico basado en nitrosureas. Su efectividad se determinó en varios estudios en los que, en dicho contexto, prolongó el intervalo libre de progresión a los 6 meses (21 vs 8%) y supervivencia global a los 6 meses (60 vs 44%), frente a la procarbina en el glioblastoma multiforme y, obtuvo respuestas objetivas (8% RC , 27% RP) y asimismo prolongación del intervalo libre de progresión a los 6 meses (46% a los 6 meses) con mediana de supervivencia de 14,6 meses en el astrocitoma anaplásico (9-10)

Por otro lado, la interacción de los anticonvulsivantes y la dexametasona con los quimioterápicos es un tema de reciente interés por la importancia en el tipo de tumores que tratamos. De hecho, en el estudio fase II en glioblastoma en primera línea con taxol, los pacientes que recibían tratamiento anticonvulsivante alcanzaron una dosis máxima tolerable (DMT) de 200 mg/m² en IC frente a DMT de 135 mg/m² en infusión continua que toleraron otros pacientes con otros tumores (11), y lo mismo ocurrió con la 9-aminocamptotecina (12). Las interacciones con el tratamiento anticonvulsivante e inductores de las enzimas hepáticas como la dexametasona han motivado que el grupo NABTT (New Approaches to Brain Tumor Therapy CNS Consortium) sugiriera que la DMT utilizada para otros tumores no sea válida en los tumores cerebrales y deba buscarse de nuevo con el fin de testar la actividad real de los nuevos fármacos (13).

Los últimos estudios con irinotecan han mostrado que los pacientes que reciben anticonvulsivantes o dexametasona que actúan como fármacos inductores de las enzimas hepáticas pueden precisar mayores dosis de fármacos para igualar la farmacocinética y obtener niveles plasmáticos similares e incluso igual espectro de toxicidad que otros pacientes con otros tumores sistémicos (14-16). Por lo tanto, someten a cualquier nuevo fármaco a un estudio preliminar de dosis máxima tolerable que optimice los resultados en dichos pacientes.

Por otro lado, recientemente se ha constatado también la interacción de fármacos conocidos como el methotrexate con los inductores de la familia del citocromo P-450, por lo que dicha interacción es probable que afecte a muchos otros fármacos citostáticos (17).

4.2 Justificación del uso de Idarubicina oral

Las antraciclinas muestran actividad “in vitro” en gliomas. De hecho en cultivos celulares la daunorubicina y la doxorubicina son más citotóxicas que el BCNU (18). También en líneas celulares de glioma inducen la apoptosis hasta en un 40-50% de casos (19-20).

No se han utilizado en el tratamiento de los tumores cerebrales porque la adriamicina es hidrofílica y no alcanza niveles citotóxicos en SNC y su vida media es corta lo que no favorece su llegada al cerebro.

La idarubicina (IDA) es aún más citotóxica, sobre las líneas celulares de glioma, que la daunorubicina, la doxorubicina y la epirubicina. Tras la administración de idarubicina su metabolito el idarubicinol se ha detectado en 20 de 21 muestras de LCR (la idarubicina sólo en 2 de 21), (21).

En un estudio reciente, 6 pacientes a los que se iba a intervenir a nivel cerebral (4 gliomas y 1 cancer de mama) se les administró 25-45 mg/m² por vía oral el día anterior a cirugía. Se tomaron muestras sanguíneas antes de la toma y a las 1, 5, 24, 48 y 72 horas tras la resección. También se tomaron muestras del tumor que fueron congeladas y se analizaron por cromatografía con fluorescencia. Se midieron niveles de idarubicina e idarubicinol. Las curvas plasmáticas se exponen en la figura 1: idarubicinol se distribuía de forma más prolongada en el plasma que la idarubicina. En la tabla 1 se objetiva la concentración en el tejido respecto a la del plasma y se observa como los niveles de idarubicina e idarubicinol en el tejido cerebral son claramente superiores a los medidos en el pico de nivel plasmático. Además en 4 pacientes también se tomaron muestras en la zona marginal al tumor (brain adjacent to tumor) (BAT) y también, se detectó mayor concentración en el margen que en el plasma en 2 de 3 casos (22).

Esto es importante, pues en dicha zona la actividad mitótica es alta pero la barrera hematoencefálica esta virtualmente intacta y en dicha zona la concentración de la droga es esencial para su actividad antineoplásica. Estos hallazgos concuerdan con las propiedades lipofílicas de la droga y su larga eliminación y, señala su potencial en el tratamiento de los tumores cerebrales (8).

No es la primera vez que se detecta la presencia de antraciclinas a nivel cerebral. Tanto a nivel central del tumor, en la periferia del tejido y en el BAT se encuentran concentraciones similares de daunorubicina y de daunorubicinol en la biopsia tras 24 y 48 horas de administrar daunorubicina liposomal. Los dos permanecen bastante tiempo en el tejido tumoral tras la administración endovenosa del preparado a concentraciones suficientes como para obtener efectividad. El aclaramiento de plasma es bueno, luego hay baja exposición sistémica (23).

La idarubicina ejerce su acción a través de la interacción con la topoisomerasa II estabilizando el complejo terciario en situación “cleaved” lo que resulta en la muerte celular. Su actividad es superior a otras antraciclinas.

La IDA tiene una vida media de eliminación más larga y es más lipofílica que sus antecesores. La farmacocinética de la idarubicina tras la administración oral

es similar a la de la administración endovenosa (24). Por vía oral alcanza niveles en 1-4 horas tras su ingesta y se elimina en 5-39 horas (mediana de 13.7 horas), de forma similar a la farmacocinética obtenida por vía endovenosa (16.2 h).

Como las demás antraciclinas se metaboliza a un derivado 13-dihydroderivativo, el idarubicinol que mantiene su actividad citotóxica (a la inversa de otras antraciclinas) lo que contribuye sin duda a su actividad antimitótica.

La administración oral favorece la concentración relativa al metabolito comparado a la droga madre. El AUC del metabolito/droga sin cambios es 2 veces superior tras la administración oral que por vía endovenosa. Probablemente debido a su metabolismo hepático. La administración oral es pues más conveniente si se quieren alcanzar concentraciones elevadas de metabolito dado que el idarubicinol es un metabolito activo con una vida media superior a la idarubicina y probablemente es el responsable de la mayor parte de la actividad biológica de la IDA además de penetrar mejor en LCR como ya se comentó (25).

La concentración máxima plasmática de idarubicinol ocurre de 3 a 8 horas tras la administración de la IDA y su eliminación tiene lugar entre 13 y 64 horas (media 45.8 horas) de manera similar a lo que ocurre por vía endovenosa.

En numerosos estudios clínicos la administración de IDA una vez al día durante 3 a 5 días a dosis de 8 a 15 mg/m² ha mostrado que provoca una acumulación de idarubicinol en plasma. Este fenómeno se relaciona con la prolongada vida media del metabolito y favorece niveles continuos de droga tras la administración continuada oral (26-27).

Al estudiar la biodisponibilidad de la IDA hay que tener en cuenta el acumulo de su metabolito. Tras la administración oral la biodisponibilidad de idarubicina+idarubicinol (40%) es superior a la de idarubicina sola (25%) y es superior si se administra por vía oral, pues aumenta el acumulo de metabolito, cuando se reparte en varios días pero no cuando se administra de forma semanal (28). La relación dosis vía oral/endovenosa necesaria para obtener niveles similares en la AUC (y potencialmente efectos similares) ha de ser de 2.5-3/l más que de 4-5/l si se tiene en cuenta sólo la IDA.

La concentración plasmática de idarubicina tiende a ser mayor tomada en ayunas pero no la de idarubicinol que no se ve afectada (24). Se recomienda ajustar las dosis en caso de hiperbilirrubinemia e hipercreatininemia.

Por lo tanto, la idarubicina es un fármaco que puede administrarse por vía oral con total seguridad de absorción y actividad prolongada gracias al mayor acumulo por vía oral de su metabolismo activo el idarubicinol.

La toxicidad de la ida oral se ha examinado en aproximadamente 2000 pacientes. La mielosupresión (neutropenia) es aceptable, se detectaron pocos eventos sépticos y las muertes sépticas han sido raramente reportadas. Sus efectos sobre la serie roja y las plaquetas son mínimos (29). Las náuseas y vómitos son moderados. La diarrea y mucositis son minoritarias. La alopecia se observa en la

mitad de las pacientes pero también es suave o moderada. Su toxicidad cardíaca es mínima (29).

Como agente único la IDA ha mostrado actividad en leucemia, mieloma, LNH y carcinoma de mama (24% RR). En ésta última su administración por vía oral parece proporcionar mayor actividad que por vía endovenosa (30-31).

Las dosis empleadas como agente único en diversos estudios han oscilado entre: 20 a 30 mg/m²/día x 3 días cada 3 semanas. A las dosis acumuladas superiores (90mg/m²) en pacientes añosos con LMA provocó toxicidad gastrointestinal y hematológica por lo que los autores recomiendan dosis acumuladas entre 45-75 mg/m² en 3 días que permiten el manejo ambulatorio con escasas complicaciones (30). Además, por vía oral y comparado con otras antraciclina induce una menor incidencia de cardiotoxicidad, alopecia, náuseas y vómitos y mucositis. Además de la facilidad del tratamiento ambulatorio su perfil de toxicidad es bueno y puede ser un tratamiento útil en pacientes en los que la paliación es un objetivo importante.

Analizando la farmacocinética de la idarubicina (26-27) el ratio del metabolito vs “parent drug” el área bajo la curva (AUC) es con frecuencia superior a 2 e incluso es mayor tras la administración en 2 o 3 días de forma endovenosa tal y como se utiliza en la consolidación de leucemias. Por vía oral la farmacocinética es similar excepto en que el ratio entre idarubicinol vs idarubicina aumenta probablemente por un efecto del paso por el hígado. El 10% se elimina en orina como ida o idarubicinol y algo superior como bilis. Quizás hay otros metabolitos.

La Idarubicina cumple pues algunas de las condiciones óptimas para el tratamiento de los tumores cerebrales: un fármaco de administración oral con tolerancia y toxicidad aceptable.

La Idarubicina ha sido utilizada en el tratamiento de los tumores cerebrales en niños por vía endovenosa con un 15% de RO en pacientes muy tratados (IC: 3.3-40%) (32) y, en adultos también por vía endovenosa a dosis de 15 mg/m²/d x 1 día y obtuvo respuestas objetivas en pacientes con **astrocitoma anaplásico (AA)** y **oligodendroglioma anaplásico (OA)** (33).

Consideramos que debido al metabolismo hepático de la idarubicina es posible que los estudios realizados con éste fármaco no se hayan realizado a la dosis máxima tolerable teniendo en cuenta que muchos de los pacientes con tumores cerebrales precisan tratamiento con dexametasona y toman también anticonvulsivos. Por otro lado los estudios practicados hasta ahora se han realizado con idarubicina por vía endovenosa y con una pauta que probablemente no sea la óptima para alcanzar concentraciones aceptables de idarubicinol, su metabolito que por los estudios de biodisponibilidad probablemente llega mejor al cerebro que la droga original

4.3 OBJETIVOS

4.3.1 Objetivos primarios

- Determinar la dosis máxima tolerable (DMT) para los pacientes que toman

inductores del metabolismo hepático (P450 inductores) tipo anticonvulsivantes+ dexametasona versus dexametasona exclusiva o no-tratamiento inductor en una primera fase.

- Evaluar la toxicidad del fármaco a la DMT para los 2 subgrupos.
- Evaluar la eficacia terapéutica, medida como el porcentaje de respuestas objetivas, de la idarubicina en pacientes afectos de gliomas malignas en progresión o persistencia de enfermedad tras tratamiento de primera línea y una línea de quimioterapia de segunda línea que incluya Temozolomida , en una segunda fase tras haber encontrado la MTD.

4.3.2 Objetivos secundarios

- Supervivencia libre de progresión
- Duración de la respuesta
- Supervivencia global

5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO

Estudio piloto fase I-II, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, de idarubicina en pacientes afectos de gliomas de alto grado (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, glioblastoma multiforme, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma bajo grado, oligodendroglioma bajo grado y oligoastrocitoma bajo grado) que hayan progresado tras tratamiento de primera o segunda línea o gliomas de bajo grado que han fracasado tras el tratamiento local. Uno de los tratamientos debe incluir la Temozolomida en los pacientes de alto grado. El ensayo tendrá una primera fase en la que se buscará la DMT para los pacientes con o sin tratamiento anticonvulsivante y posteriormente se incluirá el número de pacientes necesarios para conocer la actividad del fármaco a la dicha dosis.

6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Para poder ser elegibles para su admisión en el estudio, los pacientes deberán cumplir todos los criterios de inclusión y de exclusión.

6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, astrocitoma mixto o oligodendroglioma anaplásico y con enfermedad progresiva tras tratamiento inicial y una línea de quimioterapia que incluya temozolomida.
- Gliomas de bajo grado que hayan progresado tras cirugía e irradiación.
- Edad ≥ 18 años y < 70 años
- Estado funcional de ECOG ≥ 2 (ver apéndice No.4)
- Index de Barthel (ver apéndice No.5)
- Enfermedad mensurable por TAC o RNM con al menos una lesión ≥ 20 mm o ≥ 10 mm con TAC helicoidal, en alguno de sus diámetros

- Adecuada reserva medular (neutrófilos $\geq 2,0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 10 g/dl)
- Posibilidad de ingestión oral
- Obtención del Consentimiento informado
- Cretinina y bilirrubina séricas $< 1,5$ x el valor superior de normalidad del laboratorio que realice el análisis
- SGOT, SGPT ≤ 3 x el valor superior normal del laboratorio dónde se realice el análisis.
- Esperanza de vida superior a 3 meses.
- Paciente no embarazada ni en periodo de lactancia y habiéndosele advertido de la necesidad de emplear un método anticonceptivo eficaz
- Ausencia de infección por VIH

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Incumplimiento de los criterios de inclusión

- Segunda neoplasia a excepción del carcinoma basocelular de piel o carcinoma *in situ* de cuello uterino o glioma de bajo grado previo
- Déficits funcionales neurológicos que imposibiliten asentir al consentimiento informado o a cumplir con el esquema de tratamiento
- Esperanza de vida inferior a 4 semanas
- Infección aguda que precise antibióticos por vía intravenosa.
- Vómitos frecuentes o trastorno médico que pueda interferir con la ingestión oral de Idarubicina.
- Mujeres gestantes o en período de lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
- Varones que no empleen un método anticonceptivo adecuado.

6.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se seleccionarán y se incluirán en el estudio pacientes con biopsia o cirugía previa y anatomía patológica glioma de alto grado que haya progresado al tratamiento convencional.

6.3 CRITERIOS DE ABANDONO PREMATURO DEL ENSAYO

Los pacientes serán retirados del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- a) Toxicidades III y IV del C.T.C. que no se resuelven a pesar de las reducciones de dosis previstas y/o interrupciones del tratamiento.
- b) A petición del propio paciente.
- c) Por cualquier circunstancia que a criterio del investigador justifique la interrupción del tratamiento en beneficio del paciente.
- d) Progresión de la enfermedad.
- e) Muerte intercurrente
- f) Pérdida de seguimiento. Los pacientes que abandonen o sean excluidos del estudio por circunstancias no relacionadas directamente con los fármacos en estudio, ni relacionadas directamente o indirectamente con la enfermedad motivo del protocolo, serán considerados casos incompletos.

7 DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO

7.1 Niveles de dosis

7.1.1 Pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes inductores P450 +/- dexametasona

Se consideran fármacos anticonvulsivantes inductores P450:

Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital

7.1.2. Pacientes sin tratamiento anticonvulsivante o con anticonvulsivantes no inductores

Se consideran fármacos anticonvulsivantes no inductores P450:

Gabapentina, Vigabatrina, Lamotrigina, Tiagabina, Topiramato

El nivel de dosis será independiente en los pacientes que reciban tratamiento inductor o no

Tabla 1 Niveles de Dosis (redondeado al 0 o 5 más cercano para adecuarse a la dosisificación)
--

NIVEL	DOSIS
-1	20 mg/m ² /d x 3 días
1	25mg/m ² /d x 3 días
2	30mg/m ² /d x 3 días
3	30mg/m ² /d x 4 días
4	35mg/m ² /d x 4 días
5	40mg/m ² /d x 4 días

7.2 Planificación del tratamiento y escalada de dosis

Inicialmente se administrará Idarubicina en los primeros 3 pacientes a dosis 25 mg/m²/día por 3 días de forma oral y se repetirá cada 3 semanas. Si no presentan toxicidad limitante de dosis en el primer ciclo se subirá en el segundo ciclo a un nivel superior y continuarán el tratamiento con dicho nivel.

Los 3 siguientes pacientes continuarán el tratamiento a la dosis de 25 mg/m²/día por 3 días si se presentó algún efecto adverso (ver definición Toxicidad Limitante de Dosis TLD) en algún paciente. Si no la hubo iniciarán el tratamiento al nivel de dosis superior y se seguirán las indicaciones de la tabla 2 para los pacientes posteriores.

Tabla 2 Escalada de dosis				
SI APARECE TLD EN:	ACCION A TOMAR:	SI APARECE TLD EN:	ACCIÓN A TOMAR:	A
0 de 3 pac	Escalada al siguiente nivel de dosis			

1 de 3 pacientes	Reclutar 3 pacientes más en el mismo nivel de dosis	0 de 3 pacientes	Escalar al siguiente nivel de dosis
		1 de 3 pacientes 2 de 3 pacientes 3 de 3 pacientes	Interrumpir el ensayo Dosis = DMT
2 de 3 pacientes 3 de 3 pacientes	Interrumpir el ensayo Dosis = DMT		

7.3 Definición Toxicidad Limitante Dosis (TLD):

- Neutropenia grado 4 , 7 o más días
- Plaquetopenia grado 4
- Recuperación hematológica insuficiente con recuento absoluto de neutrofilos inferior a 1500/mm³ el día 35
- Fiebre neutropénica
- Toxicidad no hematológica grado 3, excepto alopecia y vómitos tratados.
- Vómitos tratado grado 4 a pesar del tratamiento antiemético

7.4 Duración del tratamiento

Los pacientes serán tratados con el esquema propuesto cada 3 semanas, con evaluación clínica cada 3 semanas y radiológica cada 9 semanas. En ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad intolerable, los pacientes pueden seguir en tratamiento con Idarubicina oral a la dosis inicial indefinidamente hasta constatar progresión de la enfermedad.

7.5 Criterios de tratamiento para los ciclos posteriores al ciclo 1

En ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable, los pacientes pueden seguir recibiendo tratamiento con Idarubicina a la dosis correspondiente indefinidamente, hasta constatar progresión de enfermedad.

El inicio de los ciclos posteriores de tratamiento, 21 días después de la primera dosis diaria de Idarubicina se basará en los recuentos sanguíneos completos obtenidos en las 24 horas previas al comienzo del ciclo siguiente (día 1).

Si el recuento total de neutrófilos es de $\geq 1.500 \text{ mm}^3$ y el recuento de plaquetas es $\geq 100.000 \text{ mm}^3$, podrán repetirse los ciclos de acuerdo con los ajustes de dosis indicados en la tabla; de lo contrario, se retrasará la quimioterapia.

No pueden utilizarse factores de crecimiento profilácticamente para producir elevaciones del recuento de neutrofilos con el objeto de administrar idarubicina en el plazo previsto.

Si no puede administrarse idarubicina el día previsto, el recuento sanguíneo completo se repetirá semanalmente durante 3 semanas como máximo, hasta que el recuento total de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

Si se cumplen estos criterios hematológicos, puede administrarse la quimioterapia de acuerdo con los ajustes de dosis indicados en la Tabla de ajuste de dosis.

Si el recuento total de neutrófilos sigue siendo $< 1.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas es $< 100.000/\text{mm}^3$ a las 4 semanas, el médico responsable lo comunicará inmediatamente a la persona designada. El paciente debe ser retirado del estudio.

7.6 Criterios de ajuste de la dosis

Si se observan efectos tóxicos múltiples, la dosis administrada se basará en la reducción de dosis requerida para el mayor grado de intensidad de todos los efectos tóxicos observados

Para la modificación de la dosis de Idarubicina ó para su retirada se aplicarán los siguientes criterios (los valores indicados corresponden al nadir del ciclo anterior)

Nivel de toxicidad	Neutrófilos totales/ mm^3	Plaquetas/ mm^3	Modificación de idarubicina
0	≥ 2000	≥ 100.000	Dosis previa no modificada
1	1500 – 1999	75 – 99.999	Dosis previa no modificada
2	1000 – 1499	50 – 74.999	Dosis previa no modificada
3	500 – 999	25 – 49.999	Interrupción del tratamiento hasta la normalización de los resultados de laboratorio hasta grado 1 o inferior. Comenzar el ciclo siguiente con una reducción de la dosis de Idarubicina al nivel

			inmediatamente inferior
4	< 500	< 25.000	Interrupción del tratamiento hasta la normalización de los resultados de laboratorio hasta grado 1 o inferior. Comenzar el ciclo siguiente con una reducción de la dosis de Idarubicina al nivel inmediatamente inferior

Si los parámetros analíticos y/o los signos clínicos no retornan a la normalidad o empeoran en un plazo de 4 semanas tras la reducción de la dosis, debe retirarse al paciente del estudio.

7.7 Medicación concomitante

- Tratamiento preventivo de la emesis con antiserotonínicos
- Los factores de crecimiento pueden utilizarse, a criterio del investigador, para inducir elevaciones del recuento de neutrófilos cuando haya neutropenia febril, pero no profilácticamente, con el objeto de administrar idarubicina en el plazo previsto.
- No pueden emplearse para la eliminación de masa tumoral otros agentes quimioterápicos, inmunoterapia o terapia biológica mientras el paciente continúa en el estudio.

7.8 Contabilidad del fármaco

La contabilidad del fármaco comprende todas las actividades necesarias para documentar que el fármaco de estudio se ha utilizado durante el estudio.

Se deberán realizar todos los esfuerzos posibles para solicitar a los pacientes que devuelvan los botes vacíos. Los comprimidos no utilizados serán recogidos por el investigador /farmacéutico. El investigador/farmacéutico deberá rellenar el impreso de Contabilidad del fármaco diseñado para el estudio.

8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACION DE LA RESPUESTA

8.1. Variable principal de valoración

La obtención de la dosis máxima tolerable (DMT) es el objetivo principal de la fase inicial del estudio, aunque las respuestas objetivas (según los criterios de Mc Donald) y el tiempo a la progresión (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global son objetivos secundarios.

8.2. Procedimientos previos al tratamiento

Se hará una historia clínica completa del paciente, una exploración física completa, incluyendo el estado funcional ECOG, Index de Barthel

Se evaluará las necesidades de dexametasona.

Es conveniente constatar el tipo de tratamiento anticonvulsivante, pues la MTD puede estar relacionada con dicho tratamiento y será importante para determinar si es o no es inductor de enzimas hepáticas.

En la semana previo al inicio del tratamiento con Idarubicina deben obtenerse los siguientes parámetros de laboratorio: recuento sanguíneo completo, que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas; una bioquímica sérica que incluya creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o GPT, y glucosa

También debe obtenerse una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) antes de iniciar el tratamiento y repetir a partir de 400 mg/m² de dosis acumulada y al final del tratamiento, si es posible.

Debe obtenerse la TAC o RMN craneal, que se tomará como exploración base en cuanto a valoración de respuesta. La respuesta deberá valorarse siempre con la misma exploración inicial (TAC o RMN).

El tratamiento debe empezar como máximo tras 10 días de haber realizado la exploración radiológica base.

8.3 Pruebas durante el tratamiento.

- Semanalmente los dos primeros ciclos , evaluación de la toxicidad hematológica

Control hematológico semanal, con recuento sanguíneo completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas en el primer ciclo. Tras alcanzar la dosis a la que el paciente continuará el tratamiento no es preciso realizar más controles semanales.

- Día 21 de cada ciclo, evaluación de toxicidad hematológica y no hematológica.

Una bioquímica sérica que incluya urea, creatinina sérica, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, AST, ALT, glucosa

Control hematológico, con recuento sanguíneo completo que incluya recuento total de leucocitos con neutrófilos, hemoglobina y recuento de plaquetas.

La toxicidad se evaluará cada ciclo, de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) descritos en el Apéndice 6

- La FEVI se realizará al alcanzar un dosis acumulada de Idarubicina de 400 mg/m²

8.4 Evaluación de la respuesta

Tras los 3 ciclos de quimioterapia, se realizará evaluación de la respuesta. La exploración radiológica de evaluación deberá ser la misma que la elegida inicialmente (TAC o RMN).

Tras documentar la respuesta se repetirán exploraciones radiológicas y evaluación del paciente cada 8-12 semanas (imagen + exploración neurológica + dosis de dexametasona) a fin de valorar el Tiempo a la progresión y posteriormente supervivencia.

La evaluación de la respuesta se realizará de acuerdo con los criterios de Mc Donald (Apéndice 8)

8.5 CUADRO DE VISITAS Y EXPLORACIONES/PRUEBAS A REALIZAR

Parámetros	Pre-tto		Cada semana	Día 1 Todos los ciclos	Final tto	SEGUIMIENTO CADA 2 MESES
	10 d	7 d				
Consentimiento informado	X					
Historia clínica	X					
Examen físico, peso, signos vitales		X		X	X	X
Hemograma		X	X (ciclos 1 y 2)	X	X	
Bioquímica sérica		X		X	X	
Index de Barthel		X		X	X	X
ECOG		X		X	X	X
FEVI	X				X	
Evaluación de la enfermedad, TAC o RMN	X			SI P CLINICA	X	X
Dosis dexametasona	X			X	X	X
E. Neurológico	X			X	X	X
Acontecimientos adversos	X			X	X	
Medicación concomitante	X			X	X	
Supervivencia						X

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

9.1 Definición

Un **acontecimiento adverso (AA)** es cualquier incidente médico no deseado, ocurrido en un paciente o sujeto participante en un estudio, tras la administración de un fármaco, producto médico biológico o utilización de un instrumento sanitario; no siendo necesaria una relación de causalidad entre ambos.

Son considerados acontecimientos adversos los siguientes:

- a. Todas las reacciones adversas, razonablemente atribuibles a la medicación.
- b. Todas las reacciones producidas por sobre dosis, abuso, retirada, hipersensibilidad o toxicidad, atribuibles a la medicación.

- c. Fallo de la acción farmacológica esperada.
- d. Enfermedades aparentemente no relacionadas, incluyendo el empeoramiento de una enfermedad preexistente.
- e. Lesión o accidente. Si una condición médica es la causante de la lesión o el accidente (ej, una caída secundaria a un mareo), la condición médica (mareo) y el accidente (caída) deberían ser comunicados separadamente como dos acontecimientos adversos. El desenlace del accidente (ej, fractura de cadera secundaria a la caída) debería ser constatado en el apartado de Comentarios.
- f. Alteraciones de los resultados de pruebas fisiológicas o exámenes físicos que requieran intervención clínica o investigación ulterior (después de repetir la prueba para confirmación del resultado).
- g. Alteraciones de los resultados de pruebas analíticas que requieran intervención clínica o investigación ulterior (después de repetir la prueba para confirmación del resultado), al menos que estén asociados a un acontecimiento ya notificado. Las alteraciones analíticas asociadas a un acontecimiento clínico (ej, elevación de enzimas hepáticas en un paciente con ictericia) deberían incluirse en Comentarios de la notificación del acontecimiento, y no listarlo separadamente como un acontecimiento adverso.

9.2 Condiciones Preexistentes:

En este estudio, una condición preexistente (es decir, una patología presente antes de que comience el periodo de comunicación de acontecimientos adversos y recogida en el formulario como historia médica/examen físico pretratamiento) no debería ser notificada como acontecimiento adverso, al menos que empeorase o aumentara la frecuencia de sus episodios durante el periodo de comunicación de acontecimientos adversos.

9.3 Procedimientos

Procedimientos diagnósticos y terapéuticos, invasivos y no invasivos, tales como intervenciones quirúrgicas, no deberían ser notificados como acontecimientos adversos. No obstante, la condición médica para la cual se realizó el procedimiento debería ser comunicada, si cumple alguno de los criterios que definen un acontecimiento adverso. Por ejemplo, una apendicitis aguda que comience durante el periodo de comunicación de acontecimientos adversos, debería ser notificada como acontecimiento adverso, y la consecuente apendicectomía se incluiría en el apartado Comentarios.

9.4 Periodo de Notificación de Acontecimientos Adversos

El promotor es responsable de la evaluación de la seguridad del producto en investigación.

El promotor debe notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades reguladoras los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo o bien pudieran alterar la opinión favorable /aprobación CIR/CEI para continuar el ensayo.

El promotor debe enviar a las autoridades reguladoras todos los informes periódicos y actualizaciones de seguridad, tal como requieran las autoridades reguladoras competentes.

En este estudio, el periodo de comunicación de acontecimientos adversos comienza tras la administración de la primera dosis de la medicación en investigación y finaliza en la visita clínica final, hasta 30 días tras haber discontinuado el tratamiento.

ADEMÁS, cualquier acontecimiento no deseado que se produzca posteriormente a la finalización del periodo de comunicación de acontecimientos adversos, si es considerado por el investigador como posiblemente relacionado con la medicación, deberá considerarse acontecimiento adverso y notificarse como tal.

Gravedad

Todo acontecimiento adverso deberá ser clasificado por el investigador como GRAVE o NO GRAVE. Esta clasificación de la gravedad del acontecimiento determina los procedimientos de comunicación a seguir.

Se clasifica como grave un acontecimiento adverso que cumpla uno o más de los siguientes criterios/resultados:

- Muerte
- Potencialmente mortal (es decir, con riesgo inmediato para la vida)
- Ingreso hospitalario o prolongación de una hospitalización existente
- Discapacidad/incapacidad persistente o importante (cualquier acontecimiento que ponga en peligro)
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento
debe ejercerse el juicio clínico al decidir si una reacción es grave en otras situaciones. Deberán considerarse graves las reacciones adversas importantes que aunque no sean potencialmente mortales de forma inmediata, ni tengan como resultado muerte o ingreso hospitalario, puedan poner en peligro al paciente o requieran intervención médica o quirúrgica para evitar alguno de los desenlaces listados previamente.

Será considerado grave, cualquier otro acontecimiento que el investigador o la compañía juzgue como tal, o sea definido así por la Autoridad Reguladora del país donde tiene lugar.

Obtención de información sobre acontecimientos adversos

El investigador debe comunicar todos los acontecimientos adversos observados directamente y todos los comunicados espontáneamente por el sujeto participante en el ensayo. Además, se le preguntará sobre posibles acontecimientos adversos *en cada visita clínica después del inicio del tratamiento. La pregunta formulada será “Desde su última visita clínica ¿ha tenido algún problema de salud?”*

9.5.1 Notificación de Acontecimientos Adversos

Si se produce un acontecimiento adverso GRAVE, deberá ser notificado a GENOM (Coordinación operaciones clínicas y data management’), enviando el formulario de efectos adversos graves enviando fax al centro de datos de GENOM que a su vez debe informar a todos los investigadores/instituciones implicados, a los CEICs cuando sea necesario y a las autoridades reguladoras de todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas, en las 24 horas siguientes al momento en el que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento (Apéndice 3). El informe inicial debe ir seguido del envío de información más detallada sobre el acontecimiento adverso en los 5 días naturales siguientes al mismo. Si son inesperados, los acontecimientos adversos graves también deben comunicarse inmediatamente al Comité Ético. Por favor, consulte la tabla que aparece más adelante.

Los acontecimientos adversos graves deben comunicarse en el formulario DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES - ESTUDIO, pero también deben notificarse en el CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

Nota: El impreso de COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES - ESTUDIO no es el mismo que el CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS de acontecimientos adversos. Sin embargo, cuando se recojan los mismos datos, los impresos deben cumplimentarse de forma coherente. Por ejemplo, se debe usar el mismo término para el acontecimiento adverso en ambos impresos.

Los acontecimientos adversos NO GRAVES deben comunicarse en el cuaderno de recogida de datos, según el procedimiento especificado en el protocolo

REQUISITOS DE COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS		
Gravedad	Tiempo para la comunicación	Tipo de informe
GRAVE	En 24 horas	Informe inicial en SAER-S
	En 5 días naturales	Seguimiento/Informe final en SAER-S
NO GRAVE	Según el procedimiento de envío de cuadernos de recogida de datos	Cuadernos de recogida de datos apropiados

NOTA: En la situación, poco frecuente, de que el investigador no conozca de forma inmediata que un acontecimiento adverso grave ha tenido lugar (por

ejemplo, si un paciente ambulatorio del ensayo busca inicialmente asistencia médica en otro centro), debe comunicarlo en un plazo de 24 horas desde el momento en que tenga conocimiento de él y debe dar constancia de cuando fue por primera vez informado del acontecimiento adverso grave.

9.5.2 Instrucciones de registro

Los acontecimientos adversos se registrarán en los cuadernos de recogida de datos según se especifica.

Si es necesario en los cuadernos de recogida de datos de acontecimientos adversos, el investigador usará los adjetivos LEVE, MODERADO o INTENSO para describir la intensidad máxima del acontecimiento adverso. Para conseguir más coherencia, estos grados de intensidad se definen de la forma siguiente:

LEVE No interfiere en la función habitual del sujeto

MODERADO Interfiere en cierta medida en la función habitual del sujeto

INTENSO Interfiere significativamente en la función habitual del sujeto

Obsérvese la distinción entre la gravedad y la intensidad de un acontecimiento adverso. **Intenso** es una medida de intensidad; por tanto una reacción **intensa** no es necesariamente una reacción **grave**. Por ejemplo, una cefalea puede ser intensa, pero no se clasificaría como grave a menos que cumpliera uno de los criterios de acontecimientos graves citados anteriormente.

Se pedirá también al investigador que valore la posible relación entre el acontecimiento adverso y la medicación en investigación, así como con cualquier otra medicación concomitante.

9.6 Seguimiento de un acontecimiento adverso

Todos los acontecimientos adversos serán seguidos hasta que se resuelvan, se cronifiquen o estabilicen a juicio del investigador, o hasta que termine la participación del sujeto en el ensayo, es decir, se complete un informe final para ese sujeto. En las instrucciones que acompañan a los cuadernos de recogida de datos de acontecimientos adversos se facilitan instrucciones para comunicar los cambios de un acontecimiento adverso que sigue en curso durante la participación de un sujeto en el ensayo.

Además, todos los acontecimientos adversos graves y los no graves valorados por el investigador como posiblemente relacionados con la medicación en investigación deberán seguir siendo controlados incluso después de que termine la participación del sujeto en el ensayo. Estos acontecimientos deben ser seguidos hasta que se resuelvan o hasta que el investigador los valore como “crónicos” o “estables”. En el CRD oportuno se deberá documentar la resolución de dichos acontecimientos

10. ASPECTOS ETICOS

10.1 Consideraciones generales

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo con las recomendaciones dirigidas a los médicos que realizan investigaciones biomédicas en las que intervienen seres

humanos, Declaración de Helsinki, revisada por la 48ª Asamblea General, República de Sudáfrica, 1996 (Apéndice 2).

Será responsabilidad del investigador obtener la aprobación del protocolo del ensayo y de cualquier enmienda posterior del Comité Ético correspondiente. Toda la correspondencia con el CE debe ser archivada por el investigador.

Antes de la inclusión en el estudio, el investigador será el responsable de proporcionar a cada paciente (o al representante legalmente autorizado del paciente) información verbal y escrita completa y suficiente en relación con los objetivos y procedimientos del ensayo, y sobre los posibles riesgos. Se debe informar a los pacientes de su derecho a abandonar el ensayo y de los posibles riesgos de éste. Antes de su entrada en el ensayo, todos los pacientes deben recibir información por escrito (incluida como apéndice del protocolo (Apéndice 1) Además, es responsabilidad del investigador conseguir la firma del consentimiento informado de todos los pacientes antes de su entrada en el estudio.

En el Apéndice No. 1 se incluye una copia de la hoja de consentimiento informado. En el momento del registro se exigirán los datos de identificación de la paciente (iniciales y número de hospital) para facilitar el seguimiento a largo plazo.

10.2 Responsabilidad/indemnización/seguro

El promotor GENOM proporcionará un Seguro de Responsabilidad Civil y será responsable ante la ley y conforme a las normas generalmente aceptadas dentro de la industria farmacéutica de las lesiones inesperadas, incluida la muerte, que el uso del fármaco del estudio podría causar a los sujetos.

GENOM eximirá de responsabilidad al investigador, así como a cualquier hospital, institución, comité ético o similar, por cualquier reclamación por daños causados por dichas lesiones, pero sólo en la medida en que la reclamación no se deba a su negligencia manifiesta o a incumplimiento del protocolo o de las normas legales.

GENOM exigirá al investigador que exima de responsabilidad a Pharmacia Spain, S.A. frente a cualquier reclamación causada por negligencia manifiesta o incumplimiento del protocolo o de las normas legales por parte del investigador.

El investigador se compromete a informar a GENOM cuando tenga conocimiento de cualquier reclamación o acción legal, y a cooperar GENOM y autorizarla a ser el único responsable de encargarse de dicha reclamación o acción legal.

La responsabilidad asumida GENOM está cubierta por una póliza de seguros concertada con Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs Aktiengesellschaft (Apéndice 7) con número de póliza: 000/00/68/002810/01 El seguro cubre también la responsabilidad civil legal de GENOM, investigador principal y sus colaboradores y del titular del centro en el que se efectúa el ensayo. La prima se encuentra pagada para todo el período de duración del ensayo y cubre hasta el año siguiente a la terminación del mismo.

11 CONSIDERACIONES PRACTICAS

11.1 Randomización y registro de Pacientes:

El investigador enviará por fax al centro de datos las 2 primeras páginas del Cuaderno de Recogida de datos (CRD), criterios de inclusión y exclusión y solicitud-confirmación de registro.

El centro de datos enviará por fax Confirmación de registro tanto al investigador de cada centro como a la Dra. Balaña (Fax: 93 4978950)

El investigador recibirá la hoja de confirmación de registro del paciente cumplimentada con el número nivel de dosis que le corresponda

Coordinador: Dra Carmen Balaña
Dirección: Hospital Germans Trias i Pujol
Tfnos contacto: despacho: 93 497 89 25
Móvil: 610 526 427
Fax de registro: 93 497 89 50
Data Managers: Toni de la Riva

11.2 Gestión de datos y CRF's

Coordinador: Dra Carmen Balaña
Dirección: Hospital Germans Trias i Pujol
Carretera Canyet sn
08916 Badalona.
Data Manager Toni de la Riva
Dirección Idem

Los CRD se enviarán por correo o por fax al centro de datos.

11.3 Cuadernos de recogida de datos (CRD)

Debe completarse un cuaderno de recogida de datos (CRD) para cada paciente. Los CRD cumplimentados no deben facilitarse a terceras personas, salvo a los representantes autorizados de las autoridades sanitarias o legislativas oportunas. Se proporcionará a los Centros participantes los Cuadernos de Recogida de Datos. Estos cuadernos tendrán forma de cuaderno y cada página del CRD irá por duplicado. La copia superior (blanca) debe entregarse al centro de datos. La copia inferior (rosa) se conservará en el cuaderno y será conservada por el investigador con fines de garantía de calidad. Se deben cumplimentar todas las secciones del impreso antes de su envío al centro de datos. En caso de desconocimiento de un dato determinado, deberá hacerse constar claramente.

Para permitir la realización de evaluaciones o auditorías por las autoridades el investigador se comprometerá a guardar los registros, incluyendo la identificación de todos los sujetos participantes (información suficiente para relacionar registros como, por ejemplo, CRD y registros hospitalarios), todos los impresos de consentimiento informado firmados originales, copias de todos los CRD y registros detallados de la distribución del fármaco. Para cumplir las normas internacionales, el investigador deberá conservar los registros durante 15 años.

11.4 Monitorización

CENTRO DE REGISTRO DE PACIENTES Y DE CONTROL PARA LA TOXICIDAD LIMITANTE

Para la inclusión de pacientes se deberá contactar con la Dra Carmen Balaña
Telf 93 497 89 25
Fax: 93 497 89 50
e-mail: cbalana@ns.hugtip.scs.es

Se han diseñado una hoja para la notificación de cualquier toxicidad grado 3-4 que deberá comunicarse inmediatamente al Coordinador del Ensayo, quién debe controlar la Toxicidad Limitante de dosis y ajustar la dosis que corresponda a cada nuevo paciente. Está hoja será autocopiable y estará incluida en el cuaderno de recogida de datos

ENVIO DE COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS GRAVES

El formulario de efectos adversos graves deberá ser enviado a la atención de la Dra. Angeles Ferrer, Safety Officer de Pharmacia Spain. **Fax comunicación efectos adversos graves 93 582 17 80**

ENVIO DE CUADERNOS RECOGIDA DE DATOS

Los investigadores principales de cada centro se responsabilizará del envío de los CRF's al centro de datos a intervalos regulares previamente establecidos, así como de la calidad de los datos

Coordinador:

Dra C. Balaña
Hospital Germans Trias i Pujol
Carretera Canyet sn
08916 BADALONA

Data Managers:

Toni de la Riba
Hospital Germans Trias i Pujol
Carretera Canyet sn
08916 BADALONA

Tfns contacto: despacho 93 497 89 25

Fax ensayos: 93 497 89 50

REVISIÓN CENTRALIZADA DE RESPUESTA AL FINAL DEL ESTUDIO.

El Dr. Jaume Capellades del Hospital Germans Trias i Pujol realizará al final del estudio una revisión de todos los respuestas

11.4 Contabilidad del fármaco

Se debe pedir a los pacientes que lleven con ellos toda la medicación del ensayo cada vez que acudan a la consulta, para poder llevar un control del fármaco no utilizado. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para animar a los pacientes a que devuelvan la medicación no utilizada. La medicación será almacenada en el Servicio de Farmacia. Al final del estudio se realizará la contabilidad del fármaco utilizado y no utilizado y Farmacia recogerá la medicación sobrante.

11.5 Política de publicación

Todas las publicaciones y presentaciones relacionadas con el ensayo estarán revisadas y autorizadas por el Responsable del estudio. Puede nombrarse un comité de redacción.

La auditoría vendrá determinada por el reclutamiento de los centros. En el manuscrito final se expresará el agradecimiento a los investigadores principales, y a todos los centros participantes según los pacientes reclutados.

Ninguno de los participantes presentará datos por separado de los datos totales disponibles sin permiso del Grupo Cooperativo GENOM.

El Grupo Cooperativo GENOM tiene derecho a revisar todos los resúmenes, artículos o cualquier otra comunicación de la investigación antes de su envío a revistas, reuniones o conferencias. El Coordinador de estudio proporcionará a todos los Investigadores participantes copia de los artículos preparados para su publicación antes de su envío a cualquier revista científica o de su presentación en una reunión .

Por tanto, la información será enviada a las autoridades sanitarias y puede ser presentada a terceros si se solicita mediante demanda.

12. ANALISIS ESTADISTICO

12.1 Tamaño de la muestra

En este estudio se incluirán los pacientes necesarios para alcanzar la DMT tanto en pacientes con tratamiento anticonvulsivante como sin tratamiento anticonvulsivante. En caso de alcanzarse dicha dosis rápidamente se incluirán 30-40 pacientes

12.2 Método del análisis

Caracterización.

Se realizará una descriptiva detallada de las características de los pacientes, incluyendo factores considerados de posible influencia en los resultados de tolerabilidad, respuesta objetiva y tiempo hasta la progresión, incluyendo el estado funcional, déficits neuronales, requerimientos de dexametasona, etc, así como de perfiles hematológicos.

Variable principal

Se realizará un análisis descriptivo sobre la variable principal a partir de tablas de contingencia. Estas incluirán la frecuencia absoluta y relativa de eventos DMT categorizados por dosis para cada ciclo y generales. Se aportarán intervalos de confianza del 95% para estos porcentajes. Se listará así mismo la evolución de la tolerabilidad en las escaladas de dosis para cada paciente (individualmente) y cada ciclo, incluyendo los niveles de toxicidad no constitutivos de DMT correspondiente a cada nivel de dosis. Se describirán de la misma forma los eventos de ajuste de dosis en cada ciclo, incluyendo el criterio aplicado para la modificación.

Variable secundarias

La valoración de las respuestas objetivas se hará en términos de frecuencias absolutas y relativas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. La supervivencia libre de progresión se estudiará mediante la construcción de una tabla de vida según el método de Kaplan-Meier. De alcanzarse, se aportará la mediana de tiempo a la progresión y su correspondiente estimación del IC del 95%. Cualquier valoración diferencial resultante de comparar respuestas o supervivencia libre de progresión entre distintos grupos será puramente exploratoria y no concluyente. De realizarse estas pruebas, se asumirá un error alfa del 5%, sin consideración sobre la repetición de estas pruebas.

13 BIBLIOGRAFIA

1-Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and end Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 1998; 88: 110.

2- Berger MS. Malignant astrocytomas: surgical aspects. *Semin Oncol* 1994; 21: 172-185.

3- Levin VA, Silver P, Hanningan J et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 321-324

4- Fine HA, Dear KBG, Loffler J, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(3):2585-2597.

5- Fine HA. Brain tumor chemotherapy trials: slow start, but quickly gaining. *J Clin Onc* 1994; 12: 2003-2004

6- Cairncross G; Macdonald D; Ludwin S; Lee D; Cascino T; Buckner J; Fulton D; Dropcho E; Stewart D; Schold C Jr; et al Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 12:1: 2013-2021, 994

7- Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD et al. Pre-radiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J Clin Oncol* 1997; 15: 3121-3128.

- 8-** Milosavljevic VP, Conrad ChA, Yung AVÍ-K. Principles of chemotherapy for adult primary brain tumors. In: Cancer of the nervous system. Eds Black PMCL and Loffier JS. Blackwell Science, Inc. Cambridge. Massachusetts, 1997:200-212.
- 9-** Yung A, Levin VA, Albright R et al. Randomized trial of temodal vs procarbazine in glioblastoma multiforme at first relapse. Proc Asco 18: 139a, 1999
- 10-** Yung A, Prados M, Yaya-Tur R et al. A phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. J Clin Oncol 17: 2762-71, 1999.
- 11-** Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD et al. Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology and drug interactions. New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J Clin Oncol 1997; 15: 3121-3128
- 12-** Hochberg F, Grossman SA, Mikkelsen T et al. Efficacy of 9-Aminocamptothecin (9-AC) in adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme and recurrent high grade astrocytomas. Proc ASCO 1998; 17: abstr 1494.
- 13-** Grossman SA, Fisher JD, Piantadosi S, Brem H. The new Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) CNS Consortium: Organization, Objectives, and Activities. Cancer Control. Journal of the Moffitt Cancer Center 1998; 5(2): 107-114.
- 14-** Fabbro M, Raymond E, Boige V, Frenay M, Vassal G, Risse M et al. Irinotecan in chemotherapy naive patients with glioblastoma: final results of a multicenter phase II study with pharmacokinetic analysis.
- 15-** Reid JM, Buckner JC, Schaaf LJ, Cha K, Wright RS, Marks RS. Anticonvulsants alter the pharmacokinetics of irinotecan in patients with recurrent glioma. Proc Am Soc Clin Oncol 19:., 2000 (abstr 620)

- 16-** Prados M, Kuhn J, Yung W, Robbins K, Fink K, Greenberg H et al. A phase I study of CPT-11 given every 3 weeks to patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium (NABTC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:, 2000 (abstr 627)
- 17-** Riva M, Landonio G, Defanti CA, Siena S. The effect of anticonvulsant drugs on blood levels of methotrexate. *J Neuro-Oncology* 48: 249-250, 2000
- 18-** Kaijk P, Troost D, de Boer OJ, et al. Daunorubicin and adriamycin but not BCNU have deleterious effects on organotypic multicellular spheroids of gliomas. *Br J Cancer* 74: 187-193, 1996
- 19-** Kuffel MJ, Reid JM, Ames MA. Anthracyclines and their C-13 alcohol metabolites: growth inhibition and DNA damage following incubation with human tumor cells in culture. *Cancer Chemother Pharmacol* 30: 51-57, 1992
- 20-** Stan AC, Casares S, Radu D et al. Doxorubicin-induced cell death in highly invasive human gliomas. *Anticancer Res* 19(2^a):941-950, 1999
- 21-** Reid JM, Pendergrass TW, Krailo MD et al. Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients. *Cancer Res* 50; 6525-6528, 1990
- 22-** Booger W, Tjajja IS, Van de Sandt MM, Beijnen JH. Penetration of idarubicin into malignant tumor tissue. *J Neurooncol* 44: 65-69, 1999
- 23-** Zucchetti M, Boiardi A, Silvani A et al. Distribution of daunorubicin and daunorubicinol in human glioma tumors after administration of liposomal daunorubicin. *Cancer Chemother and Pharmacol* 44 (2): 173-176, 1999.
- 24-** Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P, Martoni A, et al. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. *Cancer Chemother Pharmacol* 30: 307-316, 1992.

- 25-** Kuffel MJ, Reid JM, Ames MA: Antracyclines and their C-13 alcohol metabolites: growth inhibition and DNA damage following incubation with human tumor cells in culture. *Cancer Chemother Pharmacol* 30: 51-57, 1992
- 26-** Robert J, Pharmacological properties of oral idarubicin. *Clin Drug Invest* 9 (suppl 2): 1-8, 1995
- 27-** Camaggi CM, Strocci E, Carisi P et al. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. *Cancer chemother and pharmacol* 30 (4): 307-316, 1992.
- 28-** Robert J. Clinical Pharmacokinetics of Idarubicin. *Clin Pharmacokinet*, 24 (4): 275-288, 1993.
- 29-** Case DC. Safety of oral idarubicin. *Clin Drug Invest*, 8(suppl 2): 9-15, 1995.
- 30-** Howard MR, Taylor PRA, Proctor. Oral idarubicin in haematological malignancy. *Clin Drug Invest* 9 (suppl 2): 16-28, 1995
- 31-** Twelves CJ. Oral idarubicin in solid tumour chemotherapy. *Clin Drug Invest* (suppl 2) 39-54, 1995
- 32-** Arndt CA, Krailo MD, Steinherz L, Scheithauer B, Liu-Mares W, Reaman GH. A phase II clinical trial of idarubicin administered to children with relapsed brain tumors. *Cancer* 83(4): 813-816, 1998.
- 33-** Bushunow , Mechtler L, Mogensen K, Winfield J, Lemke S, Coyle T. Idarubicin for treatment of recurrent malignant glial tumors: a Buffalo-Rochester-Syracuse neuro-oncology study group trial. *Procc Am Soc Clin Oncol*; abst 1488, 1998

