

## PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

### Código de Protocolo: LDCGB/05

Investigador: Múlticentrico

Institución: Multicéntrico

Promotor: GEL/TAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Transplante Autólogo de Médula Ósea)  
Hospital Universitario M. Valdecilla (Servicio de Hematología)  
Av. Marques de Valdecilla s/n  
39008 Santander  
Tfno y Fax: 942203450

Grupos participantes GEL/TAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Transplante Autólogo de Médula Ósea)  
  
GELCAB (Grup d'Estudis de Limfomes de Catalunya i Balears)

Coordinador del estudio: Dra. Eva González Barca  
Hematología Clínica  
Institut Català d'Oncologia  
Av. Gran Via s/n km 2,7  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Tfno: 93-2607750  
Fax: 93-2607797

Comité científico: Dra. Eva González Barca      Dr. Secundino Ferrer Bordes      Dr. Andrés López Hernández  
Institut Català d'Oncologia      Servicio de Hematología      Servicio de Hematología  
Av. Gran Via s/n km 2,7      Hospital Universitari Dr. Peset      Hospital Universitari de la Vall  
08907 L'Hospitalet de Llobregat      Av. Gaspar Aguilar, 90      d'Hebrón  
Tfno: 93-2607750      Valencia      Passeig de la Vall d'Hebron, 119-  
Fax: 93-2607797      Tfno: 963788867      129  
      Fax: 963862500      08035 Barcelona  
           Tfno: 922746100 ext.6414  
           Fax: 932746015

Monitorización: Harrison Clinical Research Ibérica, S.L.  
C/ Príncep Jordi, 21-23, Esc B, Entl. 1º B  
08014 Barcelona  
Teléfono: 902 16 05 07  
Fax: 93 226 58 33

Fecha: 18 de enero de 2006

Versión: 2.0

### Declaración de confidencialidad

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

### Aceptación del investigador

He leído el protocolo adjunto titulado "**Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo**", con fecha de 26 de octubre de 2005 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo.

Acepto cumplir con la Guía Tripartita de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización.

Acepto garantizar que la información confidencial contenida en este documento no se utilizará para ningún fin que no sea la evaluación y la realización de la investigación clínica sin el consentimiento previo por escrito de GEL/TAMO.

Firma

\_\_\_\_\_  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Fecha (DD MES AAAA)

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	5
0. INFORMACIÓN GENERAL .....	6
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	7
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	7
1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	9
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	9
1.2 OBJETIVOS.....	11
2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	11
2.1 FASE DE DESARROLLO.....	11
2.2 PLAN DE TRATAMIENTO.....	12
2.3 MEDICACIÓN DEL PROTOCOLO .....	12
2.4 ESQUEMA DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	12
2.5 MODIFICACIÓN DE LA DOSIS.....	13
2.5.1 MODIFICACIÓN RITUXIMAB.....	13
2.5.2 MODIFICACIÓN DE LAS DOSIS DE CHOP .....	14
2.6 TRATAMIENTO CONCOMITANTE .....	15
3. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	16
3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
3.3 CRITERIOS DE RETIRADA .....	16
4. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA .....	16
4.1 VARIABLES DE VALORACIÓN .....	16
4.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	17
4.2.1 PRUEBAS DE ESTUDIO PREVIAS AL TRATAMIENTO .....	17
4.2.2 PRUEBAS Y EVALUACIONES TRAS 2 CICLOS DE TRATAMIENTO.....	18
4.2.3 PRUEBAS Y EVALUACIONES TRAS COMPLETAR EL TRATAMIENTO.....	18
4.3. CRITERIOS DE RESPUESTA Y TOXICIDAD.....	19
4.3.1 DEFINICIONES DE RESPUESTA.....	19
4.3.2 VALORACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA.....	20
4.3.3 VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD.....	20
4.5 TRATAMIENTOS TRAS EL RITUXIMAB + CHOP .....	20
4.6. ESQUEMA DE PROCEDIMIENTOS .....	20
5 NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	22
5.1 DEFINICIONES .....	22
5.2 CRITERIO DE IMPUTABILIDAD .....	23
5.3 PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS .....	24
5.4 PROCEDIMIENTOS PARA LA NOTIFICACIÓN INMEDIATA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES .....	25
5.5 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON AAGS .....	25
6. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS .....	26
6.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	26
6.2. POBLACIONES EN ESTUDIO .....	27
6.3 VARIABLES EN ESTUDIO .....	27
6.3.1 EVALUACIÓN DE EFICACIA .....	27

6.3.2. EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO .....	28
6.3.3. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD .....	29
6.3.4 EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS .....	29
6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
6.5 RESPONSABLE DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	30
7. ASPECTOS ÉTICOS .....	30
7.1 CONSIDERACIONES GENERALES .....	30
7.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO .....	30
7.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS .....	31
7.4 SEGURO DEL ENSAYO .....	31
7.5 SOMETIMIENTO A UN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	32
8 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS .....	33
8.1 RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO... 33	
8.1.1 INVESTIGADOR.....	33
8.1.2 PROMOTOR.....	33
8.1.3 MONITOR.....	34
8.2 ENMIENDAS O CAMBIOS AL PROTOCOLO. VIOLACIONES DE PROTOCOLO.....	35
8.3 MONITORIZACIÓN .....	35
8.4 GESTIÓN DE LOS DATOS .....	35
8.5 ARCHIVO DE LOS REGISTROS Y DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO .....	36
8.6 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD .....	37
8.7 AUDITORÍAS E INSPECCIONES .....	37
8.8 CANCELACIÓN DEL ESTUDIO .....	37
8.9 DETALLES ECONÓMICOS.....	37
8.10 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN .....	38
9. BIBLIOGRAFÍA.....	39
APÉNDICE 1. ESCALA DE EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL ECOG .....	40
APÉNDICE 2. CRITERIOS DE TOXICIDAD DEL NCI .....	41
APÉNDICE 3. FICHAS TÉCNICAS RITUXIMAB, CHOP, PEGFILGRASTIM Y DEPOCYTE .....	41
APÉNDICE 4. TABLA DE ÍNDICE DE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI) .....	41
ANEXO I: LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES .....	42
ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	43

## ABREVIATURAS

AAG	Acontecimiento Adverso Grave
CHOEP	CHOP-Etopósido
CHOP	Quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
DSHNHL	Grupo alemán de estudio de linfoma no Hodgkin de grado alto
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF	Factores de crecimiento granulopoyéticos
GEL/TAMO	Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Transplante autólogo de médula ósea
GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
GELCAB	Grup d'estudi de limfomes de Catalunya i Balears
INC	Instituto Nacional del Cáncer
IPI	Índice de pronóstico internacional
LDCGB	Linfoma difuso de célula grande B
LNH	Linfomas no Hodgkinianos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
RC	Remisión completa
R-CHOP	Rituximab-CHOP
RG	Respuestas globales
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SNC	Sistema Nervioso Central
TTF	Time to Treatment Failure / Tiempo hasta la ineffectividad del tratamiento
UNL	Upper Normal Limit/Límite superior de normalidad

## 0. INFORMACIÓN GENERAL

Título	Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.
Código	LDCGB/05
Fecha	18 de enero 2006.
Investigador coordinador y dirección	Dra. Eva González Barca Hematología Clínica Institut Català d'Oncologia Tfno: 93-2607750 Fax: 93-2607797
Tipo de solicitud	Ensayo Clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
Fase del estudio	IV-II
Indicación	Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB)
Objetivo principal	Evaluar la supervivencia libre de evento a los 5 años tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2
Objetivos secundarios	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluar la supervivencia global a los 5 años tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2.</li> <li>2. Determinar la tasa de respuestas globales y remisiones completas tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2.</li> <li>3. Identificar los factores predictores de respuesta tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2.</li> <li>4. Evaluar el cumplimiento terapéutico de los 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP por lo que respecta a retrasos en la administración de los ciclos y a reducciones de la dosis de quimioterapia (dosis planificada administrada en el plazo previsto).</li> <li>5. Evaluar la toxicidad del tratamiento según los criterios CTC (versión 3.0) del National Cancer Institute (NCI). (<a href="http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html">http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html</a>)</li> </ol>
Diseño del estudio	Estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo de tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP cada 14 días en dos grupos de pacientes con LDCGB, mayores de 65 años y en menores de 65 años con IPI 0-2
Variable principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de evento (SLE) a los 5 años</li> </ul>
Variabes secundarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global (SG) a los 5 años</li> <li>• Tasa de respuesta global (remisión completa (RC) y remisión parcial (RP))</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de remisión completa (RC).</li> <li>• Tasa de remisión completa no documentada / no confirmada (RCu)</li> <li>• Tasa de respuesta parcial (RP)</li> <li>• Tasa de enfermedad estable (EE), progresión (P) y recaída(R)</li> <li>• Proporción de sujetos que reciben todas las dosis de quimioterapia planificadas en el tiempo previsto</li> <li>• Proporción de ciclos de quimioterapia administrados en las dosis planificadas y en el tiempo previsto</li> <li>• Factores predictores de respuesta.</li> <li>• Variables de seguridad en los ciclos 1 a 6, específicamente: porcentaje de pacientes que presentan neutropenia febril y porcentaje de pacientes que han presentado alguna infección</li> </ul>
--	--

Tamaño de la muestra	139 pacientes, 54 pacientes menores de 65 años con riesgo bajo y 85 pacientes mayores de 65 años.
Resumen de los criterios de elegibilidad de los sujetos	<p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pacientes diagnosticados de LDCGB no localizado (aquellos pacientes en los que el linfoma no entra en un solo campo de radioterapia, Criterios de Aisenberg<sup>18</sup>)</li> <li>➤ Pacientes mayores de 65 años con cualquier IPI.</li> <li>➤ Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años con IPI bajo o intermedio-bajo (0-2)</li> <li>➤ Positividad de los linfocitos B neoplásicos para el CD20</li> <li>➤ Puntuación en la escala funcional ECOG de 0 a 2 (ver Apéndice 1)</li> <li>➤ Consentimiento informado por escrito</li> </ul> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o adultos en edad fértil que no tomen un método contraceptivo eficaz.</li> <li>➤ Pacientes con linfoma del SNC.</li> <li>➤ Pacientes con deterioro severo de la función renal (creatinina &gt; 2,5 UNL) o hepática (bilirrubina, ALT o AST &gt; 2,5 UNL), excepto si se sospecha que es debido a la propia enfermedad</li> <li>➤ Pacientes positivos para el HIV</li> <li>➤ Pacientes previamente tratados de LDCGB.</li> <li>➤ Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección &lt; 40%</li> <li>➤ Pacientes con enfermedades psiquiátricas graves que puedan interferir con su habilidad para entender el estudio (incluyendo alcoholismo o drogadicción).</li> <li>➤ ECOG &gt; 2 (Apéndice 1).</li> <li>➤ Pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas o a cualquier otro componente de los medicamentos del estudio.</li> </ul>
Posología y formulación de la medicación	<p>Se administrarán 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP cada 14 días</p> <p>Se irradiarán masas voluminosas &gt; 10 cm con RDT de campo afecto 30 Gy</p>
Grupo control	No procede por tratarse de un estudio abierto de brazo único
Procedimientos	<p>Durante un máximo de 28 días se realizarán las pruebas de estudio previas al tratamiento de los pacientes y a continuación se iniciará la medicación. Una vez completado el tratamiento se realizarán evaluaciones periódicas.</p> <p>Primer y segundo año: -a los 60 días de completar los 6 ciclos de tratamiento: anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica básica con LDH y <math>\beta_2</math>microglobulina sérica, valoración de estado ECOG y constantes</p>

	<p>vitales. A ser posible, tomografía de emisión de positrones (PET/Scan), o en su defecto, un TAC torácico, abdominal y pélvico y una gammagrafía con galio. Biopsia de médula ósea si estaba previamente infiltrada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada 3 meses: anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica con LDH y <math>\beta_2</math> microglobulina sérica</li> <li>- Cada 6 meses: TAC toraco abdominal y pélvico. En los pacientes con sospecha de progresión se realizará también una gammagrafía con galio o un PET/scan.</li> <li>- Anual: biopsia ósea, si estaba infiltrada</li> </ul> <p>A partir del tercer año:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada 6 meses: anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica con LDH y <math>\beta_2</math> microglobulina sérica</li> <li>- Anual: TAC toraco abdominal y pélvico. En los pacientes con sospecha de progresión se realizará también una gammagrafía con galio o un PET/scan. Biopsia ósea, si estaba infiltrada.</li> </ul>
<p>Consideraciones estadísticas</p>	<p>El análisis se hará por intención de tratamiento (ITT). La población que se analizará estará integrada por aquellos pacientes que cumplan criterios de selección y que hayan sido expuestos al menos a un ciclo de tratamiento, independientemente de la presencia de desviaciones al protocolo o de su retirada del estudio. La variable principal del estudio será la que representa la supervivencia libre de evento. Para tal fin se realizará un diseño en dos fases según el método de R. Simon</p> <p>Además se harán análisis intermedios al completar el periodo de tratamiento (tasa de respuesta, toxicidad y cumplimiento terapéutico) ,y al año y a los tres años de la finalización del mismo (supervivencia).</p>
<p>Calendario preliminar</p>	<p>Fecha prevista de inicio: Enero 2006</p> <p>Fecha fin del reclutamiento Diciembre 2006</p> <p>Fecha final del estudio: Diciembre 2011</p> <p>Fecha presentación de resultados: Marzo 2012</p>
<p>Promotor</p>	<p>GEL/TAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Transplante autólogo de médula ósea)  Hospital Universitario M. Valdecilla (Servicio de Hematología)  Av. Marques De Valdecilla s/n  Santander</p>

## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 1.1 JUSTIFICACIÓN

El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el linfoma más frecuente de los linfomas no Hodgkinianos (constituye entre un 30% y un 50% de todos los LNH)<sup>1</sup>. El tratamiento estándar de estos pacientes ha sido la combinación de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), con el que se consiguen alrededor de un 80% de respuestas globales (RG) (aproximadamente el 50% son remisiones completas) y una supervivencia libre de enfermedad del 30-50%<sup>2</sup>. Los intentos de mejorar estos resultados utilizando regímenes en los que se añadía otros fármacos citotóxicos no mejoraron la RG ni la supervivencia libre de evento (SLE) ni la supervivencia global (SG)<sup>3</sup>.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano / murino que se une al antígeno CD20 de la membrana de los linfocitos B y activa la lisis mediada por complemento y la lisis mediada por anticuerpos. La adición de rituximab al tratamiento de primera línea con quimioterapia ha mejorado los resultados históricos de respuesta y supervivencia. En el estudio del grupo francés GELA se incluyeron 399 pacientes diagnosticados de LDCGB no tratados previamente, con edades comprendidas entre 60 y 80 años. 197 de ellos recibieron 8 ciclos de CHOP y 202 se trataron con 8 ciclos de rituximab-CHOP (R-CHOP). Los resultados fueron los siguientes: RC: 63% vs 76% (p=0,005), SG a los 2 años 57% vs 70% (p=0,007). Estas diferencias se mantuvieron en pacientes con IPI  $\geq 2$ <sup>4</sup>. Estos resultados hicieron que el rituximab se aprobara como tratamiento de primera línea en el LDCGB.

En el estudio MinT liderado por el grupo alemán de linfomas, se trataron 824 pacientes menores de 60 años con LDCGB de bajo riesgo de forma aleatorizada con 6 ciclos de CHOP-like o 6 ciclos de R-CHOP-like. Los resultados fueron los siguientes: RC: 67% vs 81% (p=0,0001), TTF a los 2 años 60% vs 76% (p=0,00001), SG a los 2 años 87% vs 94% (p=0,001). La conclusión es que el rituximab también mejora el resultado del tratamiento del LDCGB en pacientes jóvenes con índice pronóstico internacional (IPI) de bajo riesgo<sup>5</sup>.

Tanto en el estudio francés en que se trataron pacientes > 60 años como en el MinT, en que se trataron pacientes > 60 años con LDCGB de bajo riesgo, con CHOP cada 21 días vs. R-CHOP cada 21 días, no se observó un aumento de la toxicidad de la quimioterapia por añadir rituximab

El grupo GELCAB realizó un estudio de tratamiento con R-CHOP de pacientes con LDCGB. Desde enero de 2002 hasta junio de 2004 se incluyeron 155 pacientes de hasta 80 años de edad. La SLE de todo el grupo fue del 69%, con una mediana de seguimiento de 1 año. No se encontraron diferencias entre la SLE de los pacientes ancianos y la de los jóvenes. La SLE de los pacientes con IPI 0-2 fue del 81%, con una mediana de seguimiento de 1 año<sup>6,7</sup>.

En un trabajo multicéntrico norteamericano reciente se trataron 632 pacientes de forma aleatorizada con CHOP, R-CHOP, CHOP+ mantenimiento (rituximab cada 6 meses durante 2 años), o R-CHOP + mantenimiento. La conclusión fue que el rituximab mejora la SLE tanto en inducción como en mantenimiento, pero el mantenimiento no añade beneficio si ya se ha utilizado en la inducción.<sup>8</sup>

En 2004 el grupo alemán de linfomas publicó 2 trabajos sobre el tratamiento de pacientes con LDCGB con CHOP a dosis densas (ciclos cada 14 días con soporte con factores de crecimiento, CHOP/14) con o sin añadir etopósido (CHOEP). En el primer trabajo se trataron 710 pacientes menores de 60 años con IPI bajo (LDH normal) aleatorizando los pacientes en cuatro ramas: CHOP/21, CHOEP/21, CHOP/14, CHOEP/14. El análisis estadístico fue complejo. Las SLE a los 5 años fueron: CHOP/21 54%, CHOEP/21 69%, CHOP/14 61%, CHOEP/14 69%. En el análisis 2x2 comparando dosis densas vs dosis habituales y etopósido vs no etopósido, la SLE mejoró al añadir etopósido, y la SG al utilizar dosis densas<sup>9</sup>. En el segundo trabajo se trataron 689 pacientes de 60 a 75 años aleatorizados en las mismas cuatro ramas, y en este caso la SLE a los 5 años fue de 32% vs 44% (p=0,003) a favor de las dosis densas. El etopósido añadió toxicidad y no mejoró la supervivencia<sup>10</sup>. Los resultados de toxicidad comparando 6 ciclos de CHOP/14 (en el régimen a dosis densas cada 14 días se usaron siempre factores de crecimiento) versus 6 ciclos de CHOP cada 21 días, que en el momento de comenzar su estudio se consideraba tratamiento estándar, fueron:

- La leucopenia grado 3-4 no fue más frecuente. El nadir de neutrófilos se produjo en los días 10-12 en el régimen estándar y en los días 8-10 en el régimen a dosis densas.
- En los pacientes > 65 años, los otros efectos secundarios más frecuentes fueron la anemia grado 3-4 (12% vs. 19%) y la plaquetopenia grado 3-4 (5% vs. 15%). En los pacientes < 65 años no hubo diferencias entre las dos ramas de tratamiento en lo que respecta a la anemia (4% vs. 6%) y a la plaquetopenia (2% vs. 1%).
- En los pacientes > 65 años la incidencia de mucositis grado 3-4 aumentó (de 0% a 7%), pero no en los pacientes más jóvenes (3% en ambas ramas)
- La incidencia de infecciones o de otras toxicidades no hematológicas fue la misma en ambas ramas.

Para poder tratar a los pacientes con dosis densas de quimioterapia es necesario utilizar factores de crecimiento granulopoyéticos (G-CSF), que permitan reducir la incidencia y duración de la neutropenia asociada al tratamiento. El filgrastim es un G-CSF que se ha mostrado eficaz para este objetivo<sup>11,12</sup>, pero su corta vida media en sangre obliga a su readministración diaria. El pegfilgrastim es un conjugado de filgrastim con una molécula de polietilenglicol, unión que reduce el aclaramiento renal de la proteína y prolonga su presencia en la sangre. Pegfilgrastim se elimina fundamentalmente por los receptores de G-CSF de los neutrófilos y de sus precursores. Con una sola inyección tras cada ciclo de quimioterapia se consigue un mecanismo de autorregulación con el que se mantienen las concentraciones séricas el tiempo necesario hasta la recuperación del recuento de neutrófilos<sup>13</sup>.

Por otra parte, en los estudios con pacientes con LDCGB es difícil evaluar la remisión completa (RC) si las técnicas de imagen no permiten distinguir con precisión entre lesiones correspondientes a enfermedad activa o a imagen cicatricial residual. Actualmente se dispone de la gammagrafía con galio, que utilizada después del tratamiento puede predecir la recaída del linfoma<sup>14,15</sup>. En los últimos años se ha estado utilizando otra técnica no agresiva, la tomografía por emisión de positrones (PET) que permite diferenciar el tejido tumoral del tejido fibrótico<sup>16</sup>. El valor predictivo positivo del PET tras 2 ciclos de quimioterapia en pacientes con linfoma de Hodgkin es 100% y el valor predictivo negativo de 93%<sup>17</sup>. Todavía faltan estudios para saber con precisión el lugar del PET en el estudio del LDCGB, y aún es una técnica muy cara.

Con todos estos datos nuestra propuesta terapéutica sería combinar las ventajas de la adición de inmunoterapia (rituximab) a la quimioterapia convencional (CHOP), con el beneficio de utilizar dosis densas de quimioterapia. Proponemos tratar con quimioinmunoterapia tipo R-CHOP a dosis densas (cada 14 días) con soporte con el factor de crecimiento pegfilgrastim a dos poblaciones de pacientes con LDCGB diseminado: pacientes mayores de 65 años, y pacientes menores de 65 años con IPI bajo o intermedio-bajo (IPI 0-2). Se excluyen los pacientes jóvenes con IPI elevado por considerarlo un grupo de mal pronóstico que puede beneficiarse de tratamientos más intensivos. Se propone también valorar las lesiones tumorales mediante PET o gammagrafía con galio al diagnóstico, tras 2 ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **Primario**

1. Evaluar la supervivencia libre de evento a los 5 años tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2 (ver apéndice 4).

### **Secundarios**

1. Evaluar la supervivencia global a los 5 años tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2 (ver apéndice 4).

2. Determinar la tasa de respuestas globales y remisiones completas tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2.

3. Identificar los factores predictores de respuesta tras 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP administrados cada 14 días en pacientes con LDCGB mayores de 65 años, y en menores de 65 años con IPI 0-2.

4. Evaluar el cumplimiento terapéutico de los 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP por lo que respecta a retrasos en la administración de los ciclos y a reducciones de la dosis quimioterápica.

5. Evaluar la toxicidad del tratamiento según los criterios CTC (versión 3.0) del National Cancer Institute (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html>)

## **2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO**

### **2.1 FASE DE DESARROLLO**

Ensayo clínico. Fase IV-II.

## 2.2 PLAN DE TRATAMIENTO

Estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo de tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP cada 14 días en dos grupos de pacientes con LDCGB, mayores de 65 años, y menores de 65 años con IPI 0-2.

Los pacientes que reúnan los criterios de inclusión serán informados del tratamiento y se registrarán en la secretaría del Servicio de Hematología de los centros del GEL/TAMO o GELCAB participantes, listados en el Anexo I.

Durante un máximo de 28 días se realizarán las pruebas del estudio previas al tratamiento (ver punto 4.2.1 con detalles sobre la exención del plazo de 28 días para las pruebas anatomopatológicas), y a continuación se iniciará la medicación. Una vez completado el tratamiento se realizarán evaluaciones periódicas trimestrales durante el primer y segundo año y semestrales a partir del tercer año.

## 2.3 MEDICACIÓN DEL PROTOCOLO

Se administrarán 6 ciclos de tratamiento con R-CHOP: Rituximab por vía endovenosa a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1, seguido de la quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> e.v. el día 1 + adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> e.v. el día 1 + vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> e.v. (máximo 2 mg) el día 1 + prednisona 100 mg v.o. días 1-5). Los ciclos se administrarán cada 14 días. Antes de la infusión del Rituximab se administrará:

- Paracetamol 1c 500 mg vo
- Difenhidramina 1c 50 mg vo,

La administración de Rituximab se hará en forma de perfusión intravenosa. La primera perfusión se iniciará a una velocidad de 50 mg/hora y después de los primeros 30 minutos se pueden hacer incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora. Las perfusiones posteriores se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/hora e ir incrementando 100 mg/hora a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

Se administrará una dosis de pegfilgrastim (6 mg de factor estimulante de colonias granulocíticas pegilado) el día 2 de cada ciclo de quimioterapia por vía subcutánea.

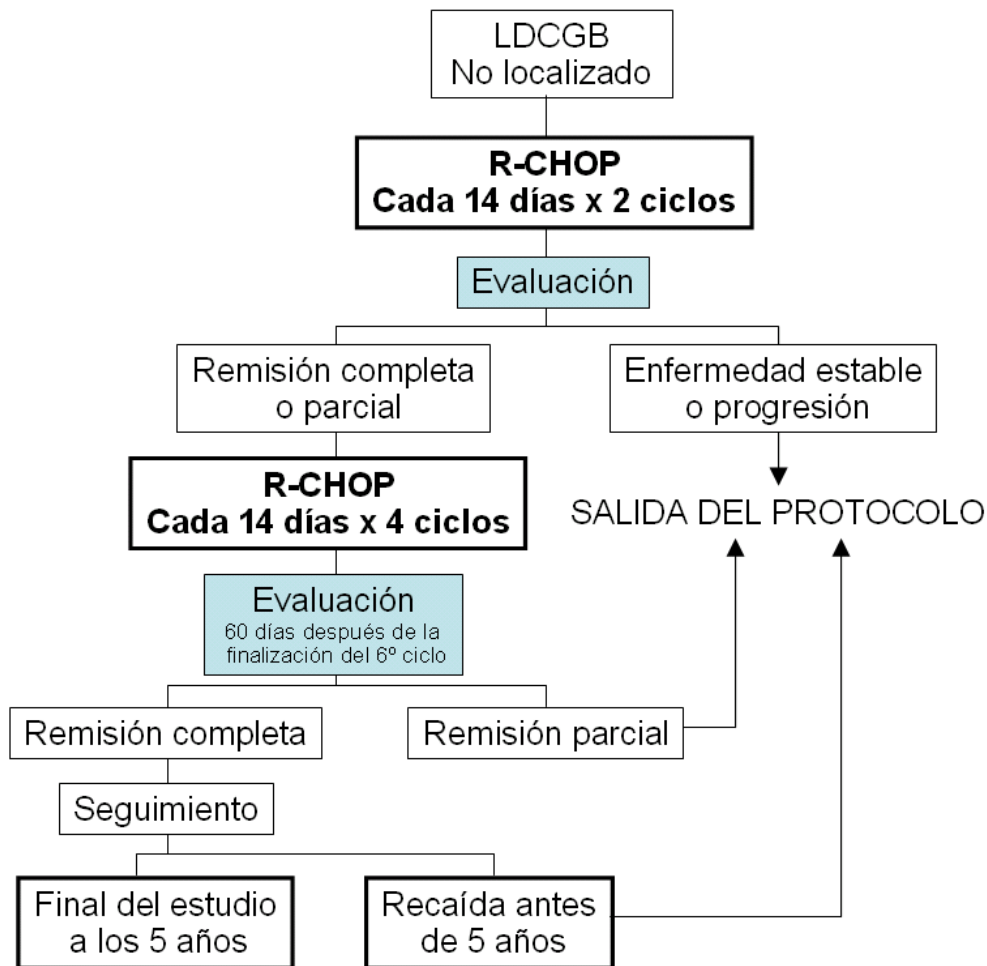
Se recomienda profilaxis del SNC con citarabina liposomal, Depocyte® conjuntamente con el inicio de los ciclos 1, 2 y 6 (días 1, 15 y 71 del estudio) en los pacientes con uno o más de los siguientes factores de riesgo: afectación testicular, > 30% de infiltración de médula ósea, masa retroperitoneal voluminosa de más de 10 cm, y afectación del anillo de Waldeyer y zona cervical alta.

Es recomendable administrar un agente eritropoyético según las guías de la EORTC en caso de cifra de hemoglobina < 11 g/dl para mantener valores de hemoglobina entre 12 y 13 g/dl.

Las masas voluminosas (mayores de 10 cm en su diámetro máximo), recibirán radioterapia sobre campo afecto a dosis de 30 Gy al finalizar la quimioterapia.

## 2.4 ESQUEMA DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se realizará una evaluación de la respuesta tumoral inmediatamente antes del tercer ciclo de tratamiento. En caso de remisión completa o parcial se continuará con el mismo y se efectuará una segunda evaluación 60 días después de haber completado los 6 ciclos de tratamiento. De aquellos pacientes que muestren una remisión completa de la enfermedad se realizará un seguimiento durante 5 años o hasta que reaparezca la enfermedad. La figura 1 muestra el esquema del estudio.



**Figura 1. Esquema del estudio**

## 2.5 MODIFICACIÓN DE LA DOSIS

### 2.5.1 Modificación Rituximab

1. No se contempla el aumento o reducción de dosis en las perfusiones. Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión e incrementándola cuando mejoren los síntomas.

2. Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se deberá interrumpir la perfusión en pacientes con evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia, se tratarán los síntomas y no se reiniciará la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas y la normalización de las pruebas de laboratorio; a partir de ese momento la perfusión se reanudará a una velocidad máxima de la mitad de la velocidad inicial; si se presentasen las mismas reacciones graves se suspenderá definitivamente el tratamiento.
3. Se ha descrito que después de la administración IV de proteínas pueden presentarse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, que se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina, antihistamínicos y corticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden asemejarse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a hipersensibilidad se han descrito menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.
4. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión. Se ha descrito angina pectoris, o arritmias cardíacas tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardíaco o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o tratamiento quimioterápico cardiotoxico.
5. Se recomienda prudencia antes de aplicar Rituximab a pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $<75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.
6. Se han observado casos muy raros de reactivación de hepatitis B, que incluyeron casos de hepatitis fulminante, en pacientes que fueron tratados con rituximab junto a quimioterapia citotóxica. Cuando rituximab se emplee en combinación con quimioterapia citotóxica, los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser controlados cuidadosamente para detectar signos de infección activa por el virus de la hepatitis B.
7. Las soluciones preparadas no deben administrarse en perfusión rápida o bolo IV.

### 2.5.2 Modificación de las dosis de CHOP

Entre un ciclo y otro se realizará un control analítico, estableciéndose los siguientes criterios para poder aplicar el siguiente ciclo:

- Leucocitos  $> 2.500/mm^3$
- Plaquetas  $> 80.000/mm^3$

Si no hubiera recuperación hematológica a día 14 del ciclo, se repetirá la analítica 4 días más tarde (día 18 del ciclo correspondiente) y si aún no hay recuperación se volverá a repetir a los

tres días (día 21). En caso de no recuperación, se repetirán las evaluaciones cada 7 días hasta cumplir con los citados criterios hematológicos.

Si la recuperación hematológica se retrasa más de 1 semana (es decir, más allá del día 21 del ciclo), se reducirán las dosis de adriamicina y ciclofosfamida un 25% en el siguiente ciclo.

Si la recuperación hematológica se retrasa más de 2 semanas (día 28), se reducirán las dosis de adriamicina y ciclofosfamida un 50% en el siguiente ciclo.

## **2.6 TRATAMIENTO CONCOMITANTE**

Se prescribirán los tratamientos necesarios para las enfermedades concomitantes que presente el paciente incluido en el estudio, que el médico responsable considere oportuno, quedando en cualquier caso recogidos en el CRD del estudio.

### **3. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Se pretende incluir 139 pacientes en 1 año, 54 pacientes menores de 65 años con riesgo bajo y 85 pacientes mayores de 65 años (ver en el apartado 6. el cálculo de tamaño muestral)

#### **3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes diagnosticados de LDCGB no localizado (aquellos pacientes en los que el linfoma no entra en un solo campo de radioterapia, Criterios de Aisenberg<sup>18</sup>)
2. Pacientes mayores de 65 años con cualquier IPI.
3. Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años con IPI bajo o intermedio-bajo (0-2)
4. Positividad de los linfocitos B neoplásicos para el CD20
5. Puntuación en la escala funcional ECOG de 0 a 2 (ver Apéndice 1)
6. Consentimiento informado por escrito

#### **3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o adultos en edad fértil que no utilicen un método contraceptivo eficaz.
2. Pacientes con linfoma del SNC.
3. Pacientes con deterioro grave de la función renal (creatinina > 2,5 UNL) o hepática (bilirrubina o ALT/AST > 2,5 UNL), excepto si se sospecha que se debe a la propia enfermedad.
4. Pacientes positivos para el HIV
5. Pacientes previamente tratados de LDCGB.
6. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección < 40%
7. Pacientes con enfermedades psiquiátricas graves que puedan interferir con su habilidad para entender el estudio (incluyendo alcoholismo o drogadicción).
8. ECOG > 2 (Apéndice 1).
9. Pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas o a cualquier otro componente de los medicamentos del estudio.

#### **3.3 CRITERIOS DE RETIRADA**

1. No respuesta o progresión después de 2 ciclos de tratamiento con Rituximab y CHOP.
2. Remisión parcial después de 6 ciclos de tratamiento con Rituximab y CHOP.
3. Toxicidad inaceptable a criterio del investigador.
4. Reparición del linfoma durante el periodo de seguimiento del estudio (5 años).
5. Renuncia del paciente a continuar con el tratamiento.

### **4. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

#### **4.1 VARIABLES DE VALORACIÓN**

La variable principal de valoración es la supervivencia libre de evento (SLE) a los 5 años.

Las variables secundarias serán las siguientes:

- Supervivencia global (SG) a los 5 años
- Tasa de respuesta global (remisión completa (RC) y remisión parcial (RP))
- Tasa de remisión completa (RC).
- Tasa de remisión completa no documentada / no confirmada (RCu)
- Tasa de respuesta parcial (RP)
- Tasa de enfermedad estable (EE), progresión (P) y recaída(R)
- Proporción de sujetos que reciben todas las dosis de quimioterapia planificadas en el tiempo previsto
- Proporción de ciclos de quimioterapia administrados en las dosis planificadas y en el tiempo previsto
- Factores predictores de respuesta: sexo, edad, estadío, ECOG, LDH,  $\beta_2$ -microglobulina, enfermedad voluminosa, número de localizaciones nodales, número de localizaciones extranodales.
- Variables de seguridad en los ciclos 1 a 6, específicamente: porcentaje de pacientes que presentan neutropenia febril y porcentaje de pacientes que han presentado alguna infección.

## 4.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Todos los datos referentes a los pacientes incluidos en el estudio se recogerán en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

El seguimiento activo de los pacientes incluirá la anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio, valoración de estado ECOG, constantes vitales, evaluación de acontecimientos adversos y registro de medicación concomitante.

En el CRF los datos del hemograma, la LDH sérica y la  $\beta_2$ microglobulina sérica se recogerán en escala cuantitativa, mientras que del resto de parámetros de los análisis sanguíneos se especificará únicamente si el resultado es clínicamente relevante, y en caso de que lo sea se añadirá una explicación de su importancia. En todos los casos se incluirá en el CRD una fotocopia convenientemente anónima de los resultados del laboratorio.

Los datos relativos a los acontecimientos adversos y la medicación concomitante se recogerán hasta 30 días después de la última medicación de estudio. En el caso de los acontecimientos adversos graves (y su medicación concomitante) el registro se alargará hasta que el AAG esté resuelto o se considere clínicamente estable a criterio médico.

Cuando un paciente salga del protocolo (ver figura 1), no se le practicarán más pruebas diagnósticas, y únicamente se recogerá la información de sus datos de supervivencia.

A continuación se detallan las pruebas y evaluaciones a realizar en los diferentes periodos del estudio.

### 4.2.1 Pruebas de estudio previas al tratamiento

En un intervalo no superior a 28 días previo al inicio del tratamiento deben determinarse y registrarse los siguientes datos clínicos y biológicos:

1. Fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, historia clínica, y medicación concomitante.
2. Diagnóstico anatomopatológico y estudio de la expresión del CD20. Para esta prueba, el plazo de 28 días no es estricto: se aceptarán como válidos resultados anatomopatológicos de biopsias practicadas dentro de los últimos 3 meses. Se recomienda guardar en el centro una muestra congelada del tumor.
3. Exploración física (incluyendo ECOG).
4. Hemograma completo (hemoglobina, leucocitos con recuento diferencial y plaquetas).
5. Bioquímica: creatinina, urea, ácido úrico, Na; K, Ca, glucemia, proteínas totales, proteinograma, determinación de IgG, IgA e IgM, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT, AST, ALT, LDH y  $\beta_2$ microglobulina sérica.
6. Serología de HIV y hepatitis B y C
7. A ser posible, tomografía de emisión de positrones (PET/Scan).
8. En caso de no realizar un PET/scan, necesariamente se practicará un estudio tomográfico mediante un TAC torácico, abdominal y pélvico y una gammagrafía con galio. Para la práctica de este estudio debe administrarse 296 MBq (8mCi) de citrato de Ga-67. La gammagrafía se realizará a las 48-72 h p.i. Se registrarán imágenes planares en proyección anterior y posterior de región cervical, tórax y abdomen. Si las lesiones son en abdomen, en caso de duda, se deberán hacer estudios tardíos (96 –120 h p.i.).
9. Biopsia de médula ósea.
10. Electrocardiograma
11. Fracción de eyección opcional (solo obligatoria en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca).

#### **4.2.2 Pruebas y evaluaciones tras 2 ciclos de tratamiento.**

1. Anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica básica con LDH y  $\beta_2$ microglobulina sérica, valoración de estado ECOG, electrocardiograma y constantes vitales.
2. A ser posible, tomografía de emisión de positrones (PET/Scan). Esta prueba se realizará lo más próxima posible al inicio del siguiente ciclo de tratamiento.
3. En caso de no realizar un PET/scan, necesariamente se practicará un estudio tomográfico mediante un TAC torácico, abdominal y pélvico, que se realizará lo más próximo posible al inicio del siguiente ciclo de tratamiento. Además se practicará una gammagrafía con galio en los pacientes en que haya sido positiva al diagnóstico.
4. Se repetirán todas las pruebas que inicialmente estuvieran alteradas por la presencia del linfoma.

#### **4.2.3 Pruebas y evaluaciones tras completar el tratamiento**

##### A los 60 días de completar los 6 ciclos de tratamiento :

1. Anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica básica con LDH y  $\beta_2$ microglobulina sérica, valoración de estado ECOG, electrocardiograma y constantes vitales.
2. A ser posible, tomografía de emisión de positrones (PET/Scan)

3. En caso de no realizar un PET/scan, necesariamente se practicará un estudio tomográfico mediante un TAC torácico, abdominal y pélvico. Además se practicará una gammagrafía con galio en los pacientes en que haya sido positiva al diagnóstico.
  4. Biopsia de médula ósea si estaba previamente infiltrada.
  5. Se repetirán todas las pruebas que inicialmente se hallaran alteradas por la presencia del linfoma.
- Primer y segundo año
    - Cada 3 meses: anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica con LDH y  $\beta_2$  microglobulina sérica
    - Cada 6 meses: TAC toraco abdominal y pélvico. En los pacientes con sospecha de progresión se realizará también una gammagrafía con galio (si era positiva al diagnóstico) o bien un PET/scan (si se practica un PET/scan el resto de pruebas de imagen no serán necesarias).
    - Anual: biopsia ósea, si estaba infiltrada
  - A partir del tercer año
    - Cada 6 meses: anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica con LDH y  $\beta_2$  microglobulina sérica
    - Anual: TAC toraco abdominal y pélvico. En los pacientes con sospecha de progresión se realizará también una gammagrafía con galio (si era positiva al diagnóstico) o bien un PET/scan (si se practica un PET/scan el resto de pruebas de imagen no serán necesarias)
    - Anual: biopsia ósea, si estaba infiltrada

### 4.3. CRITERIOS DE RESPUESTA Y TOXICIDAD

#### 4.3.1 Definiciones de respuesta

Se clasificará la respuesta obtenida según los criterios de Cheson<sup>19</sup> como:

Remisión Completa (RC): desaparición de todos los signos y síntomas de linfoma valorables mediante la exploración física, radiológica y analítica. Reducción del tamaño de los órganos primariamente afectados (bazo, hígado, riñón) sin signos locales de enfermedad. Normalización de la médula ósea si estaba primariamente afectada. Recuento de neutrófilos > 1500/mm<sup>3</sup>, Hgb > 12 g/dl y plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>. La remisión se debe mantener al menos durante dos meses tras la valoración final.

Remisión Completa no documentada / no confirmada (RCu): desaparición de todos los síntomas y signos, incluyendo las lesiones medibles, pero persistencia de alteraciones radiológicas. Si estas lesiones son biopsiables y persisten células linfomatosas no se puede considerar RCu.

Remisión Parcial (RP): persistencia de linfoma pero con reducción mayor del 50% de las masas conocidas y no aparición de otras manifestaciones. Los recuentos hemáticos deben ser normales.

Respuesta global (RG): se considera RG la suma de los casos de remisión completa más los de remisión parcial.

Enfermedad Estable (EE): persistencia del linfoma con remisión inferior al 50%, o progresión no mayor del 25% de las lesiones iniciales medibles.

Progresión (P): aparición de nuevas manifestaciones ganglionares o extraganglionares o aumento > 25% del tamaño de las lesiones previas.

Recaída (R): reaparición de síntomas, con aumento > 25% del tamaño de las lesiones ganglionares o extraganglionares, si hubo RC o RCu de más de 2 meses de duración. Si la recaída es antes de los 2 meses se habla de progresión.

#### **4.3.2 Valoración de la supervivencia**

Supervivencia libre de evento (SLE): se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LDCGB y la primera documentación de recidiva, progresión o muerte en el caso de no documentarse recidiva. Se considerará eventos a los pacientes con recidiva, progresión o éxitus y censuras al resto de los pacientes, considerando para estos últimos el tiempo entre el diagnóstico y el último control realizado.

Supervivencia global (SG): se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LDCGB y la muerte o el último control disponible en el caso de no éxitus. Consideraremos evento a los pacientes que hayan fallecido por cualquier causa.

#### **4.3.3 Valoración de la toxicidad**

La toxicidad aparecida durante cualquier fase del tratamiento se clasificará según la escala del Instituto Nacional del Cáncer (INC) (Apéndice 2).

### **4.5 TRATAMIENTOS TRAS EL RITUXIMAB + CHOP**

En caso de fracaso terapéutico y subsiguiente salida del presente protocolo, cada centro aplicará el tratamiento que considere más oportuno.

### **4.6. ESQUEMA DE PROCEDIMIENTOS**

En las páginas siguientes se resumen los procedimientos a realizar en cada una de las fases del estudio



## 5 NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

### 5.1 DEFINICIONES

**Acontecimiento adverso (AA):** suceso médico indeseable (signo, síntoma o diagnóstico) o empeoramiento de una condición médica preexistente que ocurre a un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Para efectos de este estudio, se registrarán los acontecimientos adversos a partir de la primera toma de la medicación del estudio y hasta 30 días después de la última dosis del producto en investigación.

Se entiende como “un empeoramiento de una condición médica existente” como una condición presente en la visita basal (por ejemplo, cáncer, diabetes, migraña, gota) y que empeora, es más frecuente o aumenta en duración, durante el tratamiento con el producto en investigación o con el tratamiento del estudio.

Las hospitalizaciones para tratar condiciones previas al inicio del tratamiento (p.ej: administración de quimioterapia) o cirugías que se planificaron antes de la entrada en el estudio, no se consideran acontecimientos adversos y no deberán registrarse en el CRD de acontecimientos adversos

En general, hallazgos anormales de laboratorio sin significación clínica (en base al juicio del investigador) no deben ser registrados como acontecimientos adversos. Sin embargo hallazgos anormales de laboratorio asociados a cambios clínicamente significativos o secuelas que ocurran después de firmar el formulario de consentimiento informado si se consideran acontecimientos adversos. En este caso a ser posible se registrará como acontecimiento adverso la consecuencia clínica (o secuela) asociado a este valor de laboratorio anómalo.

**Acontecimientos adversos graves (AAG):** Un acontecimiento adverso grave es definido para fines regulatorios como aquél que, a cualquier dosis:

- es mortal
- amenaza la vida del paciente (sitúa al sujeto en riesgo de muerte inmediato)
- precisa hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
- produce una incapacidad/discapacidad significativa o persistente
- produce una anomalía congénita o un defecto de nacimiento
- es un acontecimiento médico importante (definido como un acontecimiento(s) médico que, aunque no amenace la vida de manera inmediata o no tenga como resultado la muerte o la hospitalización del paciente, basado en un adecuado criterio médico y científico, podría poner en peligro al paciente/sujeto o podría requerir intervención - por ejemplo, médica, quirúrgica - para prevenir uno de los otros desenlaces graves que se señalan en los puntos anteriores. Ejemplos de estos acontecimientos, aunque no se limitan a ellos, son: un tratamiento intensivo en un servicio de Urgencias o en el domicilio por un broncoespasmo alérgico; las discrasias hemáticas o las convulsiones que no tienen como resultado la hospitalización).

Una “hospitalización” constituye cualquier ingreso en el hospital que precise un mínimo de una estancia nocturna en un servicio de asistencia sanitaria.

**Acontecimiento adverso no grave:** El resto de acontecimientos adversos no clasificados en la definición anterior.

**Acontecimiento adverso inesperado:** Acontecimiento no descrito en naturaleza, gravedad o incidencia en la información básica del producto (ficha técnica).

**Acontecimiento adverso esperado:** Acontecimiento descrito en la información básica del producto.

**Acontecimiento adverso relacionado con el uso del fármaco:** Acontecimiento adverso con una posibilidad razonable de que esté relacionado con el fármaco (reacción adversa).

## 5.2 CRITERIO DE IMPUTABILIDAD

La relación de causalidad de los acontecimientos adversos con el producto en investigación será evaluada por el investigador a través de la pregunta “¿Existe una posibilidad razonable de que el acontecimiento pueda haber sido causado por el fármaco en investigación?” a la que se deberá responder “Sí” o “No”. Las descripciones que se indican a continuación orientarán al investigador principal en la decisión de optar por "sí" o "no":

**No** = No existe una posibilidad razonable de que la reacción pueda haber sido causada por el producto en estudio.

El acontecimiento adverso:

- se puede considerar debido a causas extrañas tales como enfermedad, factores ambientales o tóxicos
- se puede considerar debido al estado clínico del sujeto o a otros tratamientos administrados
- no es posible biológicamente
- no reaparece ni empeora al volver a administrar la medicación en estudio
- no sigue una secuencia temporal tras la administración de la medicación en estudio.

**Sí** = Existe una posibilidad razonable de que el acontecimiento pueda haber sido causado por el producto en estudio.

El acontecimiento adverso:

- sigue una secuencia temporal tras la administración de la medicación en estudio
- constituye una respuesta conocida al fármaco en estudio, según los datos clínicos o preclínicos existentes;

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

- no se puede explicar por las características conocidas del estado clínico del sujeto, factores ambientales o tóxicos u otros tratamientos administrados al sujeto;
- desaparece o disminuye al suspender o reducir la dosis de la medicación en estudio
- reaparece o empeora cuando se readministra la medicación en estudio.

### **5.3 PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

Todos los acontecimientos adversos que ocurran después de la primera dosis del tratamiento del estudio, observados por el investigador o comunicados por el sujeto (tanto si son atribuidos como si no al producto en investigación), se registrarán en el cuaderno de recogida de datos. Como norma general, los acontecimientos adversos se registrarán hasta 30 días después de la última medicación de estudio. En el caso de los acontecimientos adversos graves se prolongará su registro y el de su medicación concomitante hasta que el AAG esté resuelto o se considere clínicamente estable a juicio médico.

El investigador se asegurará que para cada acontecimiento adverso se recoge la siguiente información:

- Descripción del Acontecimiento Adverso
- Fecha de inicio y finalización.
- Intensidad (o severidad), se asignará siguiendo los criterios CTC 3.0 del NCI (Apéndice 2).
- Gravedad.
- Relación causal con la medicación del estudio
- Evolución, desenlace y consecuencias

Todas las muertes que ocurran durante el tratamiento deberán notificarse al promotor, incluyendo las muertes que tengan lugar 30 días después de la última dosis del producto en investigación. Todas las muertes deberán notificarse al promotor en un formulario de SAE, también deberán proporcionarse los informes de la biopsia cuando se disponga de ellos.

Se dejará a juicio del investigador la determinación de si un acontecimiento es de severidad suficiente para precisar la retirada del sujeto del tratamiento. Un sujeto también puede abandonar voluntariamente el tratamiento porque lo considere un acontecimiento adverso intolerable. En este caso se proporcionará al paciente la asistencia apropiada bajo supervisión médica, hasta que los síntomas desaparezcan o la condición se vuelva estable. Si el sujeto fue retirado permanentemente del estudio o del producto en investigación como consecuencia de un acontecimiento adverso grave, esta información deberá incluirse en el formulario inicial o de seguimiento de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves y en el CRD.

#### **5.4 Procedimientos para la notificación inmediata de acontecimientos adversos graves**

Todos los acontecimientos adversos graves que ocurran durante el estudio, independientemente de que estén relacionados con los fármacos en estudio deberán ser comunicados, en menos de 24 horas después de que el investigador esté informado, a Harrison Clinical Research Ibérica S.L.

Para cada acontecimiento adverso grave que tenga lugar se rellenará un Formulario de acontecimiento adverso grave; dicho formulario se enviará por fax dentro de las 24 horas siguientes a que el investigador conocimiento de dicho acontecimiento a:

Fax: 93 226 58 33

Sr: Andreu Ferrer

Empresa: Harrison Clinical Research Ibérica S.L.

Dirección: C/ Príncipe Jordi, 21-23, Esc B, Entl 1ºB

Telefono: 902 16 05 07

email: hcrib@hcrib.com

Toda información relevante que se obtenga posteriormente y una vez que se conozca el desenlace del acontecimiento, deberá ser comunicada también a Harrison Clinical Research Ibérica S.L. por el investigador. Dependiendo de la naturaleza y gravedad del acontecimiento adverso, Harrison Clinical Research Ibérica S.L. podrá solicitar copias de los informes de la historia clínica del sujeto, así como del resultado de los análisis clínicos realizados. En estos informes con información adicional que se remitan a Harrison Clinical Research Ibérica S.L. se deberá eliminar previamente cualquier dato que permita la identificación del paciente, a excepción de su número dentro del ensayo, de modo que se preserve la confidencialidad de sus datos.

Los acontecimientos adversos graves e inesperados y relacionados serán notificados de forma expeditiva al Comité Ético de Investigación Clínica y a las Autoridades Sanitarias de acuerdo con la normativa aplicable por el promotor. Todos los acontecimientos adversos serán incluidos de forma tabulada en el informe final del ensayo clínico.

#### **5.5 Seguimiento de los pacientes con AAGs**

Se realizará el seguimiento de aquellos acontecimientos adversos considerados médicamente significativos y relacionados con el producto en investigación por el investigador o el promotor hasta que se resuelvan o se consideren estables.

## 6. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

### 6.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El objetivo del ensayo es valorar si el esquema terapéutico es suficientemente eficaz en cada una de las dos siguientes poblaciones de pacientes: a) pacientes mayores de 65 años con LDCGB y b) pacientes menores de 65 años con LDCGB con IPI bajo e intermedio bajo.

Aplicaremos el diseño de Simon<sup>20</sup> en dos pasos para evitar tratar a demasiados pacientes con una droga no suficientemente activa. Si el resultado del ensayo es compatible con la tasa de respuesta P1, la droga debe ser más investigada, y si por el contrario la tasa de respuesta es menor a P0, la droga debe ser rechazada. P0 es la mayor tasa de respuesta la cual, si es verdadera, implica que la actividad terapéutica no es suficiente para continuar estudiando la droga.

P1 es la menor tasa de respuesta la cual, si es verdadera, implica que la actividad terapéutica es suficiente para seguir investigando la droga.

Se hará, el cálculo de dos tamaños de muestra, el de los pacientes mayores de 65 años y el de los pacientes menores de 65 años con IPI bajo o intermedio-bajo.

#### **Pacientes menores de 65 años con LDCGB con IPI bajo e intermedio bajo**

Para los pacientes menores de 65 años, aplicando el modelo Simon en dos pasos y asumiendo como P0 una supervivencia libre de evento a 2 años del 75% y P1 una supervivencia libre de evento a 2 años del 90%, con una probabilidad de declarar la droga activa si la supervivencia es igual o menor a P0 de un 0,05 (error tipo I o  $\alpha$ ), y con una probabilidad de rechazar la droga si la verdadera supervivencia es compatible con P1 de un 0,1 (error tipo II o  $\beta$ ), encontramos que el tamaño total de la muestra para este ensayo será de 54 pacientes. Se debe realizar una interrupción en la inclusión al registrar al paciente 25 para evitar tratar a más pacientes si el fármaco no es suficientemente activo. En este caso, los valores concretos de error del tipo I y II son 0,0496 y 0,0980 respectivamente.

Este primer test se realizará cuando los primeros 25 pacientes sean evaluables para respuesta:

- Si el número de pacientes libres de evento, de estos 25, es menor o igual a 19, el ensayo será cerrado y la conclusión será que la droga no es suficientemente activa para continuar estudiándola. En caso contrario se continuará con la inclusión de pacientes.
- Al final del reclutamiento, si el número de pacientes libres de evento resulta ser de al menos 45, el estudio para este grupo de pacientes, será considerado positivo.

#### **Pacientes mayores de 65 años con LDCGB**

Para los pacientes mayores de 65 años, aplicando el modelo Simon en dos pasos y asumiendo como P0 una supervivencia libre de evento a 2 años del 60% y P1 una supervivencia libre de evento a 2 años del 75 %, con una probabilidad de declarar la droga activa si la supervivencia es igual o menor a P0 de un 0,05 ( $\alpha$ ), y con una probabilidad de rechazar la droga si la verdadera supervivencia es compatible con P1 de un 0,1 ( $\beta$ ), encontramos que el tamaño total de la muestra para este ensayo será de 85 pacientes. Se debe realizar una interrupción en la inclusión al registrar al paciente 48 para evitar tratar a más pacientes si la droga no es suficientemente activa. Con este diseño se consigue un error del tipo I de 0,0458 y un error del tipo II de 0,0998.

En este caso, los valores concretos de error del tipo I y II son 0,0458 y 0,0998 respectivamente.

Este primer test se realizará cuando los primeros 48 pacientes sean evaluables para respuesta:

- Si el número de pacientes libres de evento, de estos 48 primeros pacientes es menor o igual a 29, el ensayo será cerrado y la conclusión será que la droga no es suficientemente activa para continuar estudiándola. En caso contrario, se seguirá incluyendo pacientes hasta el final.
- Si al finalizar el reclutamiento, el número de pacientes libres de evento es de 58, el estudio, para este grupo, será considerado positivo.

## 6.2. POBLACIONES EN ESTUDIO

El análisis se hará por intención de tratamiento (Intention to treat, ITT). La población que se analizará estará integrada por aquellos pacientes que cumplan criterios de selección y que hayan sido expuestos al menos a un ciclo de tratamiento, independientemente de la presencia de desviaciones al protocolo o de su retirada del estudio.

## 6.3 VARIABLES EN ESTUDIO

### 6.3.1 Evaluación de Eficacia

La evaluación de las variables de eficacia se realizará con la población de ITT.

#### 6.3.1.1 Análisis de supervivencia

La variable principal del estudio es la eficacia medida como supervivencia libre de evento (SLE) a los 5 años de seguimiento, aunque se harán análisis intermedios al completar el tratamiento (se evaluará la tasa de respuesta, el % de acontecimientos adversos de grado 1, 2, 3 o 4, el % de pacientes que abandonan el estudio por acontecimientos adversos y el % de pacientes que han cumplido íntegramente el tratamiento o que han sufrido reducciones o retrasos de dosis), al año y a los tres años de la finalización del tratamiento (se evaluará la supervivencia). Supervivencia libre de evento se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LDCGB y la primera documentación de recidiva, progresión o muerte en el caso de no

documentarse recidiva. Se considerará eventos a los pacientes con recidiva, progresión o éxitus y censuras al resto de los pacientes, considerando para estos últimos el tiempo entre el diagnóstico y el último control realizado.

Supervivencia global (SG) se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LDCGB y la muerte o el último control disponible en el caso de no éxitus. Consideraremos evento a los pacientes que hayan fallecido por cualquier causa.

#### 6.3.1.2. Análisis de respuesta

Se clasificará la respuesta obtenida según los criterios expuestos anteriormente en el punto 4.3.1.

Remisión Completa (RC): desaparición de todos los signos y síntomas de linfoma valorables mediante la exploración física, radiológica y analítica. Reducción del tamaño de los órganos primariamente afectados (bazo, hígado, riñón) sin signos locales de enfermedad. Normalización de la médula ósea si estaba primariamente afectada. Recuento de neutrófilos > 1500/mm<sup>3</sup>, Hgb > 12 g/dl y plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>. La remisión se debe mantener al menos durante dos meses tras la valoración final.

Remisión Completa no documentada / no confirmada (RCu): desaparición de todos los síntomas y signos, incluyendo las lesiones medibles, pero persisten alteraciones radiológicas. Si estas lesiones son biopsiables y persisten células linfomatosas no se puede considerar RCu.

Remisión Parcial (RP): persistencia de linfoma pero con reducción mayor del 50% de las masas conocidas y no aparición de otras manifestaciones. Los recuentos hemáticos deben ser normales.

Respuesta global (RG): se considera RG la suma de los casos de remisión completa más los de remisión parcial.

Enfermedad Estable (EE): persistencia del linfoma con remisión inferior al 50%, o progresión no mayor del 25% de las lesiones iniciales medibles.

Progresión (P): aparición de nuevas manifestaciones ganglionares o extraganglionares o aumento > 25% del tamaño de las lesiones previas.

Recaída (R): reaparición de síntomas, con aumento > 25% del tamaño de las lesiones ganglionares o extraganglionares, si hubo RC o RCu de más de 2 meses de duración. Si la recaída es antes de los 2 meses se habla de progresión.

#### **6.3.2. Evaluación del Cumplimiento Terapéutico**

El análisis de retrasos/reducciones de dosis de quimioterapia se hará en función de la proporción de sujetos que reciben todas las dosis de

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

quimioterapia planificadas en el tiempo previsto y la proporción de ciclos de quimioterapia administrados en las dosis planificadas y en el tiempo previsto

### **6.3.3. Evaluación de Seguridad**

Para el análisis de seguridad se evaluarán los valores de laboratorio y los efectos adversos teniendo en cuenta los signos y síntomas basales. Se registrará el grado y la duración del evento, reportando separadamente los eventos relacionados y los no relacionados. Los efectos adversos y los efectos hematológicos de cada ciclo serán reportados separadamente. Los efectos adversos se valorarán mediante los criterios de toxicidad del INC.

Se evaluará específicamente el porcentaje de pacientes que presentan neutropenia febril y porcentaje de pacientes que han presentado alguna infección en los ciclos 1 a 6.

### **6.3.4 Evaluación de las Variables Pronósticas**

Se analizarán variables que se conoce que tienen influencia pronóstica en la SLE y en la SG en el LDCGB: sexo, edad, estadío, ECOG, LDH,  $\beta$ -microglobulina, enfermedad voluminosa, número de localizaciones nodales, número de localizaciones extranodales.

Se explorarán también otras variables que a lo largo del estudio puedan tener influencia en la respuesta y en la supervivencia.

## **6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis principal de eficacia se realizará de acuerdo al plan previsto en el apartado de predeterminación del tamaño muestral según el método propuesto por R Simon, de manera separada para cada uno de los dos estratos predeterminados. No se contemplan otros análisis confirmatorios en este estudio por lo que no se realizarán comparaciones entre ambos estratos. Dado que ambos estratos se evalúan por separado no se aplicarán ajustes por multiplicidad.

El resto de los análisis se considerarán como exploratorios y por tanto no se calcularán pruebas de contrastes de hipótesis.

Se realizará un análisis de toxicidad de los primeros 10 pacientes mayores de 75 años.

Las variables categóricas se describirán con las frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las variables continuas se describirán mediante el cálculo de un valor central, media o mediana (según su naturaleza), y el intervalo de confianza al 95% o el rango intercuartílico respectivamente.

Para las variables de eficacia se calcularán los porcentajes se acompañaran de su intervalo de confianza correspondiente con nivel de significación del 95%.

Los datos de supervivencia libre de evento y supervivencia global se calcularán por el método de Kaplan-Meier y se obtendrán los intervalos de confianza del 95% para la mediana de supervivencia.

El análisis estadístico se realizará mediante el programa estadístico SAS ver. 9 o superior (Copyright (c) 2002-2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

## **6.5 RESPONSABLE DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La entidad que se encargará del análisis estadístico será la siguiente:

Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología (LBE)  
Grupo Ensayos Clínicos  
Universitat Autònoma de Barcelona  
C / Industria, 180, Entlo.  
08025 Barcelona, Spain  
Telephone no.: +34 93 435 26 94  
Fax no.: +34 93 455 14 20

Siendo los responsables del análisis:

Sr. José Ríos, BSc  
Clinical Trial Statistician  
e-mail: Jose.Rios@uab.es

Dr. Ferran Torres, MD, PhD  
Head of CT Section  
e-mail: Ferran.Torres@uab.es

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

### **7.1 CONSIDERACIONES GENERALES**

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

Este estudio cumple con los requisitos de las Autoridades Sanitarias Españolas establecidos por el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como con las directrices europeas (Directiva 2001/20/CE del 4 de abril de 2001)

### **7.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

Es obligación del Investigador obtener el consentimiento informado de los sujetos (de acuerdo con los requisitos dictados en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), antes de su inclusión en el ensayo, o cuando sea relevante, antes de valorar la elegibilidad de sujeto para el estudio.

Se solicitará a cada sujeto, o su representante legal en los términos previstos en el Real Decreto 223/2004, que otorgue libremente su consentimiento informado por escrito después de haber recibido información oral y por escrito acerca de los objetivos del ensayo, de los procedimientos a seguir, de los posibles beneficios, inconvenientes y riesgos previstos, de las posibles alternativas terapéuticas así como de sus derechos y responsabilidades. El

paciente o su representante deber ser informado de que su participación es voluntaria y de que puede retirarse en cualquier momento sin que ello implique ninguna consecuencia. También deberá ser informado que el promotor, sus representantes y las autoridades responsables podrán tener acceso a los datos clínicos.

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

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

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

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

### **7.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Los sujetos de estudio serán identificados mediante un código único formado por número de centro (dos dígitos) y número correlativo según orden cronológico de reclutamiento (dos dígitos), ej. 01-01 (primer paciente del centro 01).

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. Los datos originales serán conservados en el hospital y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su monitorización, o en caso de auditoría o de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas o europeas.

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

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

### **7.4 SEGURO DEL ENSAYO**

El ensayo contará con una póliza de seguro que cubra todos los posibles daños y perjuicios que el paciente pueda sufrir a consecuencia de la administración

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

del producto estudiado, de acuerdo con la legislación aplicable (Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

#### **7.5 SOMETIMIENTO A UN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

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

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

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

## **8 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

### **8.1 RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

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

#### **8.1.1 INVESTIGADOR**

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

#### **8.1.2 PROMOTOR**

- a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto.
- b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.
- c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.
- d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.
- e) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.
- f) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.
- g) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de

reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46 del Real Decreto 223/2004.

- h) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.
- i) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.
- j) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.
- k) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste. En este estudio, el promotor delega en cada uno de los investigadores para que atienda consultas de sus propios pacientes.

### **8.1.3 MONITOR**

Las actividades correspondientes al Monitor son delegadas por el promotor a Harrison Clinical Research Iberica, S.L. e incluyen:

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y centros donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito, sin embargo en este estudio, el monitor no participará en la selección de centros, ya que los investigadores que formarán parte del estudio son miembros del grupo promotor GEL/TAMO o del grupo cooperativo GELCAB y han sido previamente seleccionados por el propio promotor
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.
- d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- e) Dado que la medicación se distribuirá y almacenará siguiendo los cauces habituales de la práctica clínica, excepcionalmente, en este estudio el monitor no estará implicado en los procesos de distribución, seguimiento y reconciliación de la medicación.
- f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

## **8.2 ENMIENDAS O CAMBIOS AL PROTOCOLO. VIOLACIONES DE PROTOCOLO.**

Después de revisado y firmado el protocolo, ni el investigador ni el promotor pueden hacer modificaciones o alteraciones sin el consentimiento escrito de ambos.

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

## **8.3 MONITORIZACIÓN**

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

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

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

## **8.4 GESTIÓN DE LOS DATOS**

El investigador debe mantener un registro detallado de todos los sujetos que participan en el estudio.

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

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

El investigador debe fechar y firmar cada uno de los CRD cuando ya estén completos.

El investigador debe guardar toda la documentación original (resultados de laboratorio, hojas de tratamientos, Consentimientos Informados firmados, etc.), así como una copia de todos los CRD cumplimentados en sus archivos del estudio.

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

Se aplicarán los procedimientos de corrección de datos computerizados.

### **8.5 ARCHIVO DE LOS REGISTROS Y DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO**

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

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

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

## **8.6 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD**

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

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

## **8.7 AUDITORÍAS E INSPECCIONES**

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

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

## **8.8 CANCELACIÓN DEL ESTUDIO**

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

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

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

## **8.9 DETALLES ECONÓMICOS**

Los detalles económicos de este estudio se presentarán en formato de memoria económica para su valoración al mismo CEIC que evaluará el protocolo.

## **8.10 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN**

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

En las publicaciones los autores firmantes se ordenarán por número de pacientes incluidos, de mayor a menor.

Si la publicación o presentación propuesta contiene material patentable, el cual, en opinión del Promotor, garantiza la protección de la propiedad intelectual, éste puede demorar cualquier publicación o presentación por un período razonable de tiempo con el propósito de lograr tal protección.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Salar A, Fernández de Sevilla A, Romagosa, V, et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59:231-7.
2. Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1978; 42:1705-10.
3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with a three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 324:1002-6.
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
5. Pfreundschuh M, Trümper L, Gill D, et al. First analysis of the completed Mabthera International (MIInT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-Like regimens significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable group with IPI 0 and non bulky disease. *ASH 2004 San Diego. Blood* 2004; 104: Abs 157
6. González-Barca E, Petit J, Rodríguez J, et al. Tratamiento con rituximab-CHOP en primera línea en pacientes con linfoma B de célula grande diseminado. *XLV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Santiago de Compostela 2003. Haematologica* 2003, 88: Abs 124.
7. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Ribera JM, et al for the GELCAB Study Group, Spain. First-line treatment with R-CHOP/21 for patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma (DLCL). Results of a prospective series of 128 patients. *ASH 2004 San Diego. Blood* 2004, 104: Abs 4573.
8. Habermann TM, Weller E, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP with or without maintenance rituximab in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): an update. *ASH 2004 San Diego. Blood* 2004, Abs 127.
9. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. 2-weekly or 3-weekly chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas. *Blood* 2004; 104: 626-33.
10. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. 2-weekly or 3-weekly chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas. *Blood* 2004; 104: 634-41.
11. Tanosaki R et al. Dose escalation of biweekly cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone using recombinant human granulocyte colony stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994; 74 (7): 1939-44.
12. Ferrer S, Guinot M, Juan ML, Sancho-Tello R, Vilar C, Ribas P, Sayas MJ, León P, Donato E, Mayans J, Cañigral G y Rafecas J. Estudio multicéntrico

- de CHOP bisemanal con G-CSF en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos (LNH): Eficacia y viabilidad. XLIII Reunión Nacional de la AEHH. Haematologica, 2001, Vol 86, supl. 2
13. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open label, randomized study of pegfilgrastim vs daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1503-8.
  14. Kaplan W, Jachelson M, Herman T, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:1966-70.
  15. Vose J, Bierman P, Anderson J, et al. Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:2473-9.
  16. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-[(18)]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previous treated non-Hodgkin lymphoma patients. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 232-9.
  17. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. Predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) performed after 2two cycles of standard chemotherapy on treatment outcome in Hodgkin's disease. *Blood* 2004; 104, 92a (abs 310).
  18. Aisenberg AC. Coherent view of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:2656-75.
  19. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.
  20. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1989; 10: 1-10.

## APÉNDICE 1

### Estado de Actividad de la escala ECOG

0	-	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones
1	-	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina)
2	-	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	-	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	-	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	-	Muerto.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

## APÉNDICE 2

La versión 3.0 de los CTC está disponible en <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html>

Una copia en papel se incluye en el archivo del investigador

## APÉNDICE 3

Fichas técnicas de Rituximab, Depocyte y Pegfilgrastim

## APÉNDICE 4

Tabla de Índice de pronóstico internacional (IPI)

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL		
TODOS LOS PACIENTES	ÍNDICE INTERNACIONAL, TODOS LOS PACIENTES	
Edad > 60 años	Bajo	0 o 1
LDH suero > 1 x normal	Bajo medio	2
Estado general 2-4	Alto medio	3
Estadios III o IV	Alto	4 o 5
Afectación extranodal > 1 sitio		
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL, AJUSTADO A LA EDAD		
PACIENTES ≤ 60 AÑOS	ÍNDICE INTERNACIONAL, TODOS LOS PACIENTES	
Estadios III o IV	Bajo	0
LDH suero > 1 x normal	Bajo medio	1
Estado general 2-4	Alto medio	2
	Alto	3

13

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17(4):1244.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

## **ANEXO 1. LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES**

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

**Promotor del Ensayo Clínico:** Grupo Cooperativo Español de Linfoma /  
Transplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO)

## **ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. *Versión: 2.0. Fecha: 18/enero/2006***

### **Hoja de Información a los Pacientes**

#### **1. Antecedentes y objetivos**

Nos gustaría informarle de la existencia de un ensayo clínico que se está llevando a cabo actualmente en este hospital en pacientes con linfoma difuso de célula grande B, que es la enfermedad que le ha sido diagnosticada.

El cuerpo humano está compuesto por distintos tipos de células. Estas células se multiplican de manera regular a lo largo de nuestra vida. Si esta multiplicación se produce de forma desordenada, puede dar lugar a la aparición de masas de células con capacidad de invadir y destruir los tejidos vecinos y extenderse a otras partes del cuerpo. El resultado es lo que conocemos como cáncer o neoplasia.

**El sistema linfático** forma parte del mecanismo de defensa del cuerpo y ayuda a luchar contra la infección y la enfermedad. Este sistema incluye los ganglios linfáticos, agrupados en forma de racimos, que se encuentran en cuello, axilas, abdomen e ingles. Están comunicados entre sí por una red de pequeños conductos.

**Los linfomas** son los cánceres que se desarrollan en el sistema linfático y pueden afectar a uno o a varios grupos ganglionares e incluso a cualquier órgano no linfático.

El **tratamiento** puede incluir el uso de fármacos llamados citostáticos, radiaciones, cirugía o la combinación de todos ellos, administrados según un plan establecido. El empleo de citostáticos se conoce como **quimioterapia**. Los citostáticos son medicamentos que incluyen una serie de sustancias químicas que se utilizan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas ya que son capaces de inhibir el crecimiento desordenado de células, destruyendo las células que se multiplican rápidamente. Las radiaciones se obtienen mediante rayos X de gran potencia y la técnica se denomina **radioterapia**. Actualmente disponemos de medicamentos dirigidos sólo contra ciertos componentes de las células tumorales: Es lo que se conoce como **anticuerpos monoclonales** y ha supuesto un gran avance en la estrategia antitumoral.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

Usted ha sido diagnosticado de un **linfoma no hodgkiniano** llamado linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), cuyo tratamiento estándar de primera línea es un esquema de quimioterapia que combina cuatro medicamentos agrupados según un esquema conocido como CHOP (administrado por vía endovenosa el primer día, seguido de 4 días de medicación oral que puede tomarse en casa) con un anticuerpo monoclonal, llamado Rituximab (que se infunde por vía endovenosa junto con la quimioterapia el primer día del tratamiento). Todos estos medicamentos se administran el mismo día en una determinada secuencia que se repite cada 21 días (ciclo). Este es el tratamiento habitual de la enfermedad, con el que se obtienen buenas respuestas, pero no todos los pacientes responden al mismo. Por eso se intentan buscar tratamientos más eficaces

El objetivo del ensayo clínico que le proponemos es valorar la respuesta a una nueva forma de administrar el tratamiento combinado de quimioterapia tipo CHOP con el anticuerpo monoclonal Rituximab, y hacer un seguimiento durante un periodo de 5 años. En este ensayo clínico se pretende utilizar el mismo régimen de tratamiento pero en un intervalo más corto de tiempo, cada 14 días. Con el fin de poder administrarle estos ciclos de medicación cada 14 días, es preciso recibir una única dosis subcutánea de un medicamento, Pegfilgrastim, que se administrará 24 horas después de finalizar la administración de quimioterapia por vía endovenosa. Pegfilgrastim favorece que aumente el número de neutrófilos en sangre. Los neutrófilos son células que forman parte de las defensas del cuerpo y su número desciende después de cada ciclo de quimioterapia, por lo que es necesario que sus niveles se recuperen antes de poder recibir el siguiente ciclo. La duración prevista del tratamiento es de 12 semanas.

Su consentimiento por escrito es necesario, según las normas éticas, para poder incluirle en el ensayo y recoger sus datos. El Grupo Cooperativo Español de Linfoma / Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO) y el Grupo para el Estudio de los Linfomas de Cataluña y Baleares (GELCAB) son los grupos a los que pertenecen los investigadores del ensayo clínico.

Si es usted una persona en edad fértil será necesario que durante el ensayo clínico use métodos anticonceptivos aceptados médicamente. En el caso de que sea una mujer en edad fértil será también necesaria una prueba de embarazo previa a su inclusión en el estudio.

En caso de que usted no nos diese su consentimiento, seguiría el tratamiento que se considera estándar para su enfermedad y tendría la misma atención clínica por el equipo de profesionales que le atienden que si lo hubiese dado.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

Usted puede llevarse esta hoja de información a casa para leerla con más tranquilidad o consultar con quien usted crea conveniente.

Cualquier información que precise se la puede proporcionar su médico, que le dará a conocer los pormenores del tratamiento y de sus efectos secundarios no deseados, así como de la forma de suprimirlos o mitigarlos.

## **2. Procedimientos del estudio**

### Selección:

Si su deseo es participar en el ensayo clínico, antes de iniciar cualquier procedimiento clínico o diagnóstico relacionado con el mismo, usted debe dar su consentimiento mediante la firma de este documento. A continuación, se recogerán una serie de datos para comprobar si usted es candidato a participar en el ensayo clínico. Dichos datos incluirán:

- Historia clínica completa, constantes vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y temperatura corporal) y estado general.
- Extracción de sangre: se recogerán aproximadamente 10 mL (2 cucharaditas) para determinar los niveles de ciertos componentes y asegurar que usted es un candidato idóneo para participar en este ensayo clínico, incluyendo prueba de HIV y hepatitis B y C.
- Biopsia de la médula ósea: para valorar la extensión de su enfermedad, mediante punción con anestesia local de la pala iliaca (hueso situado en la parte alta del glúteo)
- Si tiene antecedentes de problemas cardíacos, se comprobará la capacidad de bombeo de su corazón antes de iniciar el tratamiento, mediante unas radiografías especiales.
- Recogida de orina: si usted es mujer y no ha alcanzado la menopausia, se recogerá una muestra de orina para realizar una prueba de embarazo. Si el test de embarazo resulta positivo, no podrá participar en este ensayo clínico.
- Se le realizará un PET (tomografía de emisión de positrones) o una gammagrafía con galio y un TAC (tomografía axial computerizada) torácico, abdominal y pélvico si no se pudiera realizar el PET por no estar dentro de la práctica habitual de su centro.

Estos procedimientos siguen la rutina habitual en este tipo de tratamiento y se le repetirán al mes de iniciar el tratamiento y al finalizar el tratamiento.

### Tratamiento y seguimiento de la respuesta al mismo:

Si usted cumple todos los criterios necesarios para participar en el ensayo clínico, será incluido en él. El primer día del estudio es el primer día que recibirá su tratamiento para el linfoma.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

Se recogerán muestras de sangre (aproximadamente 10 mL –2 cucharaditas–) cada 2 semanas mientras dure el tratamiento, cuando usted visite a su médico en relación con este ensayo clínico. Durante esas visitas, se realizará un examen físico y se le tomará la tensión, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal.

Su médico seguirá la evolución de su respuesta al tratamiento, por medio de una exploración física completa y en ocasiones mediante técnicas de imagen, como son la tomografía axial computerizada (TAC) del tórax, abdomen o pelvis; o la tomografía por emisión de positrones (PET), al acabar los dos primeros ciclos de quimioterapia, a los 60 días tras haber finalizado el tratamiento completo, cada 6 meses los dos primeros años, y cada 12 meses durante los 3 años siguientes hasta completar los 5 años de seguimiento dentro del ensayo clínico. Posteriormente seguirá los controles habituales que cada centro tenga establecidos para su enfermedad.

### **3. Posibles riesgos y molestias**

Su médico le informará de los efectos adversos de los medicamentos que se utilizan en este ensayo clínico (Rituximab, CHOP, Pegfilgrastim), todos ellos comercializados en España y utilizados en el tratamiento de los Linfomas.

Entre los posibles riesgos asociados al uso de quimioterapia estandar (CHOP/21) se incluyen las náuseas y vómitos, diarrea, llagas bucales, alopecia, cansancio, fiebre, mucositis, hormigueos en manos y pies, anemia y disminución del número de plaquetas

Los efectos no deseados del tratamiento con dosis densas de quimioterapia (CHOP/14) serán muy parecidos a los del mismo tratamiento administrado cada 21 días, con una mayor frecuencia de un tipo de toxicidad hematológica denominada neutropenia, que es un descenso de los glóbulos blancos que podría aumentar el riesgo de infección. Las otras manifestaciones que habitualmente suelen presentarse incluyen irritación bucal, diarrea o estreñimiento, náuseas, vómitos y fatiga. Puede también producirse, como consecuencia de este tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 65 años, una mayor incidencia de anemia (disminución de los glóbulos rojos), plaquetopenia (descenso del nivel de plaquetas) y mucositis (inflamación de las mucosas).

La administración de Rituximab puede producir reacciones alérgicas leves o moderadas (sarpullido, picores, hinchazón de la boca, fiebre, escalofríos), frecuentemente durante la infusión endovenosa o en los minutos siguientes. También puede darse fatiga, dolor de cabeza, sensación de ahogo, hipotensión transitoria y arritmias cardíacas,

El efecto secundario más frecuente debido a la administración de Pegfilgrastim es el dolor de huesos leve o moderado. Otros efectos menos frecuentes son: dolor en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, dolor de cabeza y dolor de espalda o en las extremidades.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

En referencia a las pruebas diagnósticas y evaluaciones, en este ensayo clínico no se plantean pruebas fuera de la práctica habitual.

#### **4. Beneficios potenciales**

El tratamiento con dosis densas, es decir, con dosis cada 14 días, combinada con inmunoterapia (anticuerpos monoclonales) es posible que aumente la eficacia del tratamiento respecto a la pauta habitual cada 21 días, pero no podemos asegurarle que sea así, y también es posible que no obtenga beneficio clínico y aumente la toxicidad.

Para poder dar el tratamiento según este esquema es fundamental mitigar la neutropenia (bajada de granulocitos o defensas) asociada a la quimioterapia, por lo que se necesitará tratamiento con pegfilgrastim (factor estimulante de granulocitos).

#### **5. Terapia alternativa**

La terapia de elección para su linfoma es el mismo tratamiento de este ensayo clínico, aunque administrada cada 21 días y sin el soporte sistemático con pegfilgrastim. Si decide no participar en el ensayo clínico recibirá esta terapia y los mismos cuidados y controles previstos en este ensayo clínico, pero no se recogerán los datos para el estudio.

#### **6. Confidencialidad**

Es necesario que su participación en este ensayo clínico quede registrada en su historial médico. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el ensayo serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el ensayo clínico estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Los representantes autorizados podrán tener acceso directo a sus datos para comprobar la información recogida para el ensayo clínico. Sus datos médicos podrían también ser revisados y copiados por miembros del Comité Ético o de la agencia reguladora (por ejemplo la Agencia Española del Medicamento). La confidencialidad de sus datos médicos será mantenida siguiendo la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y su transmisión a terceros se hará según lo establecido en dicha ley y en el Real Decreto 994/99. Mediante la firma de este formulario de consentimiento, usted (o su representante legal) autoriza el acceso a esta información confidencial.

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

Sus datos se incorporarán a una base de datos propiedad de GEL/TAMO, y en virtud de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal usted podrá ejercer su derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento.

Si los resultados de este ensayo clínico fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de su identidad.

## 7. Compensación en caso de daño

Si considera que experimenta una lesión/enfermedad que está relacionada con el ensayo clínico, deberá notificárselo inmediatamente al Dr. \_\_\_\_\_, el investigador o uno de los miembros del personal del estudio. El investigador y el personal del estudio pueden localizarse en \_\_\_\_\_

(dirección y número de teléfono). En esta situación, el investigador y el personal del ensayo clínico se asegurarán de que recibe el tratamiento necesario.

GEL/TAMO, grupo de investigación promotor de este ensayo clínico, ha suscrito una póliza de seguro de responsabilidad civil que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse como consecuencia de su participación en el ensayo, de acuerdo con los requerimientos legales actualmente vigentes en España (Ley 25/90 del Medicamento y Real Decreto 223/2004). La compañía aseguradora es HDI Hannover International (España), Seguros y Reaseguros, S.A., y el número de póliza es 130/002/000499.

## 8. Garantías

Usted \_\_\_\_\_ (Nombre del paciente), ha sido informado de que:

- *Su participación es voluntaria y es libre de retirarse voluntariamente del ensayo clínico en cualquier momento, sin tener que dar razones para ello y sin que se vea afectada en manera alguna la asistencia médica que reciba. Usted informará a su médico si decide retirarse del ensayo clínico para que la retirada pueda hacerse de una forma ordenada y pueda evaluarse su asistencia futura.*
- *Si decide no participar en el ensayo clínico, esto no afectará su futura asistencia médica*
- *Su médico puede decidir retirarle del ensayo clínico en cualquier momento, si considera que es lo mejor para usted*
- *Usted o su representante legal serán informados en el momento oportuno de cualquier información que pueda tener relevancia respecto al ensayo*

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

*clínico. En ese caso se le pedirá a usted o a su representante legal que firme una modificación del consentimiento informado o un anexo al consentimiento que proporcione esta información.*

- *Si usted se siente enfermo, ha experimentado un efecto adverso o un síntoma poco frecuente en cualquier momento del ensayo clínico, o simplemente tiene dudas o inquietudes acerca del estudio, contacte con el Dr. \_\_\_\_\_ (Investigador Principal) en el teléfono \_\_\_\_\_.*
- *Se van a recoger y procesar una serie de datos de su historia clínica manteniéndose en todo momento la confidencialidad de los datos y sin perjuicio alguno para usted.*

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO.

*Versión: 2.0. Fecha: 18/enero/2006*

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre del paciente)  
he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico.

He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del  
investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del ensayo clínico:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo clínico y a que mis datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma del paciente

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
<sup>1</sup> Cada firmante el consentimiento debe escribir personalmente la fecha de la firma  
Protocolo de Ensayo Clínico LDCGB/05  
Versión 2.0 Fecha: 18/enero/2006 (incluye comentarios CEIC referencia)

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

*Versión: 2.0. Fecha: 18/enero/2006*

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que \_\_\_\_\_ (nombre del paciente)

Ha recibido la hoja de información sobre el ensayo clínico.

Ha podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico.

Ha recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.

Ha sido informado por: \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del ensayo clínico:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el ensayo clínico y a que sus datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma del testigo

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma de la persona que ha dirigido la conversación sobre el consentimiento informado

<sup>1</sup>Cada firmante escribirá personalmente la fecha de la firma

Tratamiento de primera línea del linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) con quimioterapia a dosis densas e inmunoterapia (R-CHOP/14) en pacientes mayores de 65 años, y en menores de 65 años de riesgo bajo.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL**

*Versión: 2.0. Fecha: 18/enero/2006*

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre del representante) en calidad de \_\_\_\_\_ (nombre del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico.  
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.  
He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico  
He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.  
Comprendo que puede retirarse del ensayo clínico:  
1º Cuando quiera.  
2º Sin tener que dar explicaciones.  
3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a \_\_\_\_\_ (nombre del paciente) toda la información pertinente, adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar y a que sus datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

Y presto mi conformidad con que \_\_\_\_\_ (nombre del paciente) participe en el ensayo clínico.

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma del representante

.....  
Fecha<sup>1</sup>Firma de la persona que ha dirigido la conversación sobre el consentimiento informado

<sup>1</sup>Cada firmante escribirá personalmente