
Protocolo de ensayo clínico

Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: **DART01/05**
Edición nº: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

ENSAYO FASE III ALEATORIZADO Y MULTICÉNTRICO DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA ADYUVANTE EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL TRIDIMENSIONAL ALTAS DOSIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO RIESGO INTERMEDIO-ALTO.

Datos del Promotor:

Dra. Almudena Zapatero
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León 62, 28006 Madrid
e-mail: azapatero.hlpr@madrid.salud.org

Proyecto con informe favorable del Fondo de investigaciones Socio Sanitarias (FISS).
Resolución de 8 de junio de 2004. B.O.E. de 17 de Junio de 2004.

Este protocolo ha incorporado las siguientes modificaciones/cambios administrativos desde la fecha de su elaboración:

Modificación nº	Fecha de modificación	Modificación local nº:	Fecha de modificación local
_____	_____	_____	_____
Camb. Adm. nº	Fecha Camb. Adm. nº	Camb. Adm. Local nº	Fecha Camb. Adm. local nº
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

RESUMEN

Ensayo fase III aleatorizado y multicéntrico de deprivación androgénica adyuvante en combinación con radioterapia conformacional tridimensional altas dosis en cáncer de próstata localizado riesgo intermedio-alto

Investigador coordinador

Dra. Almudena Zapatero
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de la Princesa

Centros de ensayo y número de pacientes previstos

En este ensayo se incluirán 350 pacientes, reclutados en 16 centros.

Período del ensayo

Fecha estimada de reclutamiento del primer paciente Junio 2005

Fecha estimada de terminación del último paciente Junio 2014

Fase de desarrollo

Fase III

Objetivo Principal

1. Comparar la eficacia de los dos esquemas de tratamiento en términos de control bioquímico de la enfermedad (supervivencia libre de fracaso bioquímico) a los 5 años, en pacientes con CP de riesgo intermedio y alto tratados con hormonoterapia neoadyuvante 4 meses y RTC-3D dosis altas (76-82 Gy), frente al mismo tratamiento con la adicción de hormonoterapia adyuvante dos años.

Objetivos secundarios

1. Comparar los dos esquemas de tratamiento en términos de control bioquímico de la enfermedad (supervivencia libre de fracaso bioquímico) a los 3 años; supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global y causa específica, a los 5 años.
2. Determinar la morbilidad aguda y tardía derivada de ambos tratamientos

3. Analizar potenciales variables pronósticas con impacto en supervivencia y morbilidad

Diseño del ensayo

Es un ensayo abierto, prospectivo, aleatorizado y controlado, con análisis por intención de tratar, que compara el beneficio terapéutico de la RTC-3D a dosis alta precedida de hormonoterapia neoadyuvante, frente al mismo esquema terapéutico seguido de dos años de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio-alto.

Se considerará el brazo de tratamiento control a: deprivación androgénica neoadyuvante y concomitante (4 meses) a la RTC-3D dosis altas (76-82 Gy).

El brazo experimental se considera deprivación androgénica neoadyuvante y concomitante (4 meses) a la RTC-3D (dosis altas 76-82 Gy), seguida por deprivación androgénica adyuvante durante dos años.

Los pacientes con cáncer de próstata localizado serán estratificados de acuerdo a su riesgo de acuerdo a variables pronósticas:

- Riesgo intermedio: Los T1-T2 con: Gleason 7 y/ó PSA 10-20ng/ml
- Riesgo alto: T3, ó Gleason 8-10, ó PSA ≥ 20

Población del ensayo

Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata no tratados previamente con radioterapia, o cirugía, los pacientes pueden estar tratados con hormonas, siempre que la duración del tratamiento sea inferior a tres meses, y con estadio clínico T1c-T3b N0 M0 (AJCC 2002) y pertenecientes a los grupos de riesgo intermedio-alto.

Fármacos en investigación: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.

Técnica: Radioterapia conformacional tridimensional con intensificación de dosis.
Dosis: 76 – 82 Gy especificado en punto ICRU

Nombre comercial	ZOLADEX [®] TRIMESTRAL
Principio activo:	Goserelina
Dosis:	10,8 mg cada 3 meses
Forma farmacéutica:	Implante en jeringa precargada.
Vía de administración:	Inyección subcutánea en la pared anterior del abdomen
Grupo terapéutico	Es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante de origen natural (LH-RH).

Duración del tratamiento

El periodo del tratamiento aleatorizado de hormonoterapia neoadyuvante-concomitante será de 4 meses en total (dos previos y dos durante la RT) frente al mismo tratamiento con la adicción de DAA dos años tras RTC-3D.

Variables de valoración

Variable principal de valoración

Criterios de valoración principal

- Supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años.

Criterios de valoración secundarios

- Supervivencia libre de fracaso bioquímico a 3 años
- Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años
- Supervivencia libre de metástasis a los 5 años
- Supervivencia global y causa específica a los 5 años
- Variables pronósticas con impacto en supervivencia y morbilidad

Seguridad:

- Morbilidad rectal y genitourinaria aguda y tardía derivada de ambos tratamientos
- Naturaleza, incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA)

Métodos Estadísticos

La Hipótesis de trabajo sería identificar una diferencia del 15% en control del PSA (control bioquímico) a los 5 años entre los dos brazos de tratamiento, con un nivel de significación de 0,05 y un poder estadístico de 0,80. Dado que con el empleo de RTC-3D dosis altas (76-80 Gy) asociado a hormonoterapia neoadyuvante corta (4 meses), la probabilidad esperada de mantener un control bioquímica a los 5 años es del 60%-70%, según riesgo, con el tratamiento experimental cabría esperar un beneficio en el control bioquímico a 5 años del 75%-85%, según riesgo (alto vs intermedio)

Los eventos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) serán estimados mediante el método actuarial de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas mediante el test del log rank para variables dicotómicas y mediante test de a comparación de medias para variables continuas.²⁶

El análisis de los factores pronósticos se realizará mediante estudio multivariante según modelo de Cox.

INDICE

PÁGINA

TITULO DEL PROTOCOLO	1
RESUMEN	2
INDICE	6
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Antecedentes	13
1.2 Justificación del ensayo	18
2. OBJETIVOS DEL ENSAYO	18
2.1 Objetivo principal	18
2.2 Objetivos secundarios	19
3. PLAN Y PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO	19
3.1 Diseño general y esquema del ensayo	19
3.1.1 Plan del ensayo	23
3.2 Justificación del diseño del ensayo, de las dosis y de los grupos control	24
3.3 Selección de la población del ensayo	25
3.3.1 Registro de selección del ensayo	25
3.3.2 Criterios de inclusión	25
3.3.3 Criterios de exclusión	26
3.3.4 Retirada de pacientes del tratamiento o la valoración	26
3.3.4.1 Criterios de retirada	26
3.3.5.2 Procedimientos de retirada	27
3.4 Tratamientos	28
3.4.1 RADIOTERAPIA: BRAZO CONTROL Y BRAZO EXPERIMENTAL	28
3.4.2 HORMONOTERAPIA:	30
3.4.3 FÁRMACOS DEL ESTUDIO:	30
3.4.4 Dosis y regímenes de la radioterapia:	30
3.4.5 Dosis y regímenes de la hormonoterapia:	31
3.4.6 Etiquetado	31
3.4.7 Conservación	31
3.4.8 Contabilidad	31
3.5 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento	31
3.6 Enmascaramiento y procedimientos de desenmascaramiento del ensayo (no procede)	32
3.7 Tratamientos concomitantes, previos y posteriores al ensayo	32
3.8 Medidas para valorar el cumplimiento	32
4. MEDICIONES DE LAS VARIABLES DEL ENSAYO Y DEFINICIONES DE LAS VARIABLES DE VALORACIÓN	32
4.1 Variable principal	32
4.2 Variables secundarias	32

4.3	Medidas demográficas y de selección	33
4.4	Resultados comunicados por los pacientes (RCP) (no procede)	33
4.5	Medidas y variables de eficacia	33
4.5.1	Supervivencia libre de fracaso bioquímico.....	36
4.5.1.1	Método de evaluación	36
4.5.1.2	Cálculo o derivación de la variable.....	36
4.5.2	Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años desde el comienzo del tratamiento	36
4.5.3	Supervivencia global	36
4.5.4	Supervivencia libre de metástasis.....	36
4.5.5	Analizar potenciales variables pronósticas con impacto y supervivencia	36
4.6	Medidas y variables de seguridad.....	37
4.6.1	Acontecimientos adversos	37
4.6.1.1	Definiciones	37
4.6.1.2	Registro de acontecimientos adversos	38
4.6.1.3	Notificación de acontecimientos adversos graves	39
4.6.2	Evaluación de la toxicidad.....	40
4.6.3	Medidas y variables de seguridad del laboratorio	40
4.6.3.1	Métodos de evaluación	41
4.7	Volumen de las muestras de sangre y manipulación de muestras biológicas.....	41
4.8	Medidas genéticas y covariables (no procede)	41
5.	GESTIÓN DE LOS DATOS	41
6.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	41
6.1	Evaluación estadística: aspectos generales	41
6.2	Descripción de las variables de valoración en relación con los objetivos e hipótesis	42
6.3	Descripción de los conjuntos de análisis	42
6.4	Método de análisis estadístico	43
6.5	Determinación del tamaño de la muestra.....	43
6.6	Análisis intermedios	43
6.7	Comité de vigilancia de datos y seguridad (no procede)	43
7.	GESTIÓN DEL ENSAYO	43
7.1	Monitorización.....	43
7.2	Auditorias e inspecciones	44
7.3	Formación del personal.....	44
7.4	Cambios en el protocolo	44
7.5	Aceptación del ensayo	45
7.6	Calendario y finalización del ensayo	45
8.	ASPECTOS ÉTICOS	46
8.1	Revisión ética.....	46

8.2	Realización ética del ensayo	46
8.3	Consentimiento informado	46
8.4	Protección de los datos de los pacientes	46
9.	PROCEDIMIENTOS EN CASO DE URGENCIA O SOBREDOSIS	47
9.1	Procedimientos en caso de urgencia médica.....	47
10.	BIBLIOGRAFÍA	48

ÍNDICE DE TABLAS

PÁGINA

Tabla 1	Abreviaturas y términos específicos	9
Tabla 2.	Estudios aleatorizados.....	17
Tabla 3	Esquema del estudio	22
Tabla 4.	Objetivos y criterios de valoración de eficacia en relación con cada objetivo	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama del estudio	21
----------	----------------------------	----

APÉNDICES

Apéndice A	Firmas
Apéndice B	Información adicional de seguridad
Apéndice C	Indemnización y seguro
Apéndice D	Escalas de toxicidad de la RTOG
Apéndice E	Escala de capacidad funcional Karnofsky index
Apéndice F	Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III

Suplemento 1	Investigadores y Estructura Administrativa del Ensayo
--------------	---

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

En este protocolo se utilizan las siguientes abreviaturas y términos específicos.

Tabla 1 Abreviaturas y términos específicos

Abreviatura o término específico	Explicación
AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
ABC	Área bajo la curva tiempo-concentración
AC	Aseguramiento de calidad
ALT	Alanina aminotransferasa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartato aminotransferasa
BPC	Buena Práctica Clínica
BUN	Nitrógeno ureico
CC	Control de calidad
CDV	Calidad de vida
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CP	Cáncer de Próstata
CRA	Monitor de investigación clínica
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CRO	Clinical research organisation
CTC	Criterios de toxicidad común
CTV	Clinical Target Volume
DA	Deprivación Androgénica
DAA	Deprivación Androgénica adyuvante
DCF	Hoja de aclaración de datos
DRR	Radiografías Reconstruidas Digitalmente
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ácido etilendiaminetetracético
EE	Enfermedad estable
EF	Estado funcional
FA	Fosfatasa alcalina
FAD	Formularios de Aclaración de Datos
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinario

Abreviatura o término específico	Explicación
Gy	Grays
HDV	High Dose Volume
HRD	Hoja de recogida de datos
HT	Hormonoterapia
IC	Intervalo de confianza
ICH	International Conference on Harmonisation, Conferencia Internacional de Armonización
ICRU	Internacional Comisión on Radiation Units Measurements
IDMC	Independent data monitoring committee, Comité independiente de monitorización de los datos
IDT	Intención de tratar
IEC	Comité ético independiente
INR	International Normalized Ratio
Investigador principal/IP	El investigador que dirige la realización del ensayo en un centro individual. Cada centro tiene un investigador principal.
iv	Intravenoso
kg	Kilogramo
L/l	Litro
LHRH	Hormona liberadora de hormona luteinizante
mg	Miligramo
MI	Manual del investigador
ml	Mililitro
NCI	National Cancer Institute; Instituto Nacional del Cáncer
OAAS	Otro acontecimiento adverso significativo (es decir, un acontecimiento adverso de especial interés en este desarrollo clínico; La clasificación de los OAAS se realizará por los médicos de seguridad de medicamentos de AstraZeneca después de la finalización del ensayo
OMS	Organización mundial de la salud
PAE	Plan de análisis estadístico
PEAD	polietileno de alta densidad
PSA	Antígeno específico de próstata
PTV	Planning target volume
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Respuesta completa
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

Abreviatura o término específico	Explicación
RTC-3D	Radioterapia Conformacional Tridimensional
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLFB	Supervivencia libre de fracaso bioquímico
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAC	Tomografía axial computerizada
VBC	Volumen Blanco Clínico

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia no cutánea más frecuente diagnosticada en USA y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica después del cáncer de pulmón. Tanto su incidencia como mortalidad está aumentando a nivel mundial:

- Incidencia: 542.990 casos en el año 2000
- Mortalidad: 204.313 muertes en el año 2000

En los países de la Unión Europea el CP ocupa el segundo puesto en incidencia después del cáncer de pulmón y por delante del colorectal. La incidencia (ajustada a la población europea) estimada por la International Agency for Research of Cancer (IARC) para 1998 según los datos de la base de datos EUCAN fue de 67,55 casos x 100.000 para la Unión Europea y de 45,33 casos para España. La estimación sobre mortalidad fue de 25,55 casos x 100.000 en la Unión Europea y de 23,76 casos para España. En España la incidencia real del CP es desconocida. Según los datos de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) basados en los registros tumorales de 10 Centros Hospitalarios, el CP fue el 2º tumor más frecuente en el varón después del cáncer de pulmón en el periodo 1999-2000. Finalmente, según datos del Dr. D. Felipe Herranz Amo de un estudio retrospectivo, multicéntrico de casos incidentes con diagnóstico histológico en la Comunidad de Madrid en 2002, la incidencia bruta fue de 100,4 casos x 100.000 hombres. Al ajustar a la población española, europea y mundial la incidencia fue de 120,1 casos, 103,5 casos y 68,6 casos respectivamente. En esta serie, el 75% de los pacientes fueron clasificados como enfermedad localizada (T1-2, N0/Nx, M0/Mx), el 12,5% como enfermedad localmente avanzada (T3-4, N0/Nx, M0/Mx) y el 12,5% como enfermedad metastásica (T1-4, N+ o M+).

En pacientes con CP localizado de bajo riesgo, tanto la prostatectomía como la radioterapia externa 3d como la braquiterapia transperineal representan excelentes opciones de tratamiento con resultados superponibles.

Los pacientes con enfermedad localizada pero con factores de mal pronóstico o localmente avanzada, representan hoy un día un desafío para la comunidad científica, ya que los resultados de los tratamientos curativos disponibles, esencialmente radioterapia, presentan a todas luces resultados insatisfactorios. Teniendo en cuenta que las dos nuevas líneas de trabajo en este sentido (intensificación de dosis con RTC-3D y la combinación de hormonoterapia y radioterapia convencional) han aportado claros beneficios en los resultados de control de la enfermedad y supervivencia, parece razonable que se consiga un aumento de este beneficio cuando se combinan ambas estrategias terapéuticas: intensificación de dosis con RTC3D asociada a deprivación androgénica mantenida. Si esto es así (hipótesis de

trabajo) y con los datos epidemiológicos presentados podría derivarse un claro beneficio de salud, tanto para los pacientes como para la comunidad.

1.1 Antecedentes

A lo largo de las dos últimas décadas han emergido dos nuevos conceptos encaminados a mejorar los resultados en los pacientes con cáncer de próstata localizado, fundamentalmente la intensificación o escalada de dosis con nuevas tecnologías de radioterapia, como la radioterapia conformacional 3D (RTC-3D) con o sin intensidad modulada (IMRT) o la braquiterapia transperineal 3D, y por otro, la denominada radiopotenciación con hormonas.

Radioterapia conformacional 3D e intensificación de dosis en cáncer de próstata localizado

La evidencia publicada procedente de estudios retrospectivos, estudios prospectivos fase I y II tanto mono-institucionales como de grupos cooperativos, y finalmente de ensayos aleatorizados fase III, parece haber confirmado las hipótesis de trabajo desarrolladas a finales de los ochenta con la nueva tecnología de radioterapia conformacional tridimensional (RTC3D) ¹⁻⁶, a saber: 1) Que la RTC3D comparada con RT convencional permite disminuir de forma significativa la morbilidad derivada. 2) Que existe una relación dosis respuesta en el cáncer de próstata. 3) Que es posible y seguro incrementar la dosis de radiación en el volumen tumoral sin aumentar la toxicidad en tejidos sanos. 4) Que este aumento de la dosis ha conseguido un aumento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia, todos estos datos parecen sugerir un beneficio potencial en la supervivencia causa específica (tabla 2).

Este efecto (dosis-respuesta) ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado más evidente en pacientes considerados de “riesgo intermedio”. En los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, todavía existe controversia sobre si benefician o no de dosis altas de radiación, si bien datos procedentes de estudios monoinstitucionales (MSKCC) como cooperativos (ref de D’Amico (ASTRO 2003) parecen confirmar una dosis respuesta ^{7,8} Finalmente los pacientes de alto riesgo, con potencial mortalidad derivada de enfermedad micrometastásica oculta al diagnóstico, aunque parecen beneficiarse localmente de un aumento de la dosis de radiación, su impacto en supervivencia es aún limitado.

Combinación de ablación androgénica y radioterapia: Justificación

La justificación para combinar la supresión androgénica con la radioterapia radical procede de datos experimentales y de la práctica clínica.⁹ Sabemos desde hace muchos años que la RT produce muerte celular por lesión directa en el DNA. En la última década se ha demostrado que la RT también actúa sobre la membrana plasmática dando lugar a una cascada de respuestas biológicas que desembocan en la apoptosis (hidrólisis de esfingomielina mediante la esfingomielinasa, lo que genera ceramida que es un potente inductor de la apoptosis). Sabemos también que la RT induce la liberación de citocinas envueltas en la proliferación de fibroblastos (sobre todo TGF-beta 1, principal desencadenante de la fibrosis radioinducida) y, probablemente y de forma indirecta, estimula la diferenciación de fibroblastos.

Por otro lado, es bien conocido que la ablación androgénica produce disminución del volumen tumoral (citoreducción). Esta reducción resultaría en una disminución de la hipoxia tumoral, aumentando por lo tanto la radiosensibilidad. Asociado, está descrito un enlentecimiento del ciclo celular mediado por el bloqueo androgénico que implicaría una disminución de la repoblación celular durante la irradiación. Estudios recientes indican que la deprivación androgénica puede producir muerte celular por apoptosis. Sobre esta base se ha especulado que la administración concurrente o secuencial de supresión androgénica y radioterapia podría tener un efecto aditivo (confirmado en modelos animales) o inclusive supraaditivo.¹⁰ Finalmente, la hormonoterapia administrada de forma adyuvante a radioterapia actuaría esterilizando las micrometástasis ocultas, mientras que la irradiación mataría las células tumorales independientemente de su hormonosensibilidad en un fenómeno de cooperación espacial similar al que ocurre con la radioquimioterapia. La evidencia experimental de estas hipótesis procede de dos grupos de trabajo con amplia experiencia publicada. Los datos derivados de experimentos animales llevados a cabo por Zietman et al.¹¹ al del Massachussets General Hospital y de forma paralela, Pollack et al del MDACC¹² han demostrado la posible existencia de una respuesta apoptótica supra-aditiva entre radiación y supresión androgénica.

Pero la cuestión importante es si existe realmente un beneficio clínico para los pacientes con la asociación de hormonoterapia y radioterapia. En la actualidad disponemos ya de los resultados maduros de múltiples estudios aleatorizados mono y multi-institucionales, con más de 4000 pacientes reclutados, que han estudiado el papel de la combinación de hormono-radioterapia en el cáncer de próstata localizado^{13,14,15}

1. Combinación de supresión androgénica y radioterapia frente a radioterapia exclusiva: Impacto en supervivencia

Existen al menos 9 ensayos prospectivos aleatorizados que han investigado el beneficio potencial de la asociación de deprivación androgénica (mayoritariamente con goserelina) bien neoadyuvante y de corta duración (habitualmente menos de 6 meses), bien adyuvante y generalmente prolongada (entre dos años e indefinida) con radioterapia externa radical en pacientes con cáncer de próstata localizado.¹³⁻²¹

Todos estos ensayos (muchos de ellos pre-PSA) han empleado RT a dosis convencional entre 65.0 Gy y 70.0 Gy. Generalmente el volumen de irradiación incluía de alguna forma y en una primera fase cadenas ganglionares pélvicas (45.0-50.0 Gy). Los criterios de inclusión eran extensos (T1-T4, N0-pN+, cualquier grado Gleason o escala WHO) y no se estratificaba por subgrupos de riesgo. Finalmente la gran mayoría tampoco incluía análisis por PSA al diagnóstico.

De estos 9 ensayos la mayoría han confirmado que la combinación de radioterapia y supresión androgénica, se asocia a un beneficio significativo en control bioquímico, loco-regional y en la supervivencia libre de metástasis. Pero sólo el ensayo de Bolla ha demostrado beneficio significativo en la supervivencia global y causa-específica en toda su serie. De forma adicional tanto la actualización de los ensayos RTOG 85-31 y RTOG 92-02, como su meta-análisis, confirman este impacto positivo en supervivencia con la adición de supresión androgénica prolongada en subgrupos desfavorables con Gleason 8-10.

Las potenciales conclusiones derivadas de estos ensayos de deprivación androgénica en combinación con radioterapia convencional parecen confirmar un beneficio en supervivencia global para aquéllos pacientes con enfermedad del alto riesgo (T3-4 y Gleason 8-10) cuando se utilizan esquemas de hormonoterapia prolongada (≥ 2 años), y posiblemente para pacientes con T3 y Gleason ≤ 6 con hormonoterapia corta neoadyuvante.

Recientemente, diversos estudios han mostrado también beneficio significativo en supervivencia con la combinación de hormonoterapia 6 meses y radioterapia en pacientes con criterios de riesgo intermedio (T1-T2 con Gleason 7 o PSA >10 ng/ml).²² o de hormonoterapia prolongada y radioterapia en pacientes con Gleason alto incluyendo Gleason 7.²³

2. Secuencia Hormonoterapia – Radioterapia: ¿Neoadyuvante o tratamiento prolongado tras Radioterapia?

Hasta la fecha tres estudios aleatorizados han publicado los resultados preliminares de la comparación de hormonoterapia corta neoadyuvante versus prolongada en asociación con radioterapia. Tanto en el estudio de Laverdiere (RT sola vs HT 3 meses neoadyuvante vs HT 3 meses + 6 meses adyuvante), como en el RTOG 92-02 (4 meses neoadyuvante vs 4 meses + 24 meses adyuvante), el mayor beneficio se obtuvo con hormonoterapia prolongada, si bien sólo en el ensayo de la RTOG 92-02 se pudo demostrar un impacto significativo en supervivencia en el subgrupo con Gleason 8-10. Por el contrario, los resultados preliminares del ensayo RTOG 94-13 de 4 brazos en el que se compara radioterapia pélvica profiláctica vs prostática exclusiva 70 Gy y hormonoterapia previa 4 meses vs 4 + 4 meses posterior, indican una mejoría en la SLE con el empleo de hormonoterapia neoadyuvante asociada a irradiación pélvica.

3. ¿Cuál es el papel de la deprivación androgénica en combinación con radioterapia 3D en intensificación de dosis?

Debido a que los ensayos aleatorizados fase III que han demostrado beneficio con el empleo de DA han empleado de forma exclusiva dosis de radiación convencionales entre 65.0 Gy y 70.0 Gy, la cuestión que se deriva a continuación, de si el empleo de DA podría conducir a un beneficio adicional en pacientes tratados con RTC-3D a dosis altas, está sin resolver. Aunque diversos autores han presentado resultados de estudios prospectivos y retrospectivos mono-institucionales tratando de contestar esta controversia ²⁴⁻²⁷ con datos contradictorios, no existe ningún ensayo aleatorizado publicado en este sentido. Las cuestiones que surgen a continuación y que son el objetivo de este ensayo, son: a) si la supresión androgénica podría sustituir la intensificación de dosis en los pacientes de riesgo, b) si la combinación de ambas estrategias produce un sinergismo en los resultados, y c) si existe una potenciación de la morbilidad aguda o tardía derivada del empleo de la combinación de tratamientos.

Tabla 2. Estudios aleatorizados que comparan RT dosis convencional exclusiva vs misma RT asociado a deprivación androgénica adyuvante y no indefinida, y ensayos Fase II-III de intensificación de dosis en condiciones del estudio que se plantea

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Estadio</i>	<i>Hormonoterapia</i>	<i>Radioterapia</i>	<i>Resultados/5 años</i>
<i>EORTC 22863 Lancet/02</i>	<i>412 (1987-95) FU: 66m</i>	<i>T1-2 G3 <10% T3-4 N0-1 G1-3 No PSA</i>	<i>Goserelina día 1 RT x3 años tras RT A.Ciprot 1 sem antes</i>	<i>Convencional no 3D ICRU 50 Gy Pelvis + 20 Gy próstata y VVSS</i>	<i>SLE no bq: 74% vs 40% SG: 78% vs 62% SCC: 94% vs 45% SLFB(<1.5): 76% vs 45%</i>
<i>Detectar 15% diferencia en DFS: 40% RT sola, poder 80%, 0.05</i>					
<i>RTOG 9202 JCO/03</i>	<i>1514 (1992-95) FU: 5.8 a</i>	<i>T2c-4 N0 PSA < 150 Stratif: T,PSA,Grado</i>	<i>Todos: 4m Gos+Fluta (2+2) Random: Goserelina x 2 a</i>	<i>Próstata: 65-70.0 Gy Pelvis: 44-50 Gy Frac: 1.8-2.0 Gy/s ICRU</i>	<i>SLE+bq: 46% vs 28% SG: 80% vs 8.5% SCC : 94.6% vs 91.2% SLFB: 72% vs 44.5%</i>
<i>Detectar 10% diferencia en DFS: 40%-50% 5 años, poder 80%</i>					
<i>RTOG 9413 JCO/03</i>	<i>1323 (1995-99)</i>	<i>T1C-4 LNRISK>15%</i>	<i>Neo-conc vs Adj</i>	<i>Prostata (70) vs P+P</i>	<i>SLE: 42% vs 19% SG: 81% vs 70.7% SCC: 93.4% vs 82% PFS: 60% P+Neo</i>
<i>MDACC F III Pollack et al IJROBP/02</i>	<i>301 (1993-98) FU: 60 m</i>	<i>T1-3Nx/0 M0 Estratificación por PSA PSA>20: 19 ptes Gleason ≥7: 152 ptes</i>	<i>----- ----- -----</i>	<i>70.0 Gy vs 78.0 Gy ICRU Pelvis 46 Gy RT 2D Próstata+VVSS 70-76 RT3D Frac: 2.0 Gy/ses</i>	<i>SLE+bq : 70% vs 64%/6a SG: 90% vs 83%/6a</i>
<i>Detectar 15% diferencia FFF+bq en 78 Gy vs 70 Gy</i>					
<i>MSKCC F II Zelevsky et al</i>	<i>1684 (1988-01) FU: 50 m</i>	<i>T1c-T3N0M0 Gleason ≥ 7: 49% PSA > 10: 45% Endpoint SLFB</i>	<i>Neoady 44%</i>	<i>3DCRT 64.8-75.6 : 846 IMRT 81.0.86.4: 777 Prescripción PTV Próstata+/- VVSS</i>	<i>FAV >81 Gy : 96% 75.6 Gy: 86% INT >81 Gy : 87% 75.6 Gy: 61% UNF >81 Gy : 69% 75.6 Gy: 43%</i>
<i>FCCC F II JUrol 2004Pollack Hanks 2003</i>	<i>839 (1989-97) FU: 63 m >714 FU8-12</i>	<i>T1c-T2N0M0, GI≥7 :23% PSA >20: 14% Endpoint SLFB Endpoint SG</i>	<i>-----</i>	<i>3DCRT hasta >76 Gy Prescripción ICRU Desfavorables – dosis >74 Gy</i>	<i>PSA<10GI>6 : ≥76 Gy 50% PSA>20: 40% 88</i>

1.2 Justificación del ensayo

La dosis de radioterapia ha emergido en los últimos años como un factor definitivo en la mejoría del control local tumoral en el cáncer de próstata. Este beneficio ha resultado más evidente en pacientes con factores de riesgo intermedio o alto.

Por otro lado, las recomendaciones actuales sugieren la asociación de deprivación androgénica con radioterapia convencional en grupos de alto riesgo. El interés teórico con el empleo de hormonoterapia en los ensayos iniciales radicaba en que en vez de administrar una dosis alta de radioterapia al tumor, se podría administrar una dosis moderada-modesta a un tumor que estaba parcialmente “citorreducido” con hormonoterapia previa.

Con el beneficio demostrado de la intensificación de dosis con RTC-3D, asistimos a una creciente controversia sobre el papel de la DA combinada con radioterapia a dosis altas, o bien sobre la necesidad de aumentar la dosis cuando se emplea DA en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio-alto. A todo esto hay que sumar el creciente número de trabajos que publican un aumento de la morbilidad de los dos tratamientos combinados.

Ante todos estos datos, la cuestión que permanece sin resolver, y que es el motivo de este ensayo, es si ambas, la combinación de RTC-3D a altas dosis y la DA adyuvante, podrían mejorar los resultados de RTC-3D a dosis altas (con hormonoterapia corta neoadyuvante), y si existe un aumento de morbilidad derivada de la combinación de ambas modalidades

2. OBJETIVOS DEL ENSAYO

Los objetivos de este ensayo van encaminados a determinar si la asociación de deprivación androgénica adyuvante (DAA) durante dos años ofrece un beneficio adicional al conseguido con hormonoterapia concomitante a RTC-3D precedida de hormonoterapia neoadyuvante 2 meses, en los pacientes con cáncer de próstata (CP) localizado de riesgo intermedio y riesgo alto, y si existe una potenciación de la morbilidad aguda o tardía derivada del empleo de la combinación de tratamientos

2.1 Objetivo principal

1. Comparar la eficacia de los dos esquemas de tratamiento en términos de control bioquímico (supervivencia libre de fracaso bioquímico) a los 5 años, en pacientes con

CP de riesgo intermedio y alto tratados con hormonoterapia neoadyuvante 2 meses y RTC-3D dosis altas (76-82 Gy) mas hormonoterapia concomitante 2 meses, frente al mismo tratamiento con la adicción de hormonoterapia adyuvante dos años.

2.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios del ensayo son:

1. Comparar la supervivencia libre de fracaso bioquímico a 3 años
2. Comparar la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años.
3. Comparar la supervivencia libre de metástasis a los 5 años.
4. Comparar la supervivencia global, entre ambos brazos a los 5 años.
5. Determinar la morbilidad aguda y tardía derivada de ambos tratamientos.
6. Analizar potenciales variables pronósticas con impacto en supervivencia y morbilidad.
7. Naturaleza, incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA)

3. PLAN Y PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO

3.1 Diseño general y esquema del ensayo

Es un ensayo abierto, prospectivo, aleatorizado y controlado, con análisis por intención de tratar, que compara el beneficio terapéutico de la RTC-3D, con hormonoterapia concomitante, a dosis alta precedida de hormonoterapia neoadyuvante, frente al mismo esquema terapéutico seguido de dos años de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio-alto

Se considerará el brazo de tratamiento control a: deprivación androgénica neoadyuvante y concomitante a la RTC-3D dosis altas (76-82 Gy punto ICRU, fraccionamiento 2 Gy/sesión, 5 sesiones/sem), fraccionamiento 2 Gy/sesión, 5 sesiones/sem.

El brazo experimental se considera deprivación androgénica neoadyuvante y concomitante a la RTC-3D (76-82 Gy punto ICRU, fraccionamiento 2 Gy/sesión, 5 sesiones/sem), seguida por deprivación androgénica adyuvante durante dos años.

Los pacientes con cáncer de próstata localizado serán estratificados de acuerdo a su riesgo de acuerdo a variables pronósticas:

- Riesgo intermedio: Los T1-T2 con: Gleason 7 y/ó PSA 10-20ng/ml
- Riesgo alto: T3, ó Gleason 8-10, ó PSA ≥ 20

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán aleatorizados, en cada grupo de riesgo, a uno de los dos esquemas de tratamiento en una proporción 1:1.

Figura 1 Diagrama del estudio

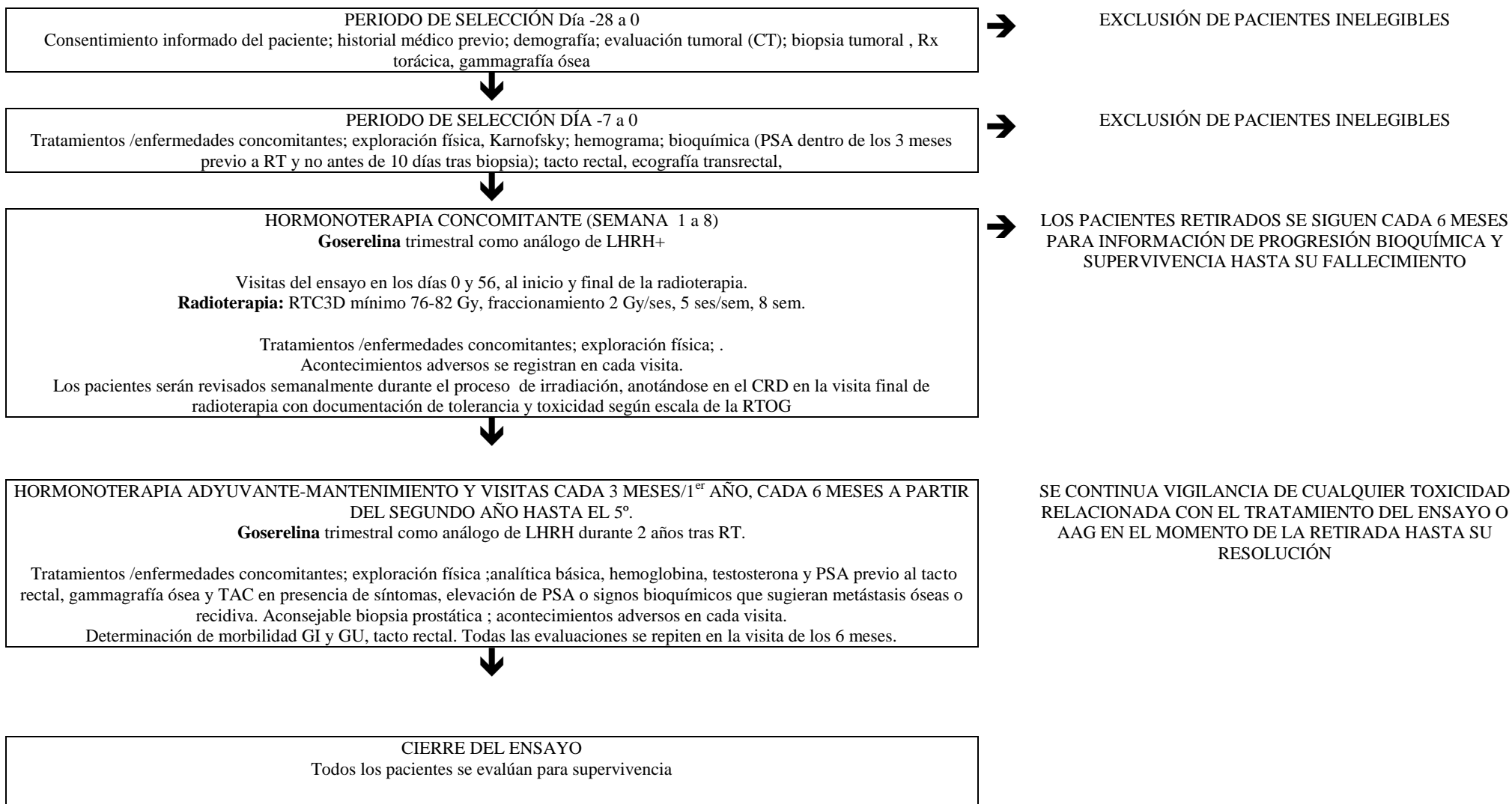


Tabla 3 Esquema del estudio

Visita Semana Día	Selección					Salida del estudio
	basal -7 a 0	1 S1 1	2 S9 56	3 S21 Cada 3 meses el primer año y cada 6 meses del 2º hasta el quinto año.		
Consentimiento informado	✓					
Hoja consentimiento Radioterapia	✓					
Asignación código de aleatorización	✓					
Historial médico previo y Demografía	✓					
Tratamientos /enfermedades concomitantes ^a	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Exploración física (estado funcional, peso y constantes vitales) ^{a,b}	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Escala de Karnofsky	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tacto rectal	✓			✓	✓	✓
Evaluación tumoral con TAC, Rx torácica ^d	✓					
Hemograma y bioquímica ^{a,bc}	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Acontecimientos adversos ^e		✓	✓	✓	✓	✓
Ecografía transrectal	✓					✓
Gammagrafía ósea ^d	✓					✓
Goserelina ^g		✓	✓	✓	✓	
Radioterapia (días 1-5, cada semana, 8 semanas) ^h		✓	✓			
Densitometría ósea ^f	✓					✓
Hoja de toxicidad RTOG		✓	✓			✓
Biosia prostática ⁱ				✓		

Notas al esquema del estudio:

- a Si se efectúan en los 7 días previos a la inclusión y se cumplen los criterios de elegibilidad, no es necesario repetirlo en el día 1.
- b. La alteraciones de laboratorio y constantes vitales **no** deben comunicarse como acontecimientos adversos a menos que se cumpla algún criterio de AAG, la alteración de laboratorio o de constantes vitales provoca la retirada del paciente del estudio o el investigador insiste en la alteración se comunique como un AA.
- c. Incluyendo función renal, fosfatasa alcalina y PSA (dentro de los 3 meses previos a RT y no antes de 10 días tras biopsia). Nivel de testosterona sérica.
- d Las evaluaciones del tumor con TAC y Rx de tórax y Gammagrafía ósea deben realizarse en presencia de síntomas, elevación de PSA o signos bioquímicos que sugieran la presencia de metástasis óseas o recidiva. Aconsejable/opcional biopsia prostática a la retirada.
- e Todas las toxicidades persistentes relacionadas con la medicación del ensayo y los AAG deben continuar monitorizándose hasta su resolución.
- f. Recomendable densitometría a los dos años.
- g. 2 meses neoadyuvante, 2 meses concomitante a radioterapia y 2 años en el brazo experimental.
- h. RTC-3D: dosis mínima referenciada en punto ICRU 76 Gy máximo 82 Gy, fraccionamiento 2 Gy/ses, 5 ses/sem .
- i. Biopsia prostática de control opcional-no obligatoria a los 24-36 meses tras radioterapia, antes de retirada de HT y en casos de aumento de PSA.

3.1.1 Plan del ensayo

A. PRIMERA ETAPA: INCLUSION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO, ALEATORIZACION Y RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO PILOTO (12 MESES)

Durante esta primera etapa del estudio se realizará de forma consecutiva la inclusión y aleatorización de los sujetos del estudio piloto. El encargado de la aleatorización y de la seguridad del procedimiento será Patricia Ríos, Hospital Universitario de La Princesa, Servicio de Oncología Radioterápica. La recogida de datos será realizada por cada investigador, a través de un cuaderno de recogida electrónico. La Dra. A. Zapatero será la encargada de la supervisión clínica del proyecto, de garantizar la seguridad del mismo y de coordinar los trabajos y publicaciones derivadas.

B. SEGUNDA ETAPA: OBTENCION Y RECOGIDA DE DATOS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO (24 -48 MESES)

En esta segunda etapa, y una vez verificada la seguridad del proyecto mediante el estudio piloto, se completará la inclusión de los sujetos de estudio y la recogida de datos clínicos y parámetros de estudio. Está previsto completar un total de 156 pacientes en cada brazo, salvo incidencias.

C. TERCERA ETAPA: PRIMER ANALISIS DE RESULTADOS (A LOS 36 MESES DEL FIN DEL RECLUTAMIENTO)

En esta etapa se realizará el primer análisis de los resultados preliminares obtenidos.

Se estudiará: a) los resultados de control bioquímico y supervivencia libre de enfermedad de ambos brazos (experimental y control) y la diferencia entre ambos; b) la morbilidad aguda y de forma preliminar los primeros datos de morbilidad tardía.

D. CUARTA Y ÚLTIMA ETAPA; ANALISIS DEFINITIVO DE RESULTADOS (A LOS 84 MESES)

En esta última etapa se realizará el análisis definitivo y discusión de los resultados obtenidos. Se estudiará el impacto adicional del empleo de deprivación androgénica durante dos años cuando se asocia a radioterapia conformacional 3D a dosis altas, en términos de

- a. Supervivencia libre de fracaso bioquímico, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis a distancia, supervivencia global y causa específica.
- b. Morbilidad rectal y genitourinaria, aguda y tardía.
- c. Estratificación: - En relación a subgrupos pronósticos
- En relación a cada institución participante

3.2 Justificación del diseño del ensayo, de las dosis y de los grupos control

Los resultados de múltiples estudios mono-institucionales y multi-institucionales de escalada de dosis con RTC3D han demostrado de forma consistente una mejoría en el control bioquímico y control local cuando se elevan las dosis de radiación. Este beneficio que fue inicialmente probado

para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto riesgo, en estudios recientes se extiende también a pacientes con enfermedad precoz de bajo riesgo.

El otro avance importante en el tratamiento del cáncer de próstata es la combinación de hormonoterapia empleando deprivación androgénica y radioterapia. En la actualidad existe abundante evidencia científica publicada, que sostiene el uso combinado de DA y RT en pacientes seleccionados con cáncer de próstata, particularmente aquéllos con enfermedad localmente avanzada y/o factores de alto riesgo. Sin embargo, debido a que los ensayos aleatorizados publicados que han demostrado un beneficio en supervivencia con la combinación de DA y RT han empleado esquemas y dosis de radioterapia convencionales (≤ 70 Gy), queda por definir cual es el efecto clínico de la interacción entre dosis altas de radiación y la DA.

La dosis de tratamiento hormonal combinado es la indicada en las fichas técnicas correspondientes.

3.3 Selección de la población del ensayo

Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata no tratados previamente con radioterapia, o cirugía (prostatectomía radical) o crioterapia, con estadio clínico T1c-T3b N0 M0 (AJCC 2002) y pertenecientes a los grupos de riesgo intermedio-alto; Karnofsky performance status $\geq 70\%$; no evidencia de metástasis a distancia u otro tumor sincrónico primario a excepción de epitelomas basocelulares y espinocelulares cutáneos.

3.3.1 Registro de selección del ensayo

Los investigadores deberán mantener un registro (registro de selección) de los pacientes que participaron en el reclutamiento, pero que no llegaron a incluirse. Esta información es necesaria para determinar que la población de pacientes se seleccionó sin sesgos.

3.3.2 Criterios de inclusión

Para ser incluidos en el ensayo, los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes :

1. Consentimiento informado por escrito para participar en el ensayo clínico.
2. Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata no tratados previamente con radioterapia o cirugía (prostatectomía radical) o crioterapia.
- ~~3. Pacientes en tratamiento con hormonoterapia durante menos de 3 meses~~
4. Estadios clínicos T1c-T3b N0 M0 que pertenezcan a los grupos de riesgo intermedio y alto.

5. Karnofsky performance status $\geq 70\%$.
6. No evidencia de metástasis a distancia u otro tumor sincrónico primario. No se excluyen pacientes con antecedentes de tumor previo controlado durante ≥ 5 años, así como tampoco la presencia de epitelomas espinocelulares o basocelulares cutáneos.
7. PSA < 100 ng/ml

3.3.3 Criterios de exclusión

Cualquiera de los siguientes se considera criterio de exclusión del ensayo:

1. Estadio clínico T4.
2. Presencia de metástasis a distancia y N1.
3. Tratamiento quirúrgico previo (prostatectomía o criocirugía)
4. Tratamiento hormonal neoadyuvante de una duración superior a tres meses.
5. Antecedentes de RT pélvica.
6. Contraindicaciones para tratamiento radioterápico
7. PSA ≥ 100 ng/ml
8. Quimioterapia simultánea.
9. Contraindicaciones médicas o psiquiátricas que puedan dificultar el tratamiento así como el seguimiento.
10. Karnofsky performance status $< 70\%$.

3.3.4 Retirada de pacientes del tratamiento o la valoración

3.3.4.1 Criterios de retirada

Podrá retirarse a los pacientes del tratamiento y las evaluaciones del ensayo en cualquier momento. Las razones concretas para la retirada de un paciente del ensayo son:

1. Retirada voluntaria en cualquier momento que lo deseen, sin que ello represente ningún tipo de perjuicio para el sujeto en los tratamientos posteriores que pudiera requerir.
2. Razones de seguridad a criterio del investigador.
3. Incumplimiento importante del protocolo a criterio del investigador y coordinador.
4. Reclutamiento incorrecto (el paciente no satisface los criterios de inclusión/exclusión) o aleatorización incorrecta (al paciente no se le asigna medicación del ensayo según el protocolo).
5. Pérdida de contacto con el paciente durante el seguimiento.

3.3.5.2 Procedimientos de retirada

A los pacientes que discontinúan el tratamiento se les debería preguntar siempre la razón y sobre la presencia de acontecimientos adversos. Si es posible debería haber sido visto y estudiado por un investigador/es. Los acontecimientos adversos deben seguirse, y los resultados, junto con el motivo o motivos de la retirada, deben registrarse en el CRD.

Retirada voluntaria del paciente

Los sujetos podrán retirarse libremente del estudio en cualquier momento que lo deseen, sin que ello represente ningún tipo de perjuicio para el sujeto en los tratamientos posteriores que pudiera requerir. Se preguntará a los sujetos que se retiren del estudio sobre la causa de su retirada y sobre la presencia de cualquier acontecimiento adverso. El investigador verá y evaluará a los pacientes siempre que sea posible. Se hará un seguimiento de los acontecimientos adversos y el sujeto devolverá las tarjetas diarias, cuestionarios (p.ej. evaluación de la calidad de vida) y medicación del estudio que obre en su poder.

Pacientes incluidos incorrectamente

El investigador decidirá los pacientes incorrectamente incluidos caso por caso, teniendo en cuenta la tolerabilidad y el beneficio clínico para el paciente.

Los pacientes incorrectamente incluidos o aleatorizados, serán retirados del tratamiento y evaluaciones del estudio

Procedimientos de retirada

En el cuaderno de recogida de datos (CRD) debe documentarse la causa y la fecha de la retirada. Para el propósito de la base de datos, la fecha de la retirada del tratamiento del ensayo será la fecha de la toma de la última dosis de la medicación del ensayo, no el día en el que se tomó la decisión de retirar al paciente del ensayo.

Cuando se tome la decisión de detener permanentemente la administración de la medicación del ensayo, debe hacerse una evaluación completa cuando sea posible, según las especificaciones al efecto del esquema del ensayo (véase la tabla 3).

Todas las toxicidades relacionadas con los tratamiento y los acontecimientos adversos graves (AAG) deben seguirse hasta su resolución, a menos que, en opinión del investigador, sea improbable que se resuelva el proceso debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Todos los pacientes que tienen valores de laboratorio de grado CTC 3 o 4 nuevos o que empeoren, deben realizarse nuevas pruebas y sus resultados recogerse en la hoja apropiada del CRD, hasta que los valores de laboratorio hayan vuelto a grado CTC 1 o 2, a menos que sea improbable que dichos valores mejoren debido a la enfermedad subyacente. En estos casos, los investigadores deben registrar sus opiniones en el CRD y en la historia médica de los pacientes. Las alteraciones

de laboratorio no deben comunicarse como acontecimiento adverso a menos que cumplan algún criterio de AAG, provoquen la retirada del estudio del paciente o el investigador insista en que la alteración se comunique como un AA.

Una vez finalizado el tratamiento, se debe continuar el seguimiento de los AA existentes durante 30 días naturales después de la última dosis de la medicación del ensayo. Todos los AA que ocurran durante ese periodo deben seguirse hasta su resolución, a menos que, en opinión del investigador, dicho estado sea improbable que se resuelva debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cualquier paciente que se retire del tratamiento del ensayo debe continuar con sus evaluaciones periódicas para recoger información sobre progresión de la enfermedad.

Cuando se haya documentado progresión de la enfermedad, la información a largo plazo de supervivencia debe recogerse cada 3 meses como mínimo mediante llamada telefónica al paciente, la familia del paciente o contacto con el médico actual del paciente.

3.4 Tratamientos

La medicación del ensayo será expedida por la farmacia del centro/hospital correspondiente.

3.4.1 RADIOTERAPIA: BRAZO CONTROL Y BRAZO EXPERIMENTAL

Definición de Volúmenes y Dosis de Irradiación:

- VBC: próstata con/sin vesículas seminales (según factores de riesgo establecidos en nomogramas o fórmulas: Partin y Roach).
- No-irradiación ganglionar profiláctica en pacientes de riesgo intermedio; se deja a criterio del centro en pacientes de riesgo alto, estratificando después en el análisis estadístico.
- Dosis en próstata: mínimo 76 Gy (rango 76-82 Gy); fraccionamiento: 2 Gy/sesión, 5 sesiones/semana.
- Dosis en vesículas seminales: 50-57 Gy.

Especificación de Dosis de RT:

- El punto de especificación de dosis, punto ICRU, se define como el centro de masas de cada PTV que en general debería coincidir con el isocentro del tratamiento de ese PTV.
- Se recogen los dos tipos de prescripción clásica en el tratamiento radioterápico de Cáncer de Próstata:
 - Dosis a punto ICRU. Cobertura PTV: 95%-105% de dosis ICRU

- Dosis mínima a PTV (mínima dosis que abarca el 99% del PTV). Dosis máxima no debería exceder la dosis prescrita en un 10 %.

★ El rango de dosis admitido en este estudio será de 76 Gy a 82 Gy en punto ICRU para próstata sola y de 50 Gy a 57 Gy en próstata y vesículas cuando proceda irradiar estas últimas. Se entiende que para valorar la dosis en próstata y vesículas seminales no se considera la fase donde no se irradian las vesículas.

Trazado de Volúmenes:

1. GTV (*Gross Tumor Volume*): La próstata será definida según su visualización en el TC. El apex queda delimitado mediante TC con uretrograma retrógrado o RNM a criterio del centro investigador. Las vesículas seminales, cuando se incluyan, se definirán según TC/RNM.
2. PTV (*Planning Target Volume*): Proporciona un margen de seguridad alrededor del CTV para compensar las variaciones o incertidumbres de la puesta en tratamiento como la movilidad intrínseca orgánica.
3. Los órganos críticos incluyen vejiga, recto y cabezas femorales.

HDV- Criterios de restricción órganos críticos:

- (a) Se acepta que el 99 % del PTV reciba entre el 95% y el 105% de la dosis ICRU prescrita ó que el 99 % de PTV recibe más de la dosis mínima prescrita.
- (b) La dosis limitante para los órganos críticos (recto, vejiga y cabezas femorales viene determinada por una modificación procedente de los estudios publicados de intensificación de dosis del MSKCC (ASTRO/99 Zelefsky et al) de la DT 5/5 descrita por Emami et al.(IJROBF 1991, vol 21) y de los datos derivados de nuestra propia experiencia publicada (IJROBP 2004, Zapatero et al).²⁸
 - No más de un 30% del volumen de recto y no más de un 40% del volumen de vejiga debería rebasar 70 Gy. Se admite que porciones de vejiga y recto recibirán la dosis total del PTV; sin embargo se realizará una cuidadosa planificación 3D que asegure que este volumen sea el mínimo posible.
 - La dosis media rectal evaluada al volumen del recto no debería sobrepasar 48 Gy.
 - No más del 40% del recto puede recibir más de 60 Gy.

Verificación y Control de Calidad:

1. Todos los pacientes pasarán por un proceso de comprobación del diseño de tratamiento por medio del simulador a partir de la DRR procedentes de la planificación.

2. Verificación portal de todos los campos de tratamiento una vez semanal.

3.4.2 HORMONOTERAPIA:

Brazo control: Neoadyuvancia: 4 meses en total (dos previos y dos durante radioterapia). Si los pacientes se encuentran sin tratamiento hormonal cuando acudan a la consulta, se empleará la combinación de Goserelina (Zoladex) trimestral como análogo de la LHRH y el antiandrógeno Bicalutamida desde 10 días antes de iniciar el tratamiento con Goserelina y durante un período estimado de 2 meses hasta el inicio de radioterapia. Durante el tratamiento concomitante con radioterapia se empleará solo Goserelina.

Los pacientes que acudan a la consulta con tratamiento hormonal ya prescrito, continuarán con este tratamiento, cambiándose a Goserelina (Zoladex) trimestral cuando se inicie la radioterapia, en caso de que utilicen un análogo mensual, o cuando correspondiera la siguiente administración de análogo, en el caso de que utilicen un tratamiento con análogo trimestral.

Brazo experimental: Neoadyuvancia: Se realizará igual que en el brazo control.
Mantenimiento-Adyuvancia: Goserelina (Zoladex) trimestral durante dos años a partir del final de RT.

3.4.3 FÁRMACOS DEL ESTUDIO:

Nombre comercial	ZOLADEX [®] TRIMESTRAL
Principio activo:	Goserelina
Dosis:	10,8 mg cada 3 meses
Forma farmacéutica:	Implante en jeringa precargada.
Vía de administración:	Inyección subcutánea en la pared anterior del abdomen
Grupo terapéutico	Es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante de origen natural (LH-RH).
Excipientes:	Una mezcla de copolímeros láctido/glicólido de alto y bajo peso molecular.

3.4.4 Dosis y regímenes de la radioterapia:

La dosis y esquema de fraccionamiento de tratamiento radioterápico es la descrita en el epígrafe 3.4.1.

3.4.5 Dosis y regímenes de la hormonoterapia:

La dosis de tratamiento hormonal combinado es la indicada en las fichas técnicas correspondientes.

3.4.6 Etiquetado

El etiquetado será el correspondiente a la etiqueta comercial de cada fármaco.

3.4.7 Conservación

Todos los productos en investigación deben conservarse en un lugar seguro y bajo las condiciones de conservación adecuadas de acuerdo con la ficha técnica.

3.4.8 Contabilidad

Se anotará en el CRD el fármaco del ensayo dispensado y retirado.

3.5 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

Todos los pacientes preseleccionados para el estudio llevarán un código de paciente. El código de paciente es un número de 6 dígitos que consta del número de centro con tres dígitos, asignado por el centro de datos, y el número del paciente, que se asignará en orden correlativo en cada centro. Por ej.: al primer paciente del periodo de selección del centro 5 se le debería asignar el código de paciente 005001, el segundo debería ser 005002, etc. Este número es la única identificación del paciente y se utilizará para identificarlo en los CRD's. A todos los pacientes del periodo de selección de pacientes se les asignará un número de paciente independientemente de que sean posteriormente aleatorizados o no para recibir los tratamientos del ensayo.

La elegibilidad de los pacientes se establecerá antes de la asignación al tratamiento. Los pacientes serán aleatorizados de forma estrictamente secuencial una vez que se determine que son elegibles para la inclusión / aleatorización. Si un paciente se retira del ensayo, el número de paciente no será reutilizado y no se permitirá al paciente su re-inclusión en el estudio.

El tratamiento asignado a cada paciente se determinará mediante un esquema de asignación aleatoria preparado por un programa informático. La asignación aleatoria se estratificará por grupos de riesgo y centros participantes. Se facilitará un esquema de asignación aleatoria distinto para cada nivel de estratificación. Dentro de cada nivel, los números de los pacientes se asignarán de forma estrictamente secuencial a medida que los pacientes entren en el estudio.

3.6 Enmascaramiento y procedimientos de desenmascaramiento del ensayo (no procede)

3.7 Tratamientos concomitantes, previos y posteriores al ensayo

Deberá firmarse el impreso de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el ensayo, como la retirada del tratamiento previo al ensayo.

El investigador debe conocer y cumplir toda la información procedente relacionada con las medicaciones concomitantes contenida en la ficha técnica de los fármacos del ensayo.

No puede usarse ningún tratamiento sistémico o radioterapia adicional que se sepa que tienen acción sobre el cáncer de próstata durante el ensayo, a excepción de la hormonoterapia y la radioterapia administrados según el protocolo.

La administración de todos los medicamentos (incluidos los productos en investigación) debe registrarse en las secciones oportunas del CRD.

Una vez concluido el ensayo (completado/interrumpido), el tratamiento seguirá la práctica médica local.

3.8 Medidas para valorar el cumplimiento

El investigador o persona en quien delegue comprobará en cada visita el cumplimiento del tratamiento prescrito.

4. MEDICIONES DE LAS VARIABLES DEL ENSAYO Y DEFINICIONES DE LAS VARIABLES DE VALORACIÓN

4.1 Variable principal

- Supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años.

4.2 Variables secundarias

- Supervivencia libre de fracaso bioquímico a 3 años
- Supervivencia libre de enfermedad a 5 años
- Supervivencia libre de metástasis a 5 años

- Supervivencia global
- Morbilidad rectal y genitourinaria aguda y tardía derivada de ambos tratamientos
- Variables pronósticas con impacto en supervivencia y morbilidad
- Naturaleza, incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA)

4.3 Medidas demográficas y de selección

Los datos que se mencionan a continuación se recogerán en las HRD correspondientes:

- Fecha de nacimiento y edad al diagnóstico.
- Exploración física completa, incluyendo estado funcional.
- Historial médico y quirúrgico significativos
- Enfermedades y tratamientos concomitantes en el momento de entrada en el ensayo
- Tacto rectal
- Ecografía transrectal: con especial indicación de áreas sospechosas, estado capsular o afectación extracapsular, y estado de vesículas seminales. En ausencia de otros datos de TAC incuestionables, son los hallazgos de la ecografía transrectal los que van a definir el estadio clínico T.
- Examen histopatológico de biopsias prostáticas con inclusión de grado de Gleason y en lo posible: nº de cilindros biopsiados y afectados, porcentaje de afectación por cilindro, invasión perineural, otros.
- Analítica que incluye: hemograma, bioquímica incluyendo función renal, fosfatasa alcalina, y PSA (dentro de los 3 meses previo a RT y no antes de 10 días tras biopsia). Nivel de testosterona sérica.
- Radiografía de tórax.
- TAC abdomino-pélvico y gammagrafía ósea.
- Densitometría ósea opcional/recomendable.

4.4 Resultados comunicados por los pacientes (RCP) (no procede)

4.5 Medidas y variables de eficacia

La Tabla 4 muestra la relación entre los criterios de valoración de eficacia de este ensayo y los objetivos del ensayo.

Tabla 4. Objetivos y criterios de valoración de eficacia en relación con cada objetivo

Objetivo	Variables	Estadística descriptiva para el análisis (incluyendo momento y población)	Plan de análisis	Significación de los resultados
Principal				
Evaluar la supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 5 años	Mediana de supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 5 años después del comienzo del tratamiento	Mediana del tiempo hasta fracaso bioquímico a los 5 años o la muerte (Kaplan-Meier). Población por IDT	<p>Cálculo del IC del 95 % exacto para la proporción</p> <p>Cálculo de IC del 95 % para la mediana mediante el método de Brookmeyer-Crowley y para la proporción mediante el método de Kaplan-Meier</p>	Un valor de p significativo en el análisis de Kaplan Meier indicará que la diferencia en la mediana de los tiempos de supervivencia libre de fracaso bioquímico entre los dos grupos es poco probable que se deba sólo al azar
Secundarias				
Evaluar la supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 3 años	Mediana de supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 3 años después del comienzo del tratamiento	Mediana del tiempo hasta fracaso bioquímico a los 3 años o la muerte (Kaplan-Meier). Población por IDT	<p>Cálculo del IC del 95 % exacto para la proporción.</p> <p>Cálculo de IC del 95 % para la mediana mediante el método de Brookmeyer-Crowley y para la proporción mediante el método de Kaplan-Meier</p>	

Objetivo	Variabes	Estadística descriptiva para el análisis (incluyendo momento y población)	Plan de análisis	Significación de los resultados
Evaluar la supervivencia libre de enfermedad	Mediana de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años	Mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años o la muerte (Kaplan-Meier). Población por IDT Proporción viva sin enfermedad a los 5 años (Kaplan-Meier)	Cálculo del IC del 95% exacto para la proporción ----- Cálculo del IC del 95% para la mediana por el método de Brookmeyer-Crowley y para la proporción por el método de Kaplan-Meier	
Estimación de la supervivencia global	Mediana de supervivencia global a los 5 años	Mediana del tiempo hasta la muerte a los 5 años (Kaplan-Meier). Población por IDT -----	Cálculo del IC del 95% exacto para la proporción ----- Cálculo del IC del 95% para la mediana por el método de Brookmeyer-Crowley y para la proporción por el método de Kaplan-Meier	
Estimación de la supervivencia libre de metástasis	Mediana de supervivencia libre de metástasis a los 5 años	Mediana del tiempo hasta la aparición de metástasis a los 5 años (Kaplan-Meier). Población por IDT	Cálculo del IC del 95% exacto para la proporción Cálculo del IC del 95% para la mediana por el método de Brookmeyer-Crowley y para la proporción por el método de Kaplan-Meier	

IC – intervalo de confianza; RC – respuesta completa; IDT – intención de tratar; TRO – tasa de respuesta objetiva ; RP – respuesta parcial; RECIST – Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

A continuación se presentan los métodos para la recogida de los datos de eficacia. El calendario de las evaluaciones de eficacia se muestra en el plan del ensayo en la tabla 3.

4.5.1 Supervivencia libre de fracaso bioquímico

4.5.1.1 Método de evaluación: Criterios de Fracaso Bioquímico

Criterio de la *ASTRO consensus conference 1997*: tres aumentos consecutivos del PSA, separados al menos tres meses, sobre el nadir de PSA alcanzado (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1035-1041)³⁰

ó

2 Aumentos consecutivos (de ≥ 0.2 ng/ml) sobre nivel de PSA de 1.0 ng/ml.

ó

2 Aumentos consecutivos (de ≥ 0.2 ng/ml) sobre nivel de PSA de 1,5 ng/ml.

4.5.1.2 Cálculo o derivación de la variable

La supervivencia libre de progresión bioquímica se valorará desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha en que se observe progresión bioquímica de la enfermedad (para la definición de *ASTRO consensus conference* es a la mitad del tiempo transcurrido entre primer ascenso de PSA y el anterior PSA controlado; se tendrán en cuenta también los dos criterios alternativos), progresión objetiva de la misma o fallecimiento.

4.5.2 Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años desde el comienzo del tratamiento

La supervivencia libre de enfermedad se valorará desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha en que se observe aparición objetiva documentada de la enfermedad. La muerte se considerará un acontecimiento de progresión en los pacientes que fallezcan antes de que se observe progresión objetiva de la enfermedad. Los pacientes sin evidencia de enfermedad documentada en el momento del análisis final se censurarán en el momento de su última valoración tumoral.

4.5.3 Supervivencia global

El tiempo de supervivencia global de cada paciente es el número de días desde el día del diagnóstico hasta lo primero que ocurra entre (1) muerte (por cualquier causa) y (2) la última fecha de contacto con el paciente. Si el tiempo de supervivencia no se corresponde con la muerte del paciente, entonces se tratará como censurado.

4.5.4 Supervivencia libre de metástasis

El tiempo de supervivencia libre de metástasis de cada paciente es el número de días desde el día del diagnóstico hasta la aparición de metástasis.

4.5.5 Analizar potenciales variables pronósticas con impacto y supervivencia

4.6 Medidas y variables de seguridad

Los métodos para recoger los datos de seguridad se describen a continuación.

4.6.1 Acontecimientos adversos

4.6.1.1 Definiciones

Las definiciones de acontecimientos adversos (AA), acontecimientos adversos graves (AAG) y otros acontecimientos adversos (OAA) significativos se explican a continuación. Es muy importante que todo el personal implicado en el ensayo clínico conozca el contenido de esta sección. El investigador principal es el responsable de asegurar que esto se cumpla.

Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso es el desarrollo de una afección no deseada o el empeoramiento de una afección preexistente, después o durante la exposición a un producto farmacéutico, independientemente de que se considere que tenga o no una relación causal con el producto. Una condición médica no deseada puede manifestarse a través de síntomas (por ej. náuseas, dolor torácico), signos (por ej. taquicardia, hepatomegalia) o resultados anormales de una investigación (por ej. hallazgos de laboratorio, electrocardiograma). En los ensayos clínicos, un AA puede implicar una enfermedad no deseada que aparezca en cualquier momento, incluidos los períodos de preinclusión o lavado, incluso si no se ha administrado el tratamiento del ensayo.

Acontecimientos adversos graves

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es aquel que ocurre durante cualquier fase del ensayo (cribado, tratamiento, lavado, seguimiento), a cualquier dosis del producto en investigación, sea comparativo o placebo y que cumple uno o más de las siguientes criterios:

- Provoca la muerte
- Amenaza la vida de forma inmediata
- Requiere o prolonga la hospitalización
- Resulta en discapacidad (persistente o significativa) o incapacidad,
- Es una anomalía congénita o un defecto de nacimiento
- Es un acontecimiento médico importante que puede poner en peligro la vida del paciente o requerir intervención médica para prevenir uno de los resultados anteriores.

El investigador determinará la causalidad del AAG (es decir, la relación con el tratamiento del ensayo) cuando rellene el CRD contestando “Sí” o “No” a la pregunta “¿Considera que existe una posibilidad razonable de que el acontecimiento haya sido causado por cualquiera de los siguientes – medicación del ensayo – otra medicación?”. Para mayor información sobre la definición de un AAG y la interpretación de la causalidad, véase el apéndice B.

Advierta que también deben ser reportados los AAG que pueden estar asociados con cualquier procedimiento la causalidad de tales eventos se rellenarán como “SI”.

Otros acontecimientos adversos significativos (OAA)

Se consideran como OAA aquellos acontecimientos adversos significativos de importancia clínica que no están englobados como AAG o como AA que conlleven la interrupción del tratamiento. Ejemplos de este tipo de acontecimientos podrían ser las anomalías de laboratorio o hematológicas y ciertos acontecimientos que requieran finalmente una intervención (distintos de los ya clasificados como graves), una reducción de dosis o un tratamiento adicional significativo. Para cada OAA, puede redactarse una nota e incluirse en el informe clínico del ensayo.

4.6.1.2 Registro de acontecimientos adversos

Los AA se registrarán desde la Visita 1 (reclutamiento) tras la firma del consentimiento informado por escrito hasta la conclusión de la última visita programada del ensayo. Cualquier AA que no se haya resuelto en el contacto telefónico debe registrarse como activo en el CRD. Cuando proceda, estos deben controlarse siempre que esté médicamente indicado, pero sin registrarse de nuevo en el CRD.

La fecha en que se inició y desapareció el AA, la intensidad máxima, la gravedad (sí o no), la acción adoptada con respecto al fármaco del ensayo, la valoración de la causalidad (sí o no), la evaluación de la hemorragia (ausente, mínima, menor, mayor-otro tipo o mayor-mortal/potencialmente mortal), la evaluación de la variable de valoración y el resultado del episodio se registrarán para cada AA.

La intensidad se clasificará según la definición siguiente:

- Leve (presencia de signos o síntomas, pero bien tolerados);
- Moderado (molestias suficientes para interferir en las actividades normales);
- Severo (incapacitante, con imposibilidad de realizar las actividades normales).

Al igual que en el caso de los AAG, el investigador determinará la causalidad de los AA (es decir, la relación con el tratamiento del ensayo) cuando rellene el CRD, respondiendo “Sí” o “No” a la

pregunta “¿Considera que existe una posibilidad razonable de que el acontecimiento haya sido causado por uno de los siguientes – medicación del ensayo – otra medicación?” .

En el Apéndice B del protocolo del ensayo clínico figura una guía para interpretar la pregunta de la causalidad.

Es importante distinguir entre AA grave y severo. La severidad es una medida de la intensidad y la gravedad se define por los criterios de la Sección 4.7.1.1. Un AA severo no debe considerarse necesariamente grave. Por ejemplo, las náuseas que persisten durante varias horas se considerarán náuseas intensas, pero no un AAG. Por otro lado, un ictus que sólo origine un grado limitado de discapacidad se considerará un ictus leve, pero sería un AAG.

Los AA notificados de forma espontánea, los hallazgos objetivos, así como los acontecimientos comunicados por el pacientes en respuesta a la pregunta abierta "¿Ha tenido algún problema de salud desde su visita anterior/desde que se lo preguntaron por última vez?" formulada en todas las visitas del ensayo* se registrarán en el CRD.

Debe evitarse la comunicación de anomalías de laboratorio/constantes vitales como hallazgos de laboratorio y como AA. No se notificarán como AA, salvo que se reúna cualquiera de los criterios de AAG, que la anomalía en el resultado de laboratorio/las constantes vitales obliguen al paciente a suspender el tratamiento con el producto en investigación (SAA) o que el investigador insista que debe notificarse como un AA. Si un valor de laboratorio o constante vital anormal se asocia a un diagnóstico, a signos o síntomas clínicos, el diagnóstico, el signo o el síntoma debe comunicarse como un AA y el resultado de laboratorio o constante vital asociado considerarse información adicional para respaldar el diagnóstico.

4.6.1.3 Notificación de acontecimientos adversos graves

De acuerdo al Artículo 7 del RD 711/2002 por el que se regula la Farmacovigilancia, el Promotor debe informar a las Autoridades Sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica de todos los AAG e inesperados que se consideren relacionados con los productos en investigación en los siguientes plazos:

Si no entraña un riesgo vital para el paciente, en el plazo máximo de 15 días se remitirá el formulario de AA debidamente cumplimentado.

Los AA graves esperados, los no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio serán incluidos de forma tabulada en el informe anual o final del ensayo clínico.

Estos acontecimientos deben ser NOTIFICADOS INMEDIATAMENTE (en el plazo de 24 horas) al Centro de Datos del Grupo de trabajo y al responsable de seguridad del medicamento (RSM) de los laboratorios que comercializan los productos en España, en los teléfonos que se proporcionarán al efecto, independientemente de la comunicación de estos acontecimientos a las Autoridades Sanitarias.

En el caso de muerte, si se realiza autopsia se deberá enviar a la Central de Datos una copia de los datos patológicos.

Todos los acontecimientos adversos severos deben seguirse hasta su resolución, tanto si el paciente ha sido o no retirado del estudio.

Se notificarán todos los AAG, tengan o no una relación causal con los productos en investigación o con los procedimientos del ensayo. Todos los AAG se registrarán en los CRD. El investigador tiene la responsabilidad de informar del AAG al comité ético de investigación clínica y a las autoridades sanitarias

4.6.2 Evaluación de la toxicidad

La determinación de la morbilidad aguda y crónica se hará según la escala de la RTOG modificada para sangrado rectal. (Ver apéndice D)

4.6.3 Medidas y variables de seguridad del laboratorio

Las determinaciones hematológicas y de bioquímica rutinarias se realizarán en el laboratorio local del centro del ensayo, se analizarán según las prácticas locales y se expresarán en unidades SI.

Los resultados anómalos de laboratorio tras la visita 1 tienen que registrarse como AA en el CRD.

Se investigarán los siguientes parámetros de laboratorio. Véase la sección 4.8 para el total de volumen sanguíneo que debe recogerse:

Analítica:

- PSA
- Fosfatasa Alcalina
- Testosterona
- Hemoglobina
- Bilirrubina
- GOT
- GPT

4.6.3.1 Métodos de evaluación

Se utilizarán laboratorios locales para analizar las muestras de hematología y bioquímica clínica. Los límites de referencia utilizados serán los habituales locales.

4.7 Volumen de las muestras de sangre y manipulación de muestras biológicas

El volumen total de sangre que se extraerá de cada paciente para las mediciones del ensayo se realizará de acuerdo a los procedimientos locales.

4.8 Medidas genéticas y covariables (no procede)

5. GESTIÓN DE LOS DATOS

Los datos del ensayo se recogerán por medio de CRD electrónico.

El investigador, junto con el monitor, se asegurará de que los datos contenidos en los CRD son exactos y completos.

Después de introducirse los datos en la base de datos del ensayo, las anotaciones omitidas, imposibles o incoherentes en los CRD se devolverán al Investigador mediante un impreso de consulta de datos (DQF).

Antes de la declaración de archivo depurado se comentará la posible influencia de las desviaciones del protocolo en el análisis estadístico.

Una vez bloqueada la base de datos, no se permitirá edición alguna de la base de datos sin documentación apropiada.

6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

6.1 Evaluación estadística: aspectos generales

Todos los pacientes que se incluyan y reciban tratamiento del ensayo se considerarán la población por intención de tratar (IDT).

Todos los contrastes de hipótesis se harán usando alternativas bilaterales. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de p inferiores al 5 %.

6.2 Descripción de las variables de valoración en relación con los objetivos e hipótesis

La hipótesis de trabajo sería el identificar una diferencia del 15% en control de PSA (control bioquímico) a 5 años entre los dos brazos con un nivel de significación de 0.05 y un poder estadístico de 0.80. Dado que con el empleo de RTC-3D dosis altas (76-82 Gy) asociado a hormonoterapia neoadyuvante corta (4 meses), la probabilidad de mantener un control bioquímico a 5 años esperada sería del 60%-70% según riesgo, con el tratamiento experimental cabría esperar un beneficio en el control bioquímico a 5 años del 75%-85% según el riesgo (alto vs. intermedio).

Eficacia:

Criterios de valoración principal

- Supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años.

Criterios de valoración secundarios

- Supervivencia libre de enfermedad
- Supervivencia libre de metástasis
- Supervivencia global
- Variables pronósticas con impacto en supervivencia y morbilidad

Seguridad:

- Morbilidad aguda y tardía derivada de ambos tratamientos
- Naturaleza, incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA)

6.3 Descripción de los conjuntos de análisis

Todos los pacientes aleatorizados y que tomen al menos una dosis del tratamiento en estudio, se considerarán la población por intención de tratar (IDT). La población de análisis para todas las variables de eficacia y seguridad será la población por intención de tratar.

6.4 Método de análisis estadístico

Todos los eventos serán determinados desde la fecha del diagnóstico hasta la recaída-progresión o la fecha del último seguimiento.

Los eventos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) serán estimados mediante el método actuarial de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas mediante el test del log rank.²⁹

El análisis de los factores pronósticos se realizará mediante estudio multivariante según modelo de Cox.

Los datos de seguridad se analizarán en forma de estadísticas descriptivas, y se realizará análisis cualitativo.

6.5 Determinación del tamaño de la muestra

Asumiendo que los riesgos entre los dos grupos son proporcionales y aceptando un riesgo alfa a dos colas de 0.05 con un poder $1-\beta = 0.80$, podemos calcular que una muestra de 307 pacientes sería suficiente (utilizando el método propuesto por Primar M. y Machin D en Survival Análisis, Wiley Ed. 1995).

Si empleamos las tablas propuestas por Bailey A., Crook A. y Machin D. (Blood Reviews 1994; 8:105-112), el tamaño muestral propuesto es de 312. en ambos casos repartido por igual entre dos submuestras. Asumiendo unas pérdidas del 15%, la muestra ascendería a unos 350 pacientes.

6.6 Análisis intermedios

El primer análisis de eficacia se realizará a los tres años de terminado el reclutamiento, para valorar la supervivencia libre de progresión bioquímica.

Se estudiará: a) los resultados de control bioquímico y supervivencia libre de enfermedad de ambos brazos (experimental y control) y la diferencia entre ambos; b) la morbilidad aguda y de forma preliminar los primeros datos de morbilidad tardía.

6.7 Comité de vigilancia de datos y seguridad (no procede)

7. GESTIÓN DEL ENSAYO

7.1 Monitorización

Durante el ensayo, el monitor del centro de datos contactará regularmente con el centro, incluyendo visitas para:

- Aportar información y ayuda al investigador,

- Confirmar que las condiciones y los medios del centro siguen siendo aceptables,
- Cerciorarse de que el equipo investigador se adhiere al protocolo y que los resultados del ensayo son cuidadosamente recogidos en el CRD y comprobar que se está realizando correctamente la contabilización del producto en investigación,
- Realizar verificaciones de los datos originales (comparación de los datos del CRD con los registros médicos del paciente en el hospital o la consulta y otros registros de interés para el ensayo). Para ello se requerirá acceso directo a los registros originales de cada paciente (p. ej., gráficas clínicas).

El monitor estará disponible entre visitas si el investigador u otro personal del centro precisa de información y ayuda.

7.2 Auditorias e inspecciones

Las autoridades sanitarias o los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) podrán visitar el centro para realizar auditorias o inspecciones con verificación de los datos originales. El objetivo de esta auditoria es evaluar de forma sistemática e independiente todas las actividades y documentación relacionadas con el ensayo para así determinar si estas actividades se han realizado y si los datos se han analizado e informado de acuerdo con el protocolo, Normas de Buena Práctica Clínica, Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y requisitos legales.

7.3 Formación del personal

El investigador principal mantendrá un registro de todas las personas que intervengan en el ensayo (personal médico, de enfermería y otros).

Confirmará que se da formación apropiada relevante para el ensayo a todo este personal y que cualquier nueva información de importancia para la realización del ensayo se transmite al personal implicado.

7.4 Cambios en el protocolo

Si es necesaria una modificación al protocolo del ensayo, deberá notificarse la modificación o una nueva versión del protocolo del ensayo (protocolo modificado) a cada CEIC, para ser aprobada por éste y, si procede, también por las autoridades sanitarias, antes de su aplicación. Se deberán cumplir los requisitos locales.

Si una modificación al protocolo exige un cambio en el consentimiento informado de un centro concreto, deberá notificarse al CEIC del centro. Antes de usar la nueva versión del consentimiento es necesaria su aprobación del CEIC.

El promotor distribuirá las modificaciones y las nuevas versiones del protocolo a cada uno de los investigadores principales, que a su vez son responsables de distribuir estos documentos a los CEICs y al personal del centro. La distribución de estos documentos a las autoridades sanitarias se realizará siguiendo la normativa local.

7.5 Aceptación del ensayo

El investigador principal de cada centro se compromete a cumplir los términos, condiciones y obligaciones del Acuerdo de Ensayo Clínico (CSA). Si existiera alguna incongruencia entre el protocolo y dicho acuerdo, prevalecerá lo establecido en el protocolo.

7.6 Calendario y finalización del ensayo

Antes de reclutar a cualquier paciente para el ensayo y de llevar a cabo cualquier procedimiento relacionado con el mismo, debe cumplirse lo siguiente:

- firma del protocolo de ensayo clínico y otros acuerdos entre el promotor y el investigador principal/centro de ensayo.
- aprobación por escrito del ensayo por el CEIC,
- aprobación del ensayo por escrito, si procede, por la autoridad sanitaria.

El plan consiste en que el ensayo se lleve a cabo según el calendario siguiente:

➤ Primer paciente incluido (FSI)	Junio de 2005
➤ Último paciente incluido (LSI)	Junio de 2007
➤ Visita del último paciente (LSO)	Junio de 2012
➤ Cierre de la base de datos	Octubre de 2012

El final del ensayo se define como la fecha de bloqueo de la base de datos, que es el punto cronológico más allá del cual ningún paciente quedará expuesto a actividades relacionadas con el ensayo.

8. ASPECTOS ÉTICOS

8.1 Revisión ética

8.2 Realización ética del ensayo

El ensayo se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento en materia de ensayos clínicos.

8.3 Consentimiento informado

El investigador principal de cada centro se asegurará de que el paciente recibe información verbal y escrita completa y adecuada sobre la naturaleza, el propósito y los posibles riesgos y efectos beneficiosos del ensayo. También deberá informarse a los pacientes de que son libres para retirarse en cualquier momento del ensayo. Hay que dar al paciente la oportunidad de hacer preguntas, y concederle tiempo para que considere la información que se le ha facilitado.

Deberá obtenerse el consentimiento informado firmado y fechado del paciente antes de realizar cualquier procedimiento específico del ensayo.

Las evaluaciones específicas del ensayo no deben llevarse a cabo hasta que el paciente haya otorgado su consentimiento informado por escrito. Sin embargo, resulta aceptable que los datos (p. ej., resultados del laboratorio local) obtenidos según la práctica clínica local, pero antes del consentimiento informado, se utilicen para evaluar la elegibilidad del paciente para su inclusión en el ensayo.

El investigador principal deberá conservar el consentimiento informado firmado. Deberá entregarse al paciente una copia del consentimiento informado firmado.

8.4 Protección de los datos de los pacientes

El modelo de consentimiento informado incorporará (o en algunos casos, se acompañará de un documento separado de incorporación) texto que cumpla con la legislación pertinente sobre protección y confidencialidad de los datos. Conforme a este texto, los pacientes autorizan el uso y revelación de sus datos del ensayo por el investigador y por las personas que necesiten esa información para los fines del ensayo.

En el modelo de consentimiento informado se explicará que los datos del ensayo se almacenarán en una base de datos informatizada, manteniéndose la confidencialidad de acuerdo con la

legislación nacional de datos. Todos los datos procesados informáticamente por el promotor se identificarán por el número del paciente, el código del ensayo y las iniciales.

En el modelo de consentimiento informado también se explicará que, con fines de verificación de datos, representantes autorizados de las autoridades sanitarias, del CEIC pueden solicitar acceder directamente a partes del hospital o a los registros relevantes para el ensayo, incluyendo la historia clínica del paciente.

9. PROCEDIMIENTOS EN CASO DE URGENCIA O SOBREDOSIS

9.1 Procedimientos en caso de urgencia médica

El investigador principal es responsable de asegurar la disponibilidad de los medios y del personal necesario con la experiencia suficiente para hacer frente a las situaciones de urgencia que pudieran presentarse durante el ensayo. Una urgencia médica constituye habitualmente un AAG y debe comunicarse como tal; véase la sección 4.7.1.1.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105.
2. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):491-500.
3. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876-81.
4. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):335-42.
5. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1200-8.
6. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):427-35.
7. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30(5): 596-615.
8. P. A. Kupelian, D. Kuban, H. Thames, L. Levy, E. Horwitz, A. Martinez, J. Michalski, T. Pisansky, H. Sandler, W. Shipley et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2 Suppl): S271-S272.
9. A Zapatero, A. Pérez Torrubia. Cáncer de Próstata Localizado: ¿Existe un Papel para la Deprivación Androgénica Asociada a Radioterapia? *Rev Oncología* 1999; 1:175-180.

10. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, et al. A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul 15;38(5):1071-7.
11. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology.* 1997 Mar;49(3A Suppl):74-83.
12. Pollack A, Ashoori F, Sikes C, et al. The early supra-additive apoptotic response of R3327-G prostate tumors to androgen ablation and radiation is not sustained with multiple fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 1;46(1):153-8.
13. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-6.
14. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1243-52.
15. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):937-46.
16. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol.* 1998 Jun;159(6):2030-4.
17. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Jun;14(6):1085-91.
18. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997 Feb;79(2):235-46.
19. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and

radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-3978.

20. Roach M, Lu JD, Lawton C, et al. A phase III trial comparing whole pelvic (WP) to prostate only (PO) radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression (TAS): preliminary analysis of RTOG 94-13 (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:3.

21. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):937-46.

22. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-7

23. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma. Long-term results of phase III RTOG 8531. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005;61:1285-1290.

24. Jani AB, Basu A, Abdalla I, Connell PP, Krauz L, Vijayakumar S. Impact of hormone therapy when combined with external beam radiotherapy for early-stage, intermediate-, or high-risk prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(4): 382-5.

25. Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, Sullivan M, Sandler HM. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57(2): 384-90.

26. Nguyen KH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo R, Polack A. Does short-term androgen deprivation substitute for radiation dose in the treatment of high risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 54:2: 133-135.

27. A. Zapatero, P. Alcántara, F. Valcárcel, et al .Preliminary Report of a Multicenter Spanish Trial (GICOR 05) Of Risk-Adapted Androgen Ablation Combined With Dose-Escalation 3D Conformal Therapy For Prostate Cancer: Impact On Early Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 57 (Suppl 2).

28. Almudena Zapatero, Feliciano García-Vicente, Ignasi Modolell, Pino Alcántara, Alejandro Floriano, Alfonso Cruz-Conde, Juan J. Torres, Armando Pérez-Torrubia. "Impact of mean rectal

dose on late rectal bleeding following conformal radiotherapy for prostate cancer: dose volume effect". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59(5).

29. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.

30. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1035-1041.

31. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sause WT, Doggett SR, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Sep;21(4):935-9.

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice A

Fármaco:

Código del ensayo:

Edición del Apéndice:

Fecha del Apéndice:

Apéndice A
Firmas

FIRMA DEL COORDINADOR NACIONAL

“Ensayo fase III multicéntrico de privación androgénica adyuvante en combinación con radioterapia conformacional tridimensional en intensificación de dosis en cáncer de próstata localizado riesgo intermedio-alto ”

Estoy de acuerdo con los términos de este protocolo. Estoy de acuerdo en realizar el estudio de acuerdo a los procedimientos especificados y de acuerdo a los principios de Buena Práctica Clínica (BPC) y requisitos locales.

Nº de centro.:

Firma:

.....

Fecha

Este documento contiene información confidencial que no debe ser fotocopiada, referenciada o publicada. Se deberá informar a los investigadores de que la información contenida en este protocolo puede estar sujeta a cambios y revisiones.

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

“Ensayo fase III aleatorizado y multicéntrico de deprivación androgénica adyuvante en combinación con radioterapia conformacional tridimensional altas dosis en cáncer de próstata localizado riesgo intermedio-alto ”

Estoy de acuerdo con los términos de este protocolo. Estoy de acuerdo en realizar el estudio de acuerdo a los procedimientos especificados y de acuerdo a los principios de Buena Práctica Clínica (BPC) y requisitos locales.

Nº de centro:

Firma:

.....
Investigador Principal

.....
Fecha
(día mes año)

Este documento contiene información confidencial que no debe ser fotocopiada, referenciada o publicada. Se deberá informar a los investigadores de que la información contenida en este protocolo puede estar sujeta a cambios y revisiones.

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice B

Fármaco

Código del ensayo

Edición del Apéndice

Fecha del Apéndice

Apéndice B

Información Adicional de Seguridad

1 **INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LA DEFINICIÓN DE ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG)**

Amenaza para la vida

“Amenaza para la vida” significa que el sujeto ha estado en riesgo inminente de muerte desde que sucedió el acontecimiento adverso o se sospecha que el uso continuado del producto podría ocasionar la muerte del sujeto. La “amenaza para la vida” no significa que si el acontecimiento adverso se hubiese producido con una mayor intensidad hubiese ocasionado la muerte (p.ej. una hepatitis resuelta sin fallo hepático)

Hospitalización

El tratamiento de un sujeto en urgencias no es en sí un acontecimiento adverso grave, aunque sí lo podrían ser las razones que lo han motivado (p.ej broncoespasmo, edema de laringe). Los ingresos hospitalarios y /o las operaciones planificadas antes o durante el estudio no se consideran acontecimientos adversos si la enfermedad o condición ya existía antes de que el sujeto se incluyese en el estudio, siempre y cuando no suponga un deterioro inesperado de la misma durante el estudio.

Acontecimiento médico importante o Intervención médica

Se aplicará un juicio médico y científico a la hora de decidir si un caso es grave en situaciones en las que acontecimientos médicos importantes pueden no tener un riesgo inminente de muerte ni provocar la muerte u hospitalización, incapacidad o minusvalía, pero pueden requerir intervención médica para prevenir uno o más de los resultados enumerados en la definición de acontecimientos adversos graves. Estos suelen considerarse graves. Algunos ejemplos son:

- Angioedema que no es suficientemente grave para intubar al paciente pero requiere tratamiento i.v. con hidrocortisona
- Hepatotoxicidad causada por sobredosis de paracetamol (acetaminofeno) que requiere tratamiento con N-acetilcisteína.
- Tratamiento intensivo en urgencias o a domicilio por broncoespasmo alérgico.
- Discrasias sanguíneas (p.ej., neutropenia o anemia que requieran una transfusión sanguínea, etc.) o convulsiones que no obligan a hospitalización
- Desarrollo de dependencia de fármacos o abuso de drogas.

2 GUÍA PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA CUESTIÓN DE CAUSALIDAD

Deberán considerarse los siguientes factores a la hora de decidir si existe una “posibilidad razonable” de que el AA pueda haber sido provocado por el fármaco en estudio:

- **Relación temporal y sospecha de exposición al fármaco.** ¿Realmente ha recibido el sujeto el fármaco que se sospecha causante del AA? ¿Tuvo lugar el AA en una relación temporal razonable con respecto a la administración de dicho fármaco?
- **Congruencia con el perfil conocido del fármaco.** ¿Fue el AA congruente con el perfil conocido del fármaco (farmacología y toxicología) o de fármacos de la misma clase farmacológica.? O ¿se podría prever el AA a partir de sus características farmacológicas?
- **Experiencia de retirada del fármaco.** ¿Se resolvió o mejoró el cuadro clínico del AA al interrumpir o reducir la dosis del fármaco que se sospecha?
- **Ausencia de causa alternativa.** El AA no se puede explicar razonablemente por otra etiología como la enfermedad subyacente, otros fármacos, otros factores ambientales o del huésped
- **Experiencia de reinstauración del fármaco.** ¿Reapareció el AA al volver a administrar el fármaco que se sospecha después de haber sido interrumpido?
- **Pruebas de laboratorio.** ¿Confirma la relación una investigación de laboratorio (si es realizada)?

Para un AA dado, podría considerarse la existencia de una “posibilidad razonable” cuando existan uno o más de estos factores.

Por el contrario, no habría “posibilidad razonable” de causalidad si no pudiera aplicarse ninguno de los criterios anteriores o existiera evidencia de exposición y una relación temporal razonable, pero la retirada del fármaco (si se realiza) no lo confirmara o fuera ambigua o existiese otra causa más probable del AA.

En casos difíciles podrían considerarse otros factores, tales como:

- ¿Se trata de una característica reconocida de sobredosis del fármaco?

- ¿Hay un mecanismo conocido?

Los casos ambiguos deberán considerarse como “posibilidad razonable” en una relación causal hasta que se disponga de evidencia para rebatirlo. La relación de causalidad en casos donde la enfermedad en estudio se ha deteriorado debido a una falta de eficacia debería clasificarse como “posibilidad no razonable”.

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice C

Fármaco

Código del ensayo

Edición del Apéndice

Fecha del Apéndice

Apéndice C

Indemnización y seguro

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice D

Fármaco

Código del ensayo

Edición del Apéndice

Fecha del Apéndice

Apéndice D

Escalas de toxicidad de la RTOG

TABLAS DE MORBILIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA (RTOG)

ORGANO TEJIDO	0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
S.N.C.		Buen estado funcional con alteraciones neurológicas poco importantes que no precisan tratamiento médico. Capaz de trabajar.	Hallazgos neurológicos que pueden requerir cuidados asistenciales ambulatorios. Precisan tratamiento con corticoides. Pueden requerir fármacos anticonvulsivantes.	Clínica neurológica que requiere hospitalización para un tratamiento inicial.	Trastornos neurológicos severos como parálisis, como, más de 3 convulsiones semanales a pesar de la medicación. Requiere hospitalización.
OJO		Conjuntivitis leve con o sin inyección escleral que aumenta el lagrimeo.	Conjuntivitis moderada con o sin queratitis que requiere antibióticos o esteroides. Ojo seco que requiere lágrimas artificiales. Iritis con fotofobia.	Queratitis severa con ulceración corneal. Disminución objetiva de la agudeza visual o del campo visual. Glaucoma agudo. Panoftalmitis.	Pérdida de visión (unilateral o biletaral)
OIDO		Otitis externa leve con eritema, prurito, secundario o descamación que no requiere tratamiento médico. No existen cambios en el audiograma basal.	Otitis externa moderada que requiere medicación tópica. Otitis serosa media. Hipoacusia detectable solo por pruebas.	Otitis externa severa con secreción o descamación húmeda. Hipoacusia sintomática. Zumbido (Tinnitus) no relacionado con medicación.	Sordera

ORGANO TEJIDO	o	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
GLANDULA SALIVAL		Sequedad de boca leve. Saliva ligeramente espesa. Suele haber alteración del gusto, sabor metálico. No existen alteraciones de la conducta alimentaria (como incremento del uso de líquidos con la comida).	Sequedad moderada ó completa. Saliva espesa, con sabor claramente alterado.	-----	Necrosis de la glándula.
PIEL		Eritema folicular débil. Depilación. Descamación seca. Disminución de la sudoración	Eritema tenso y brillante. Descamación parcheada y húmeda. Edema moderado.	Descamación húmeda confluyente, excluyendo la de los pliegues cutáneos. Edema con fovea.	Ulceración. Necrosis. Hemorragia.
MEMBRANA MUCOSA		Enrojecimiento, puede presentar dolor moderado que no requiere tratamiento analgésico.	Mucositis parcheada que puede producir trastornos inflamatorios serosanguíneos. Puede experimentar dolor moderado que precisa analgesia.	Mucositis confluyente, fibrinosa. Dolor severo que precisa analgesia.	Ulceración. Necrosis. Hemorragia.
LARINGE		Ronquera leve o intermitente. Tos que no precisa antitusígenos. Eritema de mucosa.	Ronquera persistente que si permite vocalizar. Dolor de oído referido. Ulceras, exudado fibrinoso parcheado o edema leve de aritenoides que no requiere fármacos. Tos que precisa antitusígenos.	Lenguaje susurrante. Dolor de garganta o referido que precisa fármacos. Exudado fibrinoso confluyente. Edema de aritenoides importante	Disnea marcada. Estridor o hemoptisis que precisa traqueotomía o intubación.

ORGANO TEJIDO		GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
FARINGE Y ESÓFAGO		Disfagia leve u odinofagia. Puede requerir anestesia tópica o analgésicos no narcóticos. Puede requerir dieta blanda.	Disfagia moderada u odinofagia. Puede requerir puré o dieta líquida	Disfagia severa u odinofagia con deshidratación o pérdida de peso (>15% con respecto al estado basal antes del tratamiento), requiriendo nutrición por sonda nasogastrica, fluidos intravenosos o nutrición parenteral.	Obstrucción completa. Ulceración. Perforación o fistula.
CORAZON		Alteraciones cardiacas o pericarditis objetivas por ECG que no dan clínica.	Cambios ECG sintomáticos. Hallazgos radiológicos de proceso cardiaco conectivo o enfermedad pericárdica. Estas alteraciones no precisan tratamiento específico.	Fracaso cardiaco congestivo. Angina de pecho. Patología pericárdica. Todas responden al tratamiento.	Fracaso cardiaco congestivo. Angina de pecho. Patología pericárdica. Arritmia. Ninguna responde al tratamiento farmacológico.
PULMON		Síntomas leves de tos seca o disnea de esfuerzo	Tos persistente que precisa tratamiento con narcóticos o antitusígenos. Disnea de mínimos esfuerzos.	Tos severa que no responde a narcóticos antitusígenos. Disnea de reposo. Evidencia clínica o radiológica de neumonitis aguda. Puede precisar tratamiento con oxígeno intermitente o corticoides.	Insuficiencia respiratoria severa. Oxígeno continuo o ventilación asistida.

ORGANO TEJIDO	o	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
TRACTO DIGESTIVO ALTO		Anorexia con pérdida de peso \geq 5% del que tenía en su estado basal pretratamiento. Náuseas que no requieren tratamiento antiemético. Molestias abdominales que no precisan tratamiento parasimpaticolítico o analgésico.	Anorexia con pérdida de peso \geq 15%. Náuseas o vómitos que precisan tratamiento antiemético. Dolor abdominal que precisa tratamiento analgésico.	Anorexia con pérdida de peso > 15% o náuseas o vómitos que precisan sonda nasogastrica o nutrición parenteral. Dolor abdominal a pesar de la medicación. Hematemesis o melenas. Distensión abdominal.	Ileo. Obstrucción aguda. Fístula o perforación. Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal que requiere tubo de aspiración continuo o cirugía.
TRACTO DIGESTIVO BAJO INCLUIDA PELVIS		Alteraciones del ritmo intestinal (en frecuencia o cualidad) que no precisan tratamiento. Discomfort rectal que no requiere analgésicos.	Diarrea que precisa drogas para drogas para simpaticolíticas. Descarga mucosa que no necesita cuidados sanitarios. Dolor rectal o abdominal que precisa analgésicos.	Diarrea que precisa soporte parenteral. Descarga de sangre o mucosa severa que precisa cuidados sanitarios. Distensión abdominal (niveles radiográficos demostrativos de dilatación de asas intestinales).	Obstrucción aguda o subaguda. Fístula o perforación. Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere tubo de aspiración continuo o cirugía.
GENITOURINARIO		Aumento al doble de la frecuencia miccional o de la nicturia del habito pretratamiento. Disuria, urgencia que no requiere medicación.	Frecuencia miccional o nicturia (menos frecuente que cada hora). Disuria, espasmo vesical que requiere anestesia tópica.	Frecuencia con urgencia miccional y nicturia cada hora o más frecuente. Disuria, dolor pélvico, espasmo vesical que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica con o sin coagulos.	Hematuria que precisa transfusión. Obstrucción vesical aguda que no es secundaria a los coagulos. Ulceración o necrosis

ORGANO TEJIDO	o	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
WBC (x1000)		3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0- <2.0	< 1.0
Plaquetas (x1000)	>100	75 - < 100	50 - < 75	25- <50	<25 o sangrado espontáneo.
Neutrofilos (X1000)	1.9	1.5 - < 1.9	1.0 - < 1.5	0.5 - <1.0	<0.5 o sepsis
Hemoglobina (GM%)	> 11	11 - 9.5	<9.5-7.5	<7.5-5.0	-----
Hematocrito (%)	32	20 - <32	20	Precisa transfusión de hematíes concentrados	-----

TABLAS DE MORBILIDAD TARDÍA POR RADIOTERAPIA (RTOG).

ORGANO TEJIDO	0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
PIEL		Ligera atrofia. Cambios de pigmentación. Pérdida de pelo.	Atrofia parcheada. Telangiectasias moderadas. Perdida de pelo total.	Atrofia marcada. Telangiectasias macroscópicas.	Ulceración	RIP.
TEJIDO SUBCUTANEO		Ligera induración (fibrosis) y perdida del grosor subcutáneo.	Fibrosis moderada pero asintomática. Ligera contractura. Reducción lineal de la dimensión del campo < 10%	Induración severa. Perdida del tejido subcutáneo. Reducción lineal de la dimensión del campo > 10%	Necrosis	RIP.
MEMBRANA MUCOSA		Ligera atrofia y sequedad	Moderada atrofia y telangiectasias, con escasa mucosidad.	Atrofia marcada con sequedad completa. Telangiectasias severas.	Ulceración	RIP.
CEREBRO		Dolor de cabeza. Ligera letargia.	Dolor de cabeza moderado. Mayor letargia.	Dolor de cabeza severo. Severa disfunción del SNC (pérdida parcial de fuerza o disquinesia).	Ataques de parálisis. Coma	RIP.
MEDULA ESPINAL		Signo de Lhermite leve.	Signo de Lhermite severo.	Clínica neurológica por debajo del nivel tratado.	Monoplejía, paraplejía o tetraplejía.	RIP
OJOS		Cataratas asintomáticas. Ulceración corneal menor. Queratitis.	Cataratas sintomáticas. Ulceración corneal moderada. Retinopatía menor. Glaucoma.	Queratitis severa. Retinopatía severa o desprendimiento. Glaucoma severo.	Panoftalmitis. Ceguera	RIP
GLANDULAS SALIVARES		Ligera sequedad de boca. Buena respuesta a estímulos	Moderada sequedad de boca. Pobre respuesta a los estímulos	Sequedad de boca completa No respuesta a estímulos.	Fibrosis	RIP

ORGANO TEJIDO	o	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
LARINGE		Ronquera. Edema ligero de aritenoides.	Edema moderado de aritenoides. Condritis.	Edema severo Condritis severa	Necrosis	RIP
ESÓFAGO		Fibrosis leve. Ligera disfagia para sólidos sin dolor.	No es posible tomar sólidos normalmente. Es posible tomar semisolidos. Puede precisar dilatación	Fibrosis severa. Permite dieta líquida. Puede tener dolor en la deglución. Requiere dilatación.	Necrosis. Perforación Fístula	RIP
CORAZON		Asintomático o síntomas leves. Inversión de la onda T y cambios del ST transitorios. Taquicardia sinusal > 110 (en reposo).	Angina moderada de esfuerzo Pericarditis leve. Tamaño del corazón normal. Alteraciones de la onda T y cambios del ST persistentes. Bajo QRS.	Angina severa. Derrame pericardico. Pericarditis constrictiva. Fracaso cardiaco moderado Aumento del tamaño cardiaco. Alteraciones en el ECG.	Taponamiento. Fracaso cardiaco severo. Pericarditis constrictiva.	RIP
PULMON		Asintomático. Síntomas leves (tos seca). Ligeras alteraciones radiográficas.	Moderada fibrosis o neumonitis sintomática (tos severa). Fiebre baja. Patrón radiológico parcheado.	Fibrosis o neumonitis sintomática severa. Cambios radiográficos densos. (1)	Insuficiencia respiratoria severa. Precisa oxigenoterapia continua o ventilación asistida	RIP
INTESTINO DELGADO - GRUESO		Diarrea leve. Retorcijones leves. Movimientos intestinales 5 veces al día. Descarga rectal ligera o sangrado.	Diarrea moderada y cólico. Excesivo moco rectal o sangrado intermitente. Movimientos intestinales > 5 veces al día.	Obstrucción o sangrado que precisa tratamiento quirúrgico.	Necrosis. Perforación. Fístula.	RIP

ORGANO TEJIDO	o	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
HIGADO		Nauseas-dispepsia. Ligera alteración de la función hepática (2). Astenia leve.	Síntomas moderados. Algunas alteraciones en los test de función hepática (3). Albumina sérica normal	Insuficiencia hepática incapacitante. Edema. Importante alteración en los test de función hepática (4). Albumina baja. Ascitis.	Necrosis. Coma hepático o encefalopatía.	RIP.
RIÑON		Albuminuria transitoria. No hipertensión. Leve deterioro de la función renal Urea 25-35 mg% Aclaramiento de creatinina > 75%.	Albuminuria moderada persistente (2+) Hipertensión leve. No anemia. Moderado deterioro de la función renal. Urea >36-60 mg%. Aclaramiento de creatinina 50- 74%	Albuminuria severa. Hipertensión severa. Anemia persistente (<100%) Fracaso renal severo Urea >60 mg% Creatinina > 4.0 mg% Aclaramiento de creatinina <50%	Hipertensión maligna. Coma urémico. Urea > 100mg%	RIP
VEJIGA		Ligera atrofia epitelial. Leves telangiectasias. Hematuria microscópica.	Frecuencia moderada. Telangiectasias generalizadas Hematuria microscópica intermitente.	Frecuencia severa y disuria. Telangiectasias severas generalizadas (con petequias frecuentemente). Hematuria frecuente. Reducción de la capacidad de la vejiga < 150 cc.	Necrosis Fracturas espontáneas.	RIP
HUESO		Asintomatico. No retraso crecimiento. Disminución de densidad ósea.	Dolor moderado a la palpación. Retraso del crecimiento. Esclerosis irregular del hueso.	Dolor severo a la palpación. Esclerosis ósea densa. Detención completa del crecimiento óseo.	Necrosis. Fracturas espontáneas	RIP
ARTICULA- CIONES		Leve rigidez articular. Ligera limitación del movimiento.	Moderada rigidez. Dolor articular intermitente y moderado. Moderada limitación del movimiento.	Rigidez severa. Dolor con severa limitación del movimiento.	Necrosis Fijación completa	RIP.

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice E

Fármaco

Código del ensayo

Edición del Apéndice

Fecha del Apéndice

Apéndice E

Escala de capacidad funcional Karnofsky index

Escala de Karnofsky:

Capaz de desarrollar una actividad normal y de trabajar.
No precisa ningún cuidado especial.

100 Normal. No presenta síntomas o signos de enfermedad

90 Capaz de una actividad normal; Ligeros síntomas o signos de enfermedad

80 Actividad normal con esfuerzo; algunos síntomas o signos de enfermedad.

Incapaz de trabajar. Puede vivir en su domicilio y ocuparse de sus necesidades personales. Precisa de un cierto grado de asistencia.

70 Puede cuidar de si mismo. Incapaz de desarrollar una actividad o trabajo normales.

60 Precisa ocasionalmente asistencia, pero es capaz de atender por sí mismo a la mayor parte de sus cuidados.

50 Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.

Incapaz de valerse por si mismo.
Requiere hospitalización
Rápida progresión de la enfermedad.

40 Encamado. Requiere asistencia y cuidados especiales.

30 Estado severo. Indicada hospitalización.

20 Estado grave. Necesaria hospitalización e intenso tratamiento general de sostén.

10 Estado muy grave. Rápida progresión de la enfermedad.

0 Muerte.

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de ensayo clínico: Apéndice F

Fármaco

Código del ensayo

Edición del Apéndice

Fecha del Apéndice

Apéndice F

Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III

Protocolo de ensayo clínico
Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
Código del ensayo: DART01/05
Edición n.º: 01
Fecha: 7 de Febrero 2005

Protocolo de Ensayo Clínico: Suplemento 1

Fármaco

Código del ensayo

Nº Edición del Suplemento

Fecha del Suplemento

Suplemento 1
Investigadores y Estructura Administrativa del Ensayo

PERSONAL DEL(OS) CENTRO(S) INVESTIGADOR(ES)/

Centro No	Dirección del Centro	Nombre (Nombre, apellido)	Calificación	Posición	Función en el ensayo
	Hospital Universitario La Princesa Servicio de Oncología Radioterápica C/ Diego de León, 62 28006 Madrid	Dra. Almudena Zapatero Laborda Dra. Alicia Marín Palomo Dra. M^a del Carmen Martín de Vidales	MD MD MD	Médico Adjunto Médico Adjunto Médico Adjunto	Coordinador Nacional Co-investigador Co-investigador
	Hospital Clinic i Provincial Servicio de Oncología Radioterápica C/ Villarroel, 170 08036 Barcelona	Dr. Alberto Biete Sola Dr. Francesc Casas Durán	MD MD	Jefe de Servicio Médico Adjunto	Co-investigador Investigador Principal
	Hospital General Gregorio Marañón Servicio de Oncología Radioterápica C/ Dr. Esquerdo 46 28007 Madrid	Dr. Felipe Calvo Manuel	MD	Jefe de Departamento	Investigador Principal
	Hospital SAS Virgen de la Macarena Servicio de Oncología Radioterápica Av. Doctor Fediani, s/n 41009 Sevilla	Dr. Luis Errazquin Sáenz de Tejada	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal
	Hospital General Valle de Hebrón Servicio de Oncología Radioterápica Paseo Valle de Hebrón, s/n 08035 Barcelona	Dr. Xavier Maldonado Pijoan López de Sagrado	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal
	Hospital Provincial de Castellón Servicio de Oncología Radioterápica Avda. Dr. Clara 19 12002 Castellón	Dr. Carlos Ferrer Albiach	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal

Protocolo de ensayo clínico
 Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
 Código del ensayo: DART01/05
 Edición n.º: 01
 Fecha: 7 de Febrero 2005

PERSONAL DEL(OS) CENTRO(S) INVESTIGADOR(ES)/

Centro No	Dirección del Centro	Nombre (Nombre, apellido)	Calificación	Posición	Función en el ensayo
	Hospital Virgen de la Arrixaca Servicio de Oncología Radioterápica Ctra de Murcia-Cartagena 30120 El Palmar (Murcia)	Dr. Manuel de las Heras González	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal
	Hospital General de Cataluña Servicio de Oncología Radioterápica C/ Gomera s/n 08190 Sant Cugat del Vallés (Barcelona)	Dr. Miquel Maciá Garau Dr. Victor A. Macias Hernández	MD MD	Jefe de Servicio Médico Adjunto	Co-investigador Investigador Principal
	Hospital Reina Sofía Servicio de Oncología Radioterápica Avda. Menéndez Pidal, s/n 14004 Córdoba	Dr. Amalia Palacios Eito Dra. Amelia Béjar Luque	MD MD	Jefe de Servicio Médico Adjunto	Co-investigador Investigador Principal
	Hospital Ramón y Cajal Servicio de Oncología Radioterápica Ctra. De Colmenar, Km. 9,100 28034 Madrid	Dr. Alfredo Ramos Aguerri Dra. Asunción del Carmen Hervas Morón	MD MD	Jefe de Servicio Médico Adjunto	Co-investigador Investigador Principal
	Hospital Do Meixoeiro Servicio de Oncología Radioterápica C/ Meixoeiro, s/n 36200 Vigo (Pontevedra)	Dra. Mª Luisa Vázquez de la Torre	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal

Protocolo de ensayo clínico
 Fármaco: RTC-3D y D.A.A.
 PosiciónCódigo del ensayo: DART01/05
 Edición n.º: 01
 Fecha: 7 de Febrero 2005

PERSONAL DEL(OS) CENTRO(S) INVESTIGADOR(ES)/

Centro No	Dirección del Centro	Nombre (Nombre, apellido)	Calificación	Posición	Función en el ensayo
	Hospital Universitario Sant Joan de Reus Servicio de Oncología Radioterápica C/ Sant Joan, s/n 43201 Reus	Dr. Ivan Henríquez López	MD	Médico Adjunto	Investigador Principal
	Hospital Clínico Universitario de Valencia Servicio de Oncología Radioterápica Avda. Blasco Ibáñez, 17 46010 Valencia	Dra.Amparo Rosa Algás Algás	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal
	Clínica Plató Fundació Privada Servicio de Oncología Radioterápica C/Plató, 21 08006 Barcelona	Dr. Agustí Pedro Olivé Dra. Carmen Lainez Barquero	MD MD	Jefe de Servicio Médico Adjunto	Investigador Principal Co-investigador
	Centro Radio Oncológico Andaluz, S. A. (CROASA) Servicio de Oncología Radioterápica C/ La Era, 6 29016 Málaga	Dr. Antonio Sacchetti	MD	Director Médico	Investigador Principal
	Hospital Regional Carlos Haya Servicio de Oncología Radioterápica Avda. Carlos Haya s/n 29010 Málaga	Dr. Ismael Herruzo Cabrera	MD	Jefe de Servicio	Investigador Principal