

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

“ENSAYO CLÍNICO FASE II MULTICÉNTRICO, ABIERTO, NO ALEATORIZADO DE DASATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA (LMC-FC) CON CRITERIOS DE RESPUESTA SUBÓPTIMA TARDÍA TRAS TRATAMIENTO CON IMATINIB”

Código de protocolo: DASAPOST

Nº EudraCT: 2012-004259-36

Versión y fecha: Versión 4, 9 de enero de 2013.

Promotor: Fundación Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)



Información confidencial

La información y los datos incluidos en este documento son confidenciales y propiedad del promotor del estudio. No lo revele ni use a menos que tenga la autorización por escrito del promotor. Estas restricciones también aplican a la información considerada como reservada o confidencial facilitada en el futuro en relación a este protocolo. Este material puede ser divulgado y utilizado por los investigadores y equipo colaborador según las necesidades del ensayo clínico.

PÁGINAS DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Promotor: Fundación Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)

Título del ensayo clínico: "Ensayo Clínico Fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado de dasatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC) con criterios de respuesta subóptima tardía tras tratamiento con imatinib"

Código del protocolo: DASAPOST

Nº EudraCT: 2012-004259-36

He leído este protocolo y acepto dirigir y realizar este ensayo clínico de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo así como de conformidad con las Directrices de la ICH sobre Buenas Prácticas Clínicas y con la Declaración de Helsinki.

Dr. Díaz Mediavilla



18-1-13

(Representante del promotor del ensayo clínico)

Firma

Fecha

Dr. Steegmann

(Coordinador del ensayo clínico)

Firma

Fecha

Dr. García-Gutiérrez

(Coordinador del ensayo clínico)

Firma

Fecha

PÁGINAS DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Promotor: Fundación Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)

Título del ensayo clínico: ““Ensayo Clínico Fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado de dasatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC) con criterios de respuesta subóptima tardía tras tratamiento con imatinib””

Código del protocolo: DASAPOST

Nº EudraCT: 2012-004259-36

He leído este protocolo y acepto dirigir y realizar este ensayo clínico de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo así como de conformidad con las Directrices de la ICH sobre Buenas Prácticas Clínicas y con la Declaración de Helsinki.

Investigador Principal:

Nombre

Firma

Fecha

LISTA DE ABREVIATURAS

Término	Definición
AA(s)	Acontecimiento Adverso(s)
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
ALT	Alanina amino transferasa
AMO	Aspirado médula ósea
AST	Aspartato amino transferasa
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
Ca	Calcio
CBC	Recuento Completo de Células
CCyR	Respuesta Citogenética Comepleta
CEIC	Comité Etico de Investigación Clínica
Cr	Creatinina
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTC	Common Terminology Criteria
CVAD	Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Dexametasona
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF	Factor Estimulador de Colonias
ICH	International Conference on Harmonization
IU	Unidades internacionales
IV	Intravenos
LDH	Lactato Dehidrogenasa
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
mg	milligramo
Mg	Magnesio
µM	microMolar
MO	Médula ósea
N	Número (o sujetos en observación)
Na	Sodio
NCI	National Cancer Institute
nM	nanoMolar
OS	Overall Survival
P	Fósforo
P	Progresión
p.o	oral
PB	Peripheral Blood
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Ph+	Positivo para el cromosoma Philadelphia
PLT	Plaquetas
PS	Performance Status
PTK	Proteína Tirosina Kinasa

Término	Definición
q	Cada
QD	Una vez al día
QTc(F)	QT interval corrected (according to Fridericia's formula)
RAG	Recuento absoluto de granulocitos
RAN	Recuento absoluto de neutrofilos
RMC	Respuesta Molecular Completa
RMM	Respuesta Molecular Mayor
RyC	Respuesta citogenética
SNC	Sistema Nervioso Central
SOP	Standard Operating Procedures
βGCH	Gonadotropina Coriónica Humana β

PÁGINAS DE FIRMAS DEL PROTOCOLO	2
PÁGINAS DE FIRMAS DEL PROTOCOLO	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
1 RESUMEN	9
1.1 SOLICITUD	9
1.2 TÍTULO	9
1.3 CÓDIGO DEL PROTOCOLO	9
1.4 VERSIÓN Y FECHA	9
1.5 DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR	9
1.6 IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Y CENTROS	9
1.7 COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE EVALÚAN EL ENSAYO	10
1.8 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR	10
1.9 FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL	10
1.10 OBJETIVO PRINCIPAL	10
1.11 DISEÑO	10
1.12 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO	10
1.13 VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN	10
1.14 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	10
1.15 CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE REALIZACIÓN	11
2 INFORMACIÓN GENERAL	12
2.1 IDENTIFICACIÓN DEL ENSAYO	12
2.2 TIPO DE ENSAYO CLÍNICO	12
2.3 DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR	12
2.4 DATOS RELATIVOS AL COORDINADOR DEL ESTUDIO	12
2.5 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR	12
2.6 DURACIÓN PREVISTA DEL ENSAYO	12
3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	13
3.1 ANTECEDENTES	13
3.2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	13
3.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	13
3.4 JUSTIFICACIÓN DE LA DOSIS DE LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO	14
4 OBJETIVOS DEL ENSAYO.....	15
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	15
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
4.2.1 Tasa de Respuesta Molecular Mayor a 12 meses	15
4.2.2 Tasa de Respuesta Molecular Completa a 6 meses	15
4.2.3 Tasa de respuesta Molecular Completa a 12 meses	15
4.2.4 Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	15
4.2.5 Incidencia de Linfocitosis	16
4.2.6 Seguridad	16
5 DISEÑO DEL ENSAYO.....	16
5.1 DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO	16
5.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO: PROCEDIMIENTOS Y VISITAS	17
5.2.1 Procedimientos del estudio	17
5.2.2 Visitas del estudio	18
5.3 CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN/FINALIZACIÓN PREMATURA DEL ENSAYO	21
5.4 VARIABLES PRINCIPALES Y SECUNDARIAS	21
5.4.1 Variable principal	21
5.4.2 Variables secundarias	22
5.5 TRATAMIENTO	22
5.6 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	23
5.7 PROCEDIMIENTOS PARA CONTABILIZAR LA MEDICACIÓN EN ESTUDIO	23
5.8 DESTRUCCIÓN Y DEVOLUCIÓN DEL FÁRMACO DE ESTUDIO	23
6 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS	23

6.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
6.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
6.3	CRITERIOS DE RETIRADA	24
7	TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO.....	25
7.1	DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO	25
7.2	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	25
7.3	ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS DEL ESTUDIO	25
7.3.1	<i>Modificaciones de dosis</i>	26
7.3.2	<i>Reducción de dosis para toxicidad no hematológica</i>	26
7.3.3	<i>Reducción de dosis para toxicidad hematológica</i>	27
7.4	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	27
7.5	CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	27
7.6	ENVASADO Y ETIQUETADO	27
7.7	MEDICAMENTOS O TRATAMIENTO PERMITIDOS Y NO PERMITIDOS ANTES DE Y/O DURANTE EL ENSAYO	28
7.7.1	<i>Medicamentos o tratamientos permitidos</i>	28
7.7.2	<i>Medicamentos o tratamientos no permitidos</i>	28
7.7.3	<i>Embarazo</i>	29
8	VALORACIÓN DE LA EFICACIA	30
8.1	ESPECIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA	30
8.1.1	<i>Parámetro principal de eficacia</i>	30
8.1.2	<i>Parámetros secundarios de eficacia</i>	30
8.2	MÉTODOS Y CALENDARIO PARA LA EVALUACIÓN, REGISTRO Y ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA	30
9	VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD	30
9.1	ESPECIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE SEGURIDAD	30
9.2	DEFINICIONES	31
9.2.1	<i>Acontecimiento adverso</i>	31
9.2.2	<i>Reacción adversa</i>	31
9.2.3	<i>Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave</i>	31
9.2.4	<i>Reacción adversa inesperada</i>	31
9.2.5	<i>Evaluación de la esperabilidad</i>	31
9.2.6	<i>Valoración de la intensidad</i>	31
9.2.7	<i>Valoración de la causalidad</i>	32
9.3	REGISTRO Y NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	32
9.3.1	<i>Plazos para la notificación expeditiva de sospecha de reacciones adversas graves e inesperadas</i>	34
9.3.2	<i>Medidas adoptadas</i>	34
9.3.3	<i>Desenlace</i>	34
9.3.4	<i>Notificación de embarazo</i>	34
9.4	SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DESPUÉS DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	35
10	PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS.....	36
10.1	DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	36
10.2	DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS QUE SE UTILIZARÁN	36
10.2.1	<i>Población para el análisis</i>	36
10.2.2	<i>Evaluaciones de eficacia</i>	36
10.2.3	<i>Características demográficas y basales</i>	37
10.2.4	<i>Evaluaciones de seguridad</i>	37
10.3	CRITERIOS PARA LA FINALIZACIÓN DEL ENSAYO	37
11	ACCESO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE.....	37
12	CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD	38
12.1	MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO	38
12.2	AUDITORIAS E INSPECCIONES	38
13	ASPECTOS ÉTICOS	38
13.1	BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC)	38
13.2	LEGISLACIÓN/DECLARACIÓN DE HELSINKI/ICH/BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	39
13.3	CONSENTIMIENTO INFORMADO	39

14	MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS	39
14.1	CONFIDENCIALIDAD	39
14.2	ARCHIVO DEL ESTUDIO	40
15	FINANCIACIÓN Y SEGUROS	40
16	CONDICIONES DE PUBLICACIÓN	40
17	CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	40
17.1	DESVIACIONES DEL PROTOCOLO	40
17.2	ENMIENDAS AL PROTOCOLO	41
17.3	ACEPTACIÓN DEL INVESTIGADOR	41
18	ANEXOS.....	42
ANEXO 1.	ESCALA DE VALORACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)	42
ANEXO 2.	ELN CRITERIA	43
ANEXO 3.	ENFERMEDADES Y FÁRMACOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL QTC Y PROVOCAR TORSADE DE POINTES	45
ANEXO 4.	SUSTRATOS, INDUCTORES E INHIBIDORES COMUNES DE CYP3A4	46
ANEXO 5.	TOXICIDAD COMUNES DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI-CTCAE) VERSIÓN 3	50
ANEXO 6.	INSTRUCCIONES PARA PROCESAR Y ENVIAR LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS PARA qPCR	51
ANEXO 7.	CRD	53
19	BIBLIOGRAFÍA.....	54

1 RESUMEN

1.1 SOLICITUD

Se solicita la aprobación de este ensayo clínico, con código DASAPOST y nº EudraCT 2012-004259-36 a los Comités Éticos de Investigación clínica (CEIC) de los centros participantes, a través del CEIC de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

1.2 TÍTULO

“Ensayo Clínico Fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado de dasatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC) con criterios de respuesta subóptima tardía tras tratamiento con imatinib”

1.3 CÓDIGO DEL PROTOCOLO

Código del protocolo: DASAPOST

Nº EudraCT: 2012-004259-36

1.4 VERSIÓN Y FECHA

Versión: Versión 4.

Fecha: 9 de enero de 2013.

1.5 DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR

Nombre: Fundación Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA).

Dirección: Servicio de Hematología, 2ª planta.

Hospital Clínico San Carlos.

C/ Profesor Martín Lagos.

28040 Madrid.

Teléfono: + 34 91 330 33 12.

Fax: +34 91 330 33 11.

Persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo:

Nombre: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla.

Secretario Ejecutivo de Fundación PETHEMA.

1.6 IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Y CENTROS

Investigador coordinador:

Nombre: Dr. Valentín García Gutiérrez

Dirección: Departamento del Hematología

Hospital Universitario Ramón y Cajal

C/ Colmenar Viejo 9

28031 Madrid

Teléfono: 91 336 86 86

Nombre: Dr. Juan Luis Steegmann

Dirección: Departamento del Hematología

Hospital la Princesa

Diego de León, 62

28006 Madrid.

Teléfono: 915202586

Investigadores y centros participantes en el estudio:

El estudio se prevé realizar en 15 centros pertenecientes al Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GE-LMC). El listado de todos los investigadores y centros en los que se va a realizar el ensayo clínico se adjunta en documento aparte.

1.7 COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE EVALÚAN EL ENSAYO

El estudio será evaluado por los CEICs correspondientes a los centros participantes o CEICs regionales, actuando uno de ellos como CEIC de referencia. El CEIC de referencia para dictamen único de aprobación del protocolo será el CEIC del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

1.8 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR

Nombre: Dynamic
Dirección: C/ Azcona 31
28028 Madrid
Teléfono: +34 902 88 41 02.
Fax: +34 902 88 41 03.

1.9 FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL

Fármaco en estudio: Dasatinib (Sprycel®)

Combinación control: No aplica.

Duración del tratamiento: 12 meses

1.10 OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la eficacia de dasatinib en términos de tasa de respuesta molecular mayor a 6 meses en pacientes con LMC-FC que han alcanzado una respuesta citogenética completa sin respuesta molecular mayor tras al menos 18 meses de tratamiento con imatinib 400/600.
- La Respuesta Molecular Mayor a 6 meses (RMM) se define como la proporción de pacientes en RCC, pero sin RMM, que alcanzan una RMM en la evaluación a los 6 meses desde el inicio de dasatinib. Se define una RMM como transcritos BCR-ABL <0,1% por qPCR y según la escala internacional (ver definición en 5.4.1.1)

Cualquier paciente al que no se haya hecho una evaluación molecular a los 6 meses se considerará que no ha alcanzado la respuesta molecular mayor a los 6 meses, es decir, se considerará como no-respondedor en el análisis.

1.11 DISEÑO

Ensayo clínico en fase II nacional, multicéntrico, no aleatorizado y abierto.

1.12 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO

Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC).

1.13 VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

Tasa de Respuesta Molecular Mayor tras 6 meses de tratamiento con dasatinib.

1.14 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

- **Población en estudio:** Varones y mujeres diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC) que no han alcanzado o que han perdido una RMM tras al menos 18 meses de tratamiento con imatinib.
- **Número total de pacientes:** El número estimado de pacientes que se incluirá en el estudio será de 65.

1.15 CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE REALIZACIÓN

Se prevé el siguiente calendario de realización del estudio, una vez obtenida la aprobación del CEIC y de la AEMPS:

- Presentación del estudio a los CEICs: Octubre 2012
- Aprobación del estudio (CEIC de referencia y AEMPS): Enero 2013.
- Periodo de inclusión: Febrero 2013-Enero 2014.
- Periodo de tratamiento/seguimiento: Febrero 2014-Febrero 2015.
- Cierre de la base de datos: Marzo 2015.
- Análisis estadístico: Abril 2015.
- Informe final del estudio: Junio 2015.

2 INFORMACIÓN GENERAL

2.1 IDENTIFICACIÓN DEL ENSAYO

Título: “Ensayo Clínico Fase II multicéntrico, abierto, no aleatorizado de dasatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (LMC-FC) con criterios de respuesta subóptima tardía tras tratamiento con imatinib”

Código protocolo: DASAPOST

Versión: Versión 4, 9 de enero de 2013.

Nº EudraCT: 2012-004259-36.

2.2 TIPO DE ENSAYO CLÍNICO

Ensayo clínico en fase II nacional, multicéntrico, no aleatorizado y abierto.

2.3 DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR

Fundación Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)

Representante del promotor: Dr. Joaquín Díaz Mediavilla.

Servicio de Hematología, 2ª planta

Hospital Clínico San Carlos

c/ Profesor Martín Lagos

28040 Madrid

2.4 DATOS RELATIVOS AL COORDINADOR DEL ESTUDIO

Nombre: **Dr. Valentín García Gutiérrez**

Dirección: Departamento del Hematología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
C./ Colmenar Viejo 9
28031 Madrid.

Teléfono: 91 336 86 86

Nombre: **Dr. Juan Luis Steegmann**

Dirección: Departamento del Hematología
Hospital la Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid.

Teléfono: 915202200

2.5 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR

El estudio será monitorizado por:

Dynamic

C/ Azcona 31

28028 Madrid

2.6 DURACIÓN PREVISTA DEL ENSAYO

Una vez obtenido el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), la conformidad de la dirección del centro y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se prevé un periodo de inclusión de pacientes en el ensayo clínico de 12 meses y 12 meses de tratamiento. La duración total del ensayo clínico una vez se hayan obtenido todas las aprobaciones pertinentes será de aproximadamente 30 meses.

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.1 ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad maligna clonal originada en la célula stem por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. La translocación causa la formación de un gen híbrido nuevo (bcr-abl) que codifica para una proteína citoplasmática, bien en su forma típica (p201) o atípica (p190), la cual por autofosforilación activa un número de vías de señalización implicadas en la proliferación celular, maduración, apoptosis y adhesión, que lleva a la transformación maligna de la célula. El curso de la enfermedad sin tratamiento incluye una fase crónica (FC), seguida de una fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB), donde el proceso leucémico adquiere las características de una leucemia aguda. Las fases aceleradas y blástica normalmente duran algunos meses y acaban con la muerte del paciente.

Según los criterios de la European Leukemia Net¹, el manejo óptimo de los pacientes tras el fallo a imatinib es el cambio a un inhibidor de segunda generación, bien dasatinib o nilotinib, siendo el trasplante alogénico reservado para casos cuidadosamente seleccionados o para pacientes que no responden a inhibidores de segunda generación.

La mejor estrategia para los pacientes en respuesta subóptima aún no está definida, sobre todo por la falta de estudios en estos pacientes. Las recomendaciones de la ELN incluyen cualquier estrategia, bien sea monitorización estrecha del paciente, escalada de la dosis de imatinib o cambio a un inhibidor de segunda generación. El pronóstico de los pacientes en respuesta subóptima tras imatinib es muy heterogéneo². Aunque es cierto que en la última actualización del IRIS con un seguimiento de 8 años, hay una ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con respuesta molecular mayor comparados con los que no la alcanzaron, no se han visto diferencias en cuanto a supervivencia global. El concepto de "respuesta subóptima" es muy heterogéneo ya que incluye los criterios de respuesta dinámica según el tipo de respuesta citogenética o molecular que el paciente alcance durante su evolución². En este sentido, los pacientes con criterios de respuesta subóptima precoz (criterios citogenéticos en los primeros 12 meses) parecen tener una peor evolución que aquellos con criterios de respuesta subóptima tardía (en respuesta citogenética completa y ausencia de respuesta molecular mayor tras 18 meses de tratamiento³. Aunque cambiar de inhibidor es una de las estrategias propuestas por la ELN, no hay datos de estudios prospectivos con un número significativo de pacientes en los que se haya realizado un cambio a un inhibidor de segunda generación. Todos los estudios hechos en este sentido incluyen pacientes con todos los criterios de respuesta subóptima, lo que dificulta sacar conclusiones.

Dasatinib, como el resto de los inhibidores de tirosina kinasa, no es selectivo de BCR-ABL⁴. Aunque la inhibición de otras kinasas se ha correlacionado con efectos adversos, también se ha descrito un efecto beneficioso por la inhibición de otras kinasas como SRC.

Recientemente se ha notificado la relación de dasatinib con el desarrollo de linfocitosis clonal, específicamente de linfocitos grandes granulares de fenotipo T o NK⁵. La aparición de esta linfocitosis clonal se ha relacionado con mayores efectos inmunes, tales como colitis, fiebre o derrame pleural. No obstante, algunos autores también han postulado un probable efecto antileucémico de esta proliferación linfocitaria, lo que podría considerarse un factor de buen pronóstico.

3.2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Recientemente se ha comunicado una población de pacientes con criterios de respuesta subóptima tardía tratados con nilotinib y que alcanzaron respuesta molecular mayor en un 90% de casos⁶.

En la literatura no se ha notificado el porcentaje de pacientes que cumplen criterios de respuesta subóptima tardía y posteriormente alcanzan respuesta molecular mayor.

Se necesita explorar el tratamiento con dasatinib en aquellos pacientes con LMC-FC que han alcanzado respuesta citogenética completa con imatinib 400/600, pero que no han alcanzado respuesta molecular mayor tras 18 meses o más de tratamiento.

Nuestra hipótesis es que los pacientes con criterios de respuesta subóptima molecular que se cambian a dasatinib obtendrán una respuesta óptima en términos de respuesta molecular mayor y respuesta molecular completa evaluadas a los 6 y 12 meses tras el inicio de dasatinib.

3.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dasatinib ha demostrado conseguir una alta tasa de respuesta con un beneficio clínico a largo plazo en los pacientes que no responden a imatinib. Aunque se ha establecido la eficacia tanto en segunda como en primera línea de LMC-FC, hay también toxicidades clínicamente relevantes, especialmente

mielosupresión y retención de líquidos. No obstante, tras 12 meses de tratamiento, en 1ª línea sólo el 5% de los pacientes suspendieron dasatinib por la toxicidad relacionada con el fármaco, y del 10-15% en la indicación de segunda línea⁷.

Mientras que la RCC es un objetivo de tratamiento bien establecido y que se asocia con mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global en LMC-FC, la RMM, que es un nivel de respuesta más profunda que la RCC, ha mostrado añadir beneficio frente a la pérdida de respuesta y progresión de la enfermedad. Los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes con LMC-FC tratados con imatinib muestran que el alcanzar una RMM proporciona mejoría estadísticamente significativa en supervivencia libre de eventos respecto a la RCC sin RMM^{8,9,10}.

En conclusión, en pacientes con LMC-FC, los beneficios de alcanzar una respuesta molecular mayor en términos de impacto en la supervivencia a largo plazo, o de no alcanzarla o perderla tras 18 meses de tratamiento con imatinib, superan los riesgos de las toxicidades manejables.

3.4 JUSTIFICACIÓN DE LA DOSIS DE LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO

El fármaco en estudio se usa en las dosis usadas en ficha técnica.

4 OBJETIVOS DEL ENSAYO

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la eficacia de dasatinib en términos de tasa de respuesta molecular mayor a 6 meses en pacientes con LMC-FC que han alcanzado una respuesta citogenética completa sin respuesta molecular mayor tras al menos 18 meses de tratamiento con imatinib 400/600.
- La Respuesta Molecular Mayor a 6 meses (RMM) se define como la proporción de pacientes en RCC, pero sin RMM, que alcanzan una RMM en la evaluación a los 6 meses desde el inicio de dasatinib. Se define una RMM como transcritos BCR-ABL <0,1% por qPCR y según la escala internacional (ver definición en 5.4.1.1)

Cualquier paciente al que no se haya hecho una evaluación molecular a los 6 meses se considerará que no ha alcanzado la respuesta molecular mayor a los 6 meses, es decir, se considerará como no-respondedor en el análisis.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios del estudio se detallan a continuación:

4.2.1 TASA DE RESPUESTA MOLECULAR MAYOR A 12 MESES

La Respuesta Molecular Mayor a 12 meses (RMM) se define como la proporción de pacientes en RCC, pero sin RMM, que alcanzan una RMM en la evaluación a los 12 meses desde el inicio de dasatinib.

Cualquier paciente al que no se haya hecho una evaluación molecular a los 12 meses se considerará que no ha alcanzado la respuesta molecular mayor a los 12 meses, es decir, se considerará como no-respondedor en el análisis.

4.2.2 TASA DE RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA A 6 MESES

La Respuesta Molecular Completa a 6 meses (RMC) se define como la proporción de pacientes en RCC, pero sin RMC, que alcanzan una RMC en la evaluación a los 6 meses desde el inicio de dasatinib.

Se define una Respuesta Molecular Completa como una disminución de $\geq 4,5$ log de los transcritos BCR-ABL o como un ratio ≤ 0.00316 % según la escala internacional (ver definición en sección 5.4.1.2).

Cualquier paciente al que no se haya hecho una evaluación molecular a los 6 meses se considerará que no ha alcanzado la respuesta molecular completa a los 6 meses, es decir, se considerará como no-respondedor en el análisis.

4.2.3 TASA DE RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA A 12 MESES

La Respuesta Molecular Completa a 12 meses (RMC) se define como la proporción de pacientes en RCC, pero sin RMC, que alcanzan una RMC en la evaluación a los 12 meses desde el inicio de dasatinib.

Cualquier paciente al que no se haya hecho una evaluación molecular a los 12 meses se considerará que no ha alcanzado la respuesta molecular completa a los 12 meses, es decir, se considerará como no-respondedor en el análisis.

4.2.4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

La supervivencia libre de progresión (SLP) se define como el tiempo desde el comienzo del tratamiento del estudio (dasatinib) hasta la fecha más temprana de cualquiera de los siguientes acontecimientos.

- Se cumplen los criterios de LMC en fase acelerada o crisis blástica
- Pérdida de CCyR o de PCyR
- Pérdida confirmada de MMR
- Pérdida de CHR
- Recuento de leucocitos creciente
- Muerte por cualquier causa durante el tratamiento

Si no se produce ninguno de los acontecimientos anteriores, la SLP se censurará en la fecha de la última evaluación hematológica, citogenética o molecular.

4.2.5 INCIDENCIA DE LINFOCITOSIS

La incidencia de linfocitosis se define como el porcentaje de pacientes con linfocitos $>3,6 \times 10^9/l$ 28 días después del inicio del tratamiento con dasatinib. Esta linfocitosis se evaluará mediante cuantificación de linfocitos NK y T-citotóxicos usando técnicas de inmunofenotipaje y reordenamiento TCR.

4.2.6 SEGURIDAD

La seguridad se evaluará por la incidencia de acontecimientos adversos graves y no graves, muertes, valores de laboratorio (incluidos de hematología y bioquímica clínica) y los resultados del electrocardiograma. Se presentarán tablas resumen.

El análisis de seguridad se hará sobre el conjunto de "Todos los pacientes tratados" e incluirá todos los acontecimientos adversos desde el Día 1 hasta el Día 30 tras el último día de tratamiento en el estudio. Si a los pacientes se les interrumpe temporalmente la medicación en estudio, se asumirá que aún están en el estudio.

Las definiciones de respuesta y progresión se definen en la Sección 5.

5 DISEÑO DEL ENSAYO

5.1 DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO

Ensayo clínico en fase II nacional, multicéntrico, no aleatorizado y abierto diseñado para evaluar la eficacia de dasatinib en términos de tasa de respuesta molecular mayor a 6 meses en pacientes con LMC-FC que han alcanzado una respuesta citogenética completa sin respuesta molecular mayor tras al menos 18 meses de tratamiento con Imatinib 400/600.

Los pacientes que reúnen los criterios necesarios para entrar recibirán tratamiento con dasatinib 100 mg QD.

En el momento de la entrada en el estudio, los pacientes deben tener un recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y todas las toxicidades previas no-hematológicas con imatinib 400/600 (excepto náuseas y vómitos) deben haber disminuido a G1 o a nivel basal.

Todos los pacientes incluidos recibirán dasatinib 100 mg QD vía oral durante un año o, si ocurre antes, hasta que haya recidiva, o intolerancia, o retirada del consentimiento. Se realizarán estudios de BCR-ABL a la entrada (Visita de selección), mes 3, mes 6 y mes 12 (en un laboratorio centralizado) e inmunofenotipaje y estudios de linfocitosis clonal a la entrada en el estudio (Día 1) y a los 3 y 6 meses.

Los pacientes serán tratados durante un año, o si se produce antes, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable/inaceptable, o hasta que el paciente retire el consentimiento o hasta que se suspenda el estudio.

El estudio continuará abierto hasta que todos los pacientes tengan un año de seguimiento o hayan salido del estudio por muerte, retirada de consentimiento o pérdida de seguimiento, lo que ocurra antes.

Este ensayo no contempla la existencia de un grupo control. El disponer de un grupo control en un ensayo aleatorizado sería el diseño ideal. Sin embargo, experiencias previas internacionales han demostrado que ha resultado imposible, incluso en ensayos multinacionales, el incluir un número suficiente de pacientes para conducir un ensayo aleatorizado con la suficiente fuerza estadística si se incluye sólo pacientes con criterios de respuesta subóptima tardía.

Por tanto, a efectos prácticos de recoger la muestra suficiente teniendo en cuenta la incidencia de pacientes con criterios de respuesta subóptima tardía, se plantea el ensayo como diseño de brazo único como posibilidad de viabilidad del proyecto.

Desde el punto de vista científico, el estudio se plantea con un diseño de Fase II y las conclusiones obtenidas servirán para aportar información a la comunidad científica en el manejo de los pacientes, pero no supondrán un cambio en la indicación del fármaco.

5.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO: PROCEDIMIENTOS Y VISITAS

5.2.1 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los procedimientos que se van a llevar a cabo a lo largo del ensayo clínico se detallan a continuación:

Debe obtenerse el consentimiento informado antes de cualquier procedimiento exigido por el estudio que no se hubiera realizado como parte de la asistencia normal al paciente. Las actividades previas al estudio deben realizarse en el plazo de 2 semanas antes de la entrada a la fase de tratamiento, excepto el hemograma completo pretratamiento y la prueba de embarazo en mujeres fértiles, que deben realizarse en el plazo de 72 horas antes del comienzo del tratamiento del estudio. La frecuencia mínima de evaluaciones se especifica en la Tabla 1. Cualquier otro estudio adicional debe realizarse si está clínicamente indicado.

Las pruebas de Final de Tratamiento deben completarse dentro de los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco. Se seguirá a todos los pacientes durante un mínimo de 30 tras la última dosis del fármaco, independientemente de que existan toxicidades relacionadas.

5.2.1.1 Procedimientos de Seguridad

Se registrará la historia clínica completa durante el screening. Durante dicha selección, se registrarán los signos y síntomas presentes en el plazo de 2 semanas antes del inicio del tratamiento del estudio (independientemente de la relación con la enfermedad). La evaluación de los acontecimientos adversos, los acontecimientos adversos graves y la recogida de medicamentos concomitantes tendrá lugar de forma continua durante todo el estudio.

Se realizará una exploración física (incluido estado funcional y evaluación del tamaño del bazo y el hígado) y constantes vitales (peso, talla, frecuencia cardíaca y tensión arterial) las semanas 2, 4, mes 2 y mes 3, mes 6 y mes 12 o hasta progresión de la enfermedad, y en la visita de Final de Estudio.

Se realizará un ECG de 12 derivaciones para determinar el QTc/f basal en el plazo de 2 semanas antes de la entrada en el estudio y en el mes 3.

Se realizará una placa de Tórax basal en el plazo de 2 semanas antes de la entrada en el estudio y en el mes 3.

Se realizará cualquier evaluación o procedimiento adicional clínicamente indicado; los datos de estas evaluaciones deben registrarse en el CRDe si estos datos respaldan el diagnóstico, la duración o la intensidad de los acontecimientos adversos o el diagnóstico de progresión.

5.2.1.2 Hematología

Se realizará un hemograma con fórmula en el plazo de 72 horas antes del comienzo del tratamiento del estudio, las semanas 2 y 4, mes 2, el mes 3, mes 6 y mes 12 o hasta progresión de la enfermedad, y si hay seguimiento por toxicidad.

5.2.1.3 Bioquímica Sérica

Se obtendrán BUN, creatinina, ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, amilasa, lipasa, LDH, Na, K, Mg, P, Ca sérico total o ionizado y ácido úrico durante la selección y las semanas 2 y 4, mes 2, mes 3, mes 6 y mes 12 o hasta progresión de la enfermedad, y si hay seguimiento por toxicidad.

5.2.1.4 Test de Embarazo

En mujeres potencialmente fértiles, debe realizarse una prueba de embarazo en suero u orina (sensibilidad mínima de 25 UI/l o unidades equivalentes de β -HCG) en el plazo de 72 horas antes del comienzo del tratamiento del estudio (hacer el día 1 si el valor de la selección es de hace > 72 horas), Posteriormente, se realizará en cada visita de seguimiento.

5.2.1.5 Evaluación de linfocitosis

Se realizará en día 1, en mes 3 y mes 6. En las visitas de tratamiento los pacientes han de tomar la medicación en el centro, dado que la evaluación se realizará antes y una hora después de la ingesta.

5.2.1.6 Evaluaciones de eficacia

Se realizará un estudio citogenético convencional sólo si hay sospecha de pérdida de RCyC. Se realizará un análisis molecular por (qPCR) en la visita de selección, mes 3, mes 6 y mes 12.

5.2.1.7 Procedimientos de Fin de Estudio

Los procedimientos de final del tratamiento que se indican en la tabla 5.1 deben realizarse en el plazo de 30 días después de la última dosis de fármaco del estudio. Todos los pacientes serán seguidos

durante un mínimo de 30 días después de la última dosis de tratamiento, si no hay toxicidad por el fármaco en estudio.

5.2.2 VISITAS DEL ESTUDIO

Los pacientes serán evaluados en visitas a lo largo de tres periodos: periodo de selección, tratamiento y seguimiento.

El **periodo de selección** tiene lugar los 14 días previos a la vista basal (días -14 a -1), se incluye la visita de selección en la que los potenciales pacientes firmarán el consentimiento informado antes de someterse a cualquier tipo de procedimiento. Así al paciente incluido en el estudio se le asignará un código numérico para su identificación. Los pacientes elegibles para ser incluidos en el estudio, iniciarán el **periodo de tratamiento**, que comenzará el día 1. Por último, el **periodo de seguimiento**, en el que, 30 días después de recibir la última dosis del tratamiento del estudio, se realizará la visita de seguridad.

A continuación se describen las visitas previstas en cada uno de los periodos que forman parte del estudio y las variables a recoger en cada una de ellas.

5.2.2.1 *Visita del periodo de selección*

En el periodo de selección, se procederá con la visita de selección que se llevará a cabo los 14 días previos a la visita basal o inicio de tratamiento. En esta visita de selección se realizarán los siguientes procedimientos:

- Obtención del consentimiento informado.
- Asignación de un número e inclusión en el estudio.
- Evaluación de los criterios de selección (inclusión/exclusión).
- Revisión de la historia clínica: datos demográficos y condiciones basales (enfermedades y tratamientos concomitantes).
- Exploración física
- Constantes vitales
- Evaluación de signos y síntomas
- Test de embarazo (si es mujer con capacidad de gestación).
- Estadio de la enfermedad.
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
- Radiografía posteroanterior y lateral del tórax.
- Registro del estado funcional ECOG (Anexo 1).
- Extracción de muestra de sangre para: análisis molecular (qPCR), bioquímica sérica y hemograma completo con recuento diferencial.

5.2.2.2 *Visitas durante el periodo de tratamiento*

5.2.2.2.1 *Visita Día 1*

Una vez realizada la visita de selección y comprobados los criterios se llevará a cabo la visita 1 en la que se dispensará la medicación.

- Evaluación de los criterios de selección (inclusión/exclusión).
- Evaluación de linfocitosis.
- Dispensación del tratamiento de estudio.

5.2.2.2.2 *Visitas de tratamiento*

Se realizarán la semana 2 ± 3 días, 4 ± 3 días, mes 2 ± 14 días, mes 3 ± 14 días, mes 6 ± 14 días y mes 12 ± 14 días. Se realizan los siguientes procedimientos:

- Exploración física
- Constantes vitales
- Prueba de embarazo
- Electrocardiograma (ECG) (sólo en mes 3)

- Placa de Tórax (sólo en mes 3)
- Bioquímica sérica
- Hemograma completo con recuento diferencial
- Evaluación de linfocitosis (sólo en el mes 3 y 6). Incluye inmunofenotipaje y reordenamiento TCR.
- Estudio citogenético (sólo si sospecha de pérdida de RCC)
- Análisis Molecular (qPCR) (sólo en el mes 3, 6 y mes 12)
- Dispensación del fármaco (se podrá realizar una dispensación adicional en el mes 9 a criterio del investigador)
- Registro de acontecimientos adversos

5.2.2.3 Visitas durante el periodo de seguimiento

5.2.2.3.1 Vista de seguridad

Siempre que sea posible, la visita de seguridad se realizará 30 días después de la visita fin de tratamiento, a excepción de los pacientes que hubieran retirado el consentimiento informado, de los cuales no se recogerán más datos desde la retirada del consentimiento y serán seguidos según la práctica clínica habitual de sus médicos). En esta visita se recopilará la siguiente información:

- Exploración física
- Constantes vitales
- Documentación del estado de supervivencia.
- Registro de medicación concomitante.
- Registro de AA.

Tabla 1. Procedimientos de estudio.

Visita	Selección	1	2	3	4	5	6	7	Seguridad
Fecha	Días -14 a -1	Día 1	Semana 2 ±3 días	Semana 4 ±3 días	Mes 2 ± 14 días	Mes 3 ± 14 días	Mes 6 ± 14 días	Mes 12 ± 14 días	30 días tras tto
Procedimientos									
Evaluaciones de elegibilidad									
Consentimiento informado	X								
Criterios de selección	X								
Historia Clínica	X								
Evaluaciones de seguridad									
Exploración física†	X		X	X	X	X	X	X	X
Constantes vitales	X		X	X	X	X	X	X	X
Medicación concomitante	Continua								
Evaluación de acontecimientos adversos	Continua								
Prueba de embarazo‡	X		X	X	X	X	X	X	
Electrocardiograma (ECG)¥	X					X			
Placa de Tórax¥	X					X			
Bioquímica sérica*§	X		X	X	X	X	X	X	
Hemograma completo con recuento diferencial§	X		X	X	X	X	X	X	
Evaluación de linfocitosisδ		X				X	X		
Evaluaciones de eficacia									
Estudio citogenético convencional (aspirado de médula ósea)	Sólo si sospecha de pérdida de RCC								
Análisis molecular (qPCR)	X					X	X	X	
Suministro del fármaco									
Dispensación del fármaco		X	X	X	X	X	X		

†Incluye peso, performance status, tamaño de hígado y bazo; ‡ Realizar el día 1 si se había hecho >72 horas; ¥ Después de 3 meses, sólo si clínicamente indicado; * BUN, creatinina, ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, amilasa, lipasa, LDH, Na, K, Mg, P, Ca sérico total o ionizado y ácido úrico; §Realizar el día 1 si se había hecho > 72 horas, δ Realizar antes de la ingesta de dasatinib y 1 hora después de la administración.

5.3 CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN/FINALIZACIÓN PREMATURA DEL ENSAYO

Este estudio puede ser interrumpido prematuramente, siempre ajustándose a las condiciones establecidas en el R.D. 223/2004, si en opinión del promotor existe una causa razonable suficiente. El investigador recibirá una notificación por escrito en que la parte cesante documenta el motivo de la suspensión del estudio.

Las circunstancias que justifican la suspensión del estudio incluyen, pero no se limitan a:

- Determinación de riesgos imprevistos, considerables o inaceptables para los pacientes.
- Imposibilidad de inscribir a un número aceptable de pacientes.
- Insuficiente cumplimiento de los requisitos del protocolo.
- Planes de modificación, suspensión o discontinuidad del desarrollo del fármaco del estudio.
- Razones administrativas que el promotor no pudiera solventar con las autoridades sanitarias competentes.

Los pacientes podrían discontinuar el tratamiento en estudio por cualquiera de los siguientes motivos:

- Acontecimiento(s) adverso(s).
- Pérdida de seguimiento.
- Por decisión del médico.
- Embarazo.
- Desviaciones del protocolo.
- Problemas técnicos.
- Decisión del paciente.

En el caso en el que el paciente discontinúe el tratamiento del estudio (discontinuación o interrupción permanente de la medicación del ensayo clínico), el investigador o persona designada, se asegurará del cumplimiento de los procedimientos descritos en la visita fin de tratamiento.

5.4 VARIABLES PRINCIPALES Y SECUNDARIAS

5.4.1 VARIABLE PRINCIPAL

Se evaluará la eficacia mediante estudios de sangre periférica, citogenética en médula ósea y qPCR. Ver el esquema de evaluaciones en la Tabla 1. En el Anexo 6 se dan instrucciones detalladas para el procesamiento y envío de muestras de sangre para estudio qPCR. Las definiciones de respuesta/progresión dadas a continuación deben usarse cuando se determine la respuesta/progresión individual de un paciente y para tomar decisiones clínicas.

5.4.1.1 Definición de Respuesta Molecular Mayor (RMM)

Una RMM se define como transcritos BCR-ABL mediante qPCR <0,1% según la escala internacional estandarizada (IS).

5.4.2 VARIABLES SECUNDARIAS

5.4.2.1 Definición de Respuesta Molecular Completa (RMC)

Una RMC se define como una reducción de transcritos BCR-ABL $\geq 4,5$ log-o un ratio de $\leq 0,00316\%$ en la Escala Internacional (IS).

5.4.2.2 Definición de progresión

Cualquiera de los siguientes acontecimientos que se produzca mientras un sujeto esté de forma continua en tratamiento del estudio definiría progresión y exigiría la retirada del sujeto del tratamiento.

La fecha de progresión se definirá y documentará como la fecha en la que se cumpla por primera vez cualquiera de los siguientes criterios.

Tabla 2. Tipos de progresión

Tipo de progresión	Definición	
Progresión citogenética	Pérdida de RCC	Detección de al menos una metaphase Ph+ en células de médula ósea
Progresión hematológica	Incremento de Leucocitos	Duplicación de leucocitos a $>20.0 \times 10^9/L$
	Pérdida de RHC	Definida como cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Recuento de leucocitos que se eleva a $> 20,0 \times 10^9/l$ ($> 20.000/mm^3$) • Recuento de plaquetas que se eleva a $> 600 \times 10^9/l$ ($> 600.000/mm^3$) • Aparición de enfermedad extramedular no presente en el momento basal, incluida hepatoesplenomegalia por palpación u otra afectación extramedular demostrada por biopsia • Aparición de $> 5\%$ mielocitos + metamielocitos en la sangre periférica • Aparición de blastos o promielocitos en la sangre periférica.

5.4.2.3 Subpoblaciones T, B y NK

- Se obtendrá una muestra de sangre periférica para evaluar los valores absolutos y relativos de subpoblaciones T, B y NK en todos los pacientes (ver Tabla 5.1). Se analizará la muestra por inmunofluorescencia directa e inmunofenotipo con citometría de flujo.

5.4.2.4 Cuantificación de células

- En todos los pacientes se realizará una cuantificación de células NK, T-citotóxicos, subpoblaciones LGL, fenotipo NK, Tregs y células T foliculares, así como evaluación de activación de células T y maduración de células B.

5.4.2.5 Clonalidad por PCR

- En pacientes con linfocitosis LGL o subpoblaciones monoclonales, se realizará un estudio de clonalidad por PCR.

5.4.2.6 Seguridad

Se determinará el perfil de seguridad a partir del registro, evaluación y seguimiento de los AA. La recogida incluirá la descripción, máxima severidad alcanzada, resolución, posible relación causal con el fármaco del estudio y gravedad. La descripción del perfil tóxico se hará por paciente, máximo grado presentado en cualquier ciclo, y por ciclo, número de veces totales que una toxicidad apareció en toda la población del estudio (apartado 9). Se registrarán los AA a lo largo de todo el ensayo clínico y hasta 30 días después de la última dosis administrada.

5.5 TRATAMIENTO

De acuerdo a la ficha técnica del producto, dasatinib no requiere condiciones especiales de conservación.

La información en relación a contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos, aparecen especificadas en las fichas técnicas correspondientes al medicamento en investigación (dasatinib).

5.6 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se evaluará el cumplimiento del tratamiento en todos los pacientes tratados. Se proporcionará a los pacientes un diario de medicación en el que pueden registrar las dosis de la medicación del estudio y se les dará instrucciones para que lleven dicho diario y las cajas de medicación a la consulta. Se registrará en el CRD cualquier dosis administrada, perdida u omitida.

5.7 PROCEDIMIENTOS PARA CONTABILIZAR LA MEDICACIÓN EN ESTUDIO

La contabilidad de la medicación del tratamiento la realizará el centro participante, recogiendo la información sobre la administración de los fármacos del estudio a los pacientes en los formularios de dispensación de la medicación. Estos formularios contendrán la siguiente información:

- Identificación del paciente.
- Nombre del medicamento.
- Número de lote.
- Fecha de caducidad.
- Fecha de dispensación.
- Cantidad de fármaco dispensada.
- Fecha de devolución.
- Cantidad de fármaco devuelta.

Estos formularios serán revisados por parte del monitor del estudio.

5.8 DESTRUCCIÓN Y DEVOLUCIÓN DEL FÁRMACO DE ESTUDIO

Tras la finalización del estudio, toda la medicación no usada o parcialmente usada debe ser destruida en cada centro por los medios habituales, debiéndose poder acreditar la certificación correspondiente de dicha destrucción.

6 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

Está previsto incluir un total de 65 pacientes procedentes 15 centros españoles pertenecientes a GE-LMC.

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes que vayan a participar en el ensayo clínico deben cumplir cada uno de los criterios descritos a continuación:

- Pacientes adultos de ≥ 18 años
- Diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Ph+ en primera Fase Crónica
- Tratados con Imatinib 400 mg al día ó 600 mg al día durante al menos 18 meses. Se requiere un periodo de lavado de 7 días para el tratamiento previo con imatinib antes de iniciar el tratamiento con dasatinib
- Pacientes que cumplan criterios de respuesta subóptima tardía (RCyC sin RMM) o que hayan perdido la respuesta molecular mayor tras al menos 18 meses de tratamiento con imatinib
- Capacidad para entender y firmar voluntariamente el consentimiento informado del paciente o su representante legal en caso necesario
- Las mujeres con capacidad fértil deben usar un método adecuado de contracepción para evitar el embarazo y deben tener un test de embarazo negativo, con un máximo de 72 horas antes de comenzar el tratamiento del estudio. Asimismo, los varones sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento
- Las mujeres no deben estar en periodo de lactancia materna

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que vayan a participar en el ensayo clínico no deben cumplir ninguno de los criterios expuestos a continuación:

- Pacientes tratados con Imatinib a una dosis diferente a 400/600 mg al día
- Pacientes tratados con otro inhibidor de tirosina kinasa distinto a imatinib
- Pérdida de respuesta citogenética en el momento de la entrada en el estudio
- ECOG \geq 3
- Reserva medular inadecuada: RAN $< 1.500/\text{mm}^3$ y/o Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
- Función hepática inadecuada (Alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) $> 2,5$ X límite superior de la normalidad (LSN)). Bilirrubina Total $> 1,5$ X LSN (excepto si diagnóstico previo de síndrome de Gilbert)
- Función renal inadecuada (Cr_s > 3 UNL o ClCr < 45 ml/min)
- Pacientes en tratamiento concomitante con otros fármacos en investigación o tratamientos anti-cancer o fármacos de categoría I de riesgo de producir Torsades de Pointes (Anexo 3)
- Pacientes con enfermedades concurrentes no controladas:
 - Derrame pleural conocido en el momento basal
 - Historia previa conocida de hipertensión pulmonar arterial
 - Enfermedad o cirugía gastrointestinal clínicamente significativa que pudiera comprometer la absorción del fármaco del estudio (ej., náuseas no controladas o síndrome de malabsorción)
 - Alteración conocida de la coagulación o función plaquetaria clínicamente significativa (no relacionadas con trombopenia), ej, enfermedad de von Willebrand
 - Otra enfermedad activa maligna que requiera intervención concomitante
 - Enfermedad cardiovascular no controlada o significativa, incluyendo cualquiera de lo siguiente:
 - Infarto de Miocardio dentro de los últimos 6 meses antes de la entrada en el estudio
 - Angina no controlada o Insuficiencia Cardíaca Congestiva dentro de los 3 meses previos a la entrada en el estudio
 - Fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) $< 40\%$
 - Anomalía significativa de la conducción cardíaca, incluyendo historia de arritmia ventricular clínicamente relevante (como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o Torsades de Pointes), historia de bloqueo cardíaco de tercer grado o diagnóstico de síndrome QT congénito, y/o intervalo QTc/f prolongado > 450 mseg respecto al ECG basal
- Pacientes con infecciones activas o no controladas o con enfermedades médicas graves que no permitieran manejar al paciente de acuerdo con el protocolo
- Pacientes que no desean dar su consentimiento informado por escrito a la entrada en el estudio

6.3 CRITERIOS DE RETIRADA

Todos los pacientes participantes en el ensayo tienen derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin tener que justificar esta decisión y sin que ello le suponga detrimento alguno en su tratamiento y/o seguimiento clínico.

El investigador también tiene derecho a retirar a los pacientes del estudio a su juicio y criterio en el caso de que aparezca alguna enfermedad concomitante, condición médica o AA que en su opinión hagan médicamente recomendable el abandono del paciente del estudio.

Los pacientes DEBEN suspender el fármaco en estudio por cualquiera de las razones siguientes:

- Retirada del consentimiento informado (decisión del paciente de retirarse del estudio, por la razón que fuere)

- Todo acontecimiento adverso clínico (AA), anomalía de laboratorio, condición clínica o enfermedad intercurrente que, en opinión del investigador, indique que la continuación de la participación en el estudio no es lo mejor para el paciente
- Embarazo
- Cancelación del estudio por PETHEMA/GE-LMC
- Valor de QTc/f > 530 ms
- Progresión de la enfermedad
- Sujeto candidatos y dispuesto a someterse a trasplante de células madre

Todos los pacientes que abandonen el estudio deben cumplir los procedimientos de seguimiento especificados por el protocolo como se indica en la sección 5. Si un sujeto se retira antes de completar el estudio, deberá registrarse en la página pertinente del cuaderno de recogida de datos (CRD) la razón de la retirada.

7 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

7.1 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO

Un fármaco en estudio, también conocido como medicamento en investigación, se define como una forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se está estudiando o utilizando como referencia en un estudio clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización pero que se utilizan o ensamblan (formulación o acondicionamiento) de un modo distinto al autorizado, o que se utilizan en una indicación no aprobada o cuando se emplean para obtener información adicional sobre la forma autorizada.

El producto en investigación debe conservarse en un área segura de acuerdo con las normas locales. Es responsabilidad del investigador asegurar que el producto en investigación sólo se dispensa a los pacientes del estudio. El producto en investigación debe dispensarse sólo por el personal autorizado de acuerdo con las normas locales en los centros de estudio oficiales.

El fármaco en investigación dasatinib será proporcionado sin coste alguno, en nombre del promotor, por Bristol-Myers Squibb S.A. en dos formulaciones: comprimido recubierto con película de 50 mg, biconvexo, oval, de color blanco a blanquecino con "50" grabado en una cara y "528" en la otra, y comprimido recubierto con película de 20 mg, redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo con "BMS" "BM grabado en una cara y "527" en la otra.

Debe tenerse en cuenta que en los días en los que se realice la evaluación de la linfocitosis, se requerirá que el paciente se tome la medicación en el centro, ya que esta valoración se realiza a la ingesta y una hora tras la misma.

Los pacientes recibirán el tratamiento hasta la recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable, si a juicio del investigador beneficia al paciente dejar el tratamiento, si el paciente retira su consentimiento o por las razones de la Sección 6.3

7.2 ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Se administrará dasatinib por vía oral a una dosis de 100 mg QD. El fármaco debe tomarse una vez al día, con un intervalo de 24 horas.

Si se produce el vómito dentro de los 30 minutos tras la ingesta del fármaco, se puede volver a tomar otra dosis. Si se olvida una toma más de 12 horas, se debe omitir esta dosis. Si el tratamiento se interrumpe por toxicidad o por cualquier otra razón, estas dosis no se compensarán. La ingesta de zumo de pomelo o granada están prohibidos durante el estudio debido a que la inhibición que producen sobre el citocromo P450 puede incrementar la exposición a dasatinib.

7.3 ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS DEL ESTUDIO

Aunque el riesgo de exposición dérmica es mínimo, se recomienda que el fármaco en investigación sea manipulado únicamente por el paciente. De forma especial, los niños, las mujeres embarazadas o durante la lactancia, no deben manipular el fármaco del estudio. Si los cuidadores deben manipular o entrar en contacto con el fármaco se recomienda que lleven guantes.

El fármaco debe guardarse en un área segura, entre 15°C y 25°C.

Se debe instruir a los pacientes para devuelvan la medicación no usada. El investigador debe vigilar que el paciente cumpla con el tratamiento y que el número de comprimidos dispensados cuadre con

los comprimidos tomados y devueltos. En caso de discrepancia, se debe instruir al paciente de nuevo sobre cómo tomar el tratamiento. Si la desviación persiste, el investigador debe considerar discontinuar al paciente por mal cumplimiento.

El investigador debe asegurarse de que el fármaco en investigación se guarda con las condiciones ambientales adecuadas (temperatura, luz, humedad) y según la normativa local.

7.3.1 MODIFICACIONES DE DOSIS

Se monitorizará a los pacientes de forma continua en cuanto a acontecimientos adversos. Se les realizarán evaluaciones de seguridad cada dos semanas el primer mes de tratamiento, después mensualmente hasta el mes 3 y después en el mes 6, mes 12 y visita fin de estudio. Se darán instrucciones a los pacientes para que contacten con su médico inmediatamente si ocurre cualquier toxicidad. Los niveles de modificación de dosis se especifican en la siguiente tabla:

Tabla 3. Modificaciones de dosis

Nivel de Dosis	Dosis (mg) cada 24 horas
Escalada (+1)	No permitida
Dosis Inicial	100
Reducción (-1)	70
Reducción (-2)	50

7.3.2 REDUCCIÓN DE DOSIS PARA TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

- Si un paciente presenta una toxicidad CTC Grado 2 (excepto alopecia o astenia) que se piense pueda estar al menos posiblemente relacionada con dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a \leq Grado 1 o al nivel basal. Después se reiniciará el tratamiento a la dosis original.
- Si reaparece la misma toxicidad Grado 2, se interrumpirá otra vez el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a \leq Grado 1 o al nivel basal. Se reiniciará dasatinib a un nivel de dosis inferior. Si reaparece la toxicidad Grado 2 a pesar de la reducción de dosis, se permite una nueva reducción de dosis.
- Los pacientes que presenten toxicidad CTC Grado 3 que se piense pueda estar al menos posiblemente relacionada con dasatinib, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a \leq Grado 1 o al nivel basal. Entonces se reiniciará el tratamiento con dasatinib a un nivel de dosis inferior.
- Si reaparece la misma toxicidad Grado 3, se permite una segunda reducción de dosis. En caso de toxicidad Grado 3 grave (SNC, cardíaca, pulmonar o renal), la dosis se reducirá 2 niveles. Si reaparece la misma toxicidad Grado 3 a pesar de la segunda reducción, el investigador decidirá sobre la suspensión definitiva del fármaco en estudio.
- Los pacientes que presenten toxicidad CTC Grado 4 que se piense pueda estar al menos posiblemente relacionada con dasatinib, por lo general no recibirán tratamiento adicional y serán retirados del estudio. No obstante, si el investigador considera que es beneficioso para el paciente recibir posterior tratamiento con dasatinib una vez resuelta la toxicidad Grado 4 a \leq Grado 1 o al nivel basal, se reanudará a dosis reducida 2 niveles.
- No obstante, en casos individuales, y según el criterio clínico del investigador, se puede ser más conservador en cuanto a las interrupciones, reducción y suspensiones de tratamiento que lo que se indica anteriormente.

Tabla 4. Manejo de toxicidades.

Toxicidad	Dasatinib
Acontecimiento Adverso Grado 2: 2º episodio	Disminuir dosis actual en un nivel
Acontecimiento Adverso Grado 2: 3º episodio	Disminuir dosis actual un nivel más
Acontecimiento Adverso Grado 3: 1º episodio	Disminuir dosis actual en un nivel
Acontecimiento Adverso Grado 3: 2º episodio	Disminuir dosis actual un nivel más
Acontecimiento Adverso Grado 3 grave (SNC, cardíaco, pulmonar, renal): 1er episodio	Disminuir dosis actual en 2 niveles
Cualquier Acontecimiento Adverso Grado 4:	Disminuir dosis actual en 2 niveles o

1 ^{er} episodio	suspensión del tratamiento
GOT, GPT o Bilirrubina \geq Grado 2	A criterio del investigador
QTcF > 530 msec	Suspensión del tratamiento
Cualquier episodio de sangrado	A criterio del investigador

Las interrupciones de dosis no deberían durar más de 28 días y a los pacientes que no se recuperen de una toxicidad pasados 28 días se les suspenderá el fármaco del estudio.

7.3.3 REDUCCIÓN DE DOSIS PARA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

- Si neutropenia Grado \geq 3 ($ANC < 1000/mm^3$) y/o trombopenia $< 50,000/mm^3$, interrumpir el tratamiento y reiniciar a la dosis original de 100mg al día.
- Si reaparece la misma toxicidad, interrumpir tratamiento hasta recuperación a Grado \leq 1 y reiniciar a 70 mg al día QD. Si reaparece con 70 mg QD, interrumpir tratamiento hasta recuperación a Grado \leq 1 y reiniciar a 50 mg al día QD.
- Si neutropenia Grado \geq 4 ($ANC < 500/mm^3$) y/o trombopenia $< 25,000/mm^3$, interrumpir el tratamiento y reiniciar a 70mg QD.
- Si reaparece la misma toxicidad, interrumpir tratamiento hasta recuperación a Grado \leq 1 y reiniciar a 50 mg al día QD. Si reaparece con 50 mg QD, discontinuar al paciente del tratamiento del estudio.
- Neutropenia febril
- Si fiebre asociada con neutropenia, se interrumpirá dasatinib hasta que se haya recuperado a $RAN \geq 1.000/mm^3$ y temperatura $< 38^\circ C$; se reiniciará a la dosis de 70 mg QD.
- Si reaparece con 70 mg QD, se interrumpirá temporalmente el tratamiento y después se reiniciará a 50 mg QD.
- Si reaparece, el investigador decidirá si es beneficioso para el paciente el re-exponerlo a 50 mg QD o suspender definitivamente el fármaco del estudio por intolerancia.
- Las interrupciones de dosis no deberían durar más de 28 días y a los pacientes que no se recuperen de una toxicidad pasados 28 días se les suspenderá el fármaco del estudio.

7.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes estarán en tratamiento durante 12 meses y se le realizará seguimiento 30 días después de la última dosis para la valoración de acontecimientos adversos.

7.5 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se evaluará el cumplimiento del tratamiento en todos los pacientes tratados. Se proporcionará a los pacientes un diario de medicación en el que pueden registrar las dosis de la medicación del estudio y se les dará instrucciones para que lleven dicho diario y las cajas de medicación a la consulta. Se registrará en el CRD cualquier dosis administrada, perdida u omitida.

7.6 ENVASADO Y ETIQUETADO

Dasatinib se etiquetará de forma abierta. En la etiqueta figurarán la descripción del contenido, número de protocolo, número de lote, número de contenedor, condiciones de almacenamiento y precauciones especiales requeridas por normativa del país.

Los comprimidos de dasatinib de 20 mg y 50 mg se envasarán en blísteres de 56 comprimidos.

El Servicio de Farmacia de cada centro deberá registrar para cada uno de los envases proporcionados a los sujetos participantes como mínimo el nombre del medicamento número de lote, fecha de caducidad y de dispensación. Para ello deberá utilizar los formularios de dispensación habitualmente utilizados por el Servicio de Farmacia.

El paciente deberá devolver la medicación sobrante al investigador de su centro o al Servicio de Farmacia, donde se registrará dicha devolución.

Bristol Myers Squibb S.L., como laboratorio fabricante de dasatinib, enviará toda la medicación del estudio al promotor, el cual lo enviará a los Servicios de Farmacia de los centros participantes en el ensayo mediante sus distribuidores habituales.

7.7 MEDICAMENTOS O TRATAMIENTO PERMITIDOS Y NO PERMITIDOS ANTES DE Y/O DURANTE EL ENSAYO

En el CRD se recogerá toda la medicación que el paciente tome a lo largo de todo el estudio.

En cada visita se anotarán todos los tratamientos concomitantes, incluyendo los derivados sanguíneos, en la historia clínica y en la página de Medicaciones Concomitantes del cuaderno de recogida de datos.

Se advertirá a los pacientes en caso de tomar un medicamento adicional (incluyendo medicamentos de venta libre y productos de herbolario y/o terapias alternativas) a lo largo del estudio, debe comunicárselo al investigador.

7.7.1 MEDICAMENTOS O TRATAMIENTOS PERMITIDOS

Se permite el uso de G-CSF, GM-CSF, eritropoyetina o darbepoetina.

Los acontecimientos adversos no-hematológicos son típicamente Grados 1-2. Podría ser necesario interrumpir y/o ajustar la dosis (ver recomendaciones en sección 4.3), especialmente si son Grado \geq 2. Deben usarse las medidas habituales de soporte para náuseas, vómitos, diarrea, dolor, fiebre o cefalea.

7.7.2 MEDICAMENTOS O TRATAMIENTOS NO PERMITIDOS

7.7.2.1 *Tratamientos para la LMC (distintos a medicación de estudio)*

No se permite ninguna otra terapia para el tratamiento de la LMC mientras el paciente está en el estudio. No se permite ningún otro agente antineoplásico como quimioterapia, radioterapia y agentes biológicos antineoplásicos durante este ensayo.

Se realizará un periodo de lavado de al menos 7 días para el tratamiento previo con imatinib, antes del inicio del tratamiento con dasatinib, tal como recomienda la ficha técnica del fármaco a raíz de los estudios con dasatinib en pacientes resistentes e intolerantes a imatinib.

7.7.2.2 *Fármacos que prolongan el intervalo QT*

Los pacientes incluidos en este estudio no deben tomar fármacos que se conoce que prolongan el intervalo (Clase I; ver <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>). En estos casos, se requiere un periodo de lavado de 7 días antes de empezar dasatinib. Los fármacos que posiblemente prolongan el intervalo QT están restringidos.

Los medicamentos asociados a prolongación del intervalo QT son:

- ◆ Quinidina, procainamida, disopiramida
- ◆ Amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida
- ◆ Eritromicina, claritromicina
- ◆ Clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, tioridazina, pimozida
- ◆ Cisaprida, bepridil, droperidol, metadona, arsénico, cloroquina, domperidona, halofantrina, levometadilo, pentamidina, esparfloxacino, lidoflazina.

7.7.2.3 *Inhibidores Potentes de CYP3A4*

Dasatinib se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4. Por tanto, se prohíben los inhibidores potentes de CYP3A4 durante el estudio; para estos fármacos se requiere un periodo de lavado de 7 días antes de empezar dasatinib. Se debe advertir a los pacientes de que no consuman grandes cantidades de zumo de pomelo o granada.

Los inhibidores de CYP3A4 más frecuentemente usados son:

- ◆ Itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol;
- ◆ Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir;
- ◆ Ciprofloxacino, claritromicina, diclofenac, doxiciclina, enoxacina, imatinib, isoniazida, ketamina, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina.

7.7.2.4 *Inhibidores/Inductores y Sustratos de CYP3A4*

Dasatinib se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4. Se recomienda precaución cuando se administra dasatinib a pacientes que toman fármacos dependientes de la vía CYP3A4. Ver en el Anexo 4 una lista de sustratos comunes de CYP3A4.

Se debería evitar los inhibidores e inductores de CYP3A4, si es posible, ya que pueden alterar la exposición sistémica a dasatinib. Ver en el Anexo 4 una lista de inhibidores e inductores comunes de CYP3A4.

7.7.2.5 **Antagonistas-H2, IBPs y Antiácidos**

El uso de inhibidores H2 sistémicos o de la bomba de protones deben evitarse en lo posible, ya que reducen de forma significativa la biodisponibilidad. Pueden tomarse antiácidos de acción corta (ej. hidróxido de magnesio), preferentemente no menos de 2 horas antes o no menos de 2 horas después de dasatinib.

7.7.2.6 **Fármacos Antiagregantes y Anticoagulantes**

Se recomienda precaución en pacientes que tomen fármacos que inhiban la función plaquetaria (ej. aspirina, dipiridamol, epoprostenol, eptifibatide, clopidogrel, cilostazol, abciximab, ticlopidina) o anticoagulantes (acenocumarol, heparina/ heparinas de bajo peso molecular) mientras estén en el estudio. Se permiten los antiinflamatorios no-esteroides o bajas dosis de aspirina si hay indicación médica y si las plaquetas son $> 75,000/\text{mm}^3$.

Se permite el uso de bajas dosis de acenocumarol o pequeños bolos de heparina para limpieza de catéteres o vías centrales.

Será decisión del promotor junto a los coordinadores del ensayo la evaluación del impacto en la investigación de la desviación de esta norma en el punto 7.7.2 del protocolo y la decisión más oportuna respecto a la permanencia o no, en el ensayo, del paciente implicado.

7.7.3 EMBARAZO

Las mujeres en edad fértil sexualmente activas deberán emplear un método anticonceptivo efectivo durante el curso del estudio, de manera que el riesgo de embarazo se minimice. Antes de la inclusión en el estudio, las mujeres en edad fértil deberán ser aconsejadas de la importancia de evitar el embarazo durante la participación en el ensayo, y los factores de riesgo potenciales de un embarazo no planificado. Los temas incluyen lo siguiente:

- ◆ Información General
- ◆ Consentimiento Informado
- ◆ Interacciones de fármacos con anticonceptivos hormonales
- ◆ Contraceptivos actualmente en uso
- ◆ Guías para el seguimiento de un embarazo

Antes de la inclusión en el estudio, las mujeres en edad fértil deberán ser aconsejadas de la importancia de evitar el embarazo durante la participación en el ensayo, y los factores de riesgo potenciales de un embarazo no planificado.

Asimismo, los varones que participen en este estudio y cuya pareja sexual esté en edad fértil, deben usar un método adecuado para evitar el embarazo mientras estén participando en el estudio y al menos hasta 1 mes después de la última dosis de dasatinib.

Se desconoce si dasatinib puede transferirse a la pareja en el semen, con lo que todos los pacientes sexualmente activos que participan en este estudio deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados.

7.7.3.1 **Definición de mujer fértil**

Las mujeres fértiles incluyen a cualquier mujer que haya experimentado la menarquia y que no se haya sometido a esterilización quirúrgica satisfactoria (histerectomía, ligadura tubárica bilateral u ooforectomía bilateral) y no sea menopáusica. La posmenopausia se define como:

- ◆ Amenorrea ≥ 12 meses consecutivos sin otra causa y documentación de nivel sérico de hormona foliculoestimulante (FSH) > 35 mUI/ml o
- ◆ Mujeres con periodos menstruales irregulares y documentación de nivel sérico de hormona foliculoestimulante (FSH) > 35 mUI/ml o
NOTA: no son necesarias las pruebas de nivel de FSH en mujeres > 62 años con amenorrea > 1 año
- ◆ Mujeres en tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

7.7.3.2 **Requisitos de Prueba de Embarazo**

Todas las mujeres potencialmente fértiles DEBEN tener una prueba de embarazo negativa en el plazo de las 72 horas previas. La sensibilidad mínima del test de embarazo debe ser 25 UI/l o

unidades equivalentes de β -HCG. Si la prueba de embarazo fuera positiva, la paciente no podrá recibir el fármaco en estudio y no podrá incluirse en el estudio.

Además, todas las mujeres en edad fértil deberán ser informadas de la necesidad de contactar inmediatamente con el investigador en el caso de que, en cualquier momento de su participación en el estudio, sospechen que pudieran estar embarazadas (por ej., falta o retraso del período menstrual).

7.7.3.3 Notificaciones de Embarazo

Si después del inicio de la administración del tratamiento del estudio se descubriera que una paciente del ensayo está embarazada o que pudiera haber quedado embarazada durante su exposición al producto en investigación, lo que comprende al menos 4 semanas tras su administración, éste se retirará permanentemente de forma apropiada (es decir, de forma gradual si fuera necesario para la seguridad de la paciente).

El investigador debe informar inmediatamente al promotor acerca de este acontecimiento y rellenar y enviar un Formulario de Vigilancia de Embarazos (no hacerlo en el formulario de SAEs).

La información inicial del embarazo debe enviarse inmediatamente al promotor, así como la información sobre la evolución tan pronto como esté disponible. Se deben enviar los Formularios de Vigilancia de Embarazos de acuerdo a los mismos criterios que los envíos de SAEs.

Se deberán realizar a la mujer los procedimientos requeridos por el protocolo para la retirada del estudio y su seguimiento, a menos que estén contraindicados por el embarazo (por ej., estudios radiológicos). Se deberán considerar, si están indicados, otros procedimientos apropiados para el seguimiento de la paciente. Se debe enviar información de seguimiento sobre la evolución del embarazo, incluido el resultado perinatal y neonatal y, cuando proceda, la información sobre la progeñe.

7.7.3.4 Otras Consideraciones de Seguridad

Todos los cambios clínicamente importantes observados en la exploración física, electrocardiogramas, estudios radiológicos y cualquier otra posible evaluación de la seguridad, sean o no estos procedimientos requeridos por el protocolo, también deberán anotarse en la historia clínica.

8 VALORACIÓN DE LA EFICACIA

8.1 ESPECIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA

8.1.1 PARÁMETRO PRINCIPAL DE EFICACIA

El parámetro principal de eficacia es la Respuesta Molecular Mayor a 6 meses.

8.1.2 PARÁMETROS SECUNDARIOS DE EFICACIA

Los parámetros secundarios de eficacia:

- Respuesta Molecular Mayor a 12 meses.
- Respuesta Molecular Completa a 6 y 12 meses.
- Supervivencia libre de progresión.

8.2 MÉTODOS Y CALENDARIO PARA LA EVALUACIÓN, REGISTRO Y ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA

Los distintos parámetros de eficacia serán recogidos según aparecen descritos en el apartado 5.4.

9 VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

9.1 ESPECIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE SEGURIDAD

La población para el análisis de seguridad estará constituida por todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de la medicación en estudio. Todos los acontecimientos adversos (graves y no graves) se evaluarán según los criterios CTCAE de los NCI versión 3.0.

Se determinará el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento del estudio partir de los AA registrados por los pacientes.

Las variables a medir serán la frecuencia de AA, la frecuencia de AAG, la frecuencia de AA que conlleven la interrupción del tratamiento, el número de muertes y la frecuencia de alteraciones de laboratorio.

9.2 DEFINICIONES

9.2.1 ACONTECIMIENTO ADVERSO

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación).

Las enfermedades/condiciones médicas que estuvieran presentes antes de iniciar la medicación en estudio sólo se considerarán AA si empeoran después de iniciado el tratamiento del estudio. Las condiciones pre-existentes que empeoren durante el estudio pueden convertirse en AAG si cumplen uno de los criterios de gravedad descritos en el apartado 9.2.3.

Una vez que el paciente haya firmado el consentimiento informado, pasarán a registrarse todos los AA independientemente de si el paciente ha comenzado la medicación de estudio. Estos AA se registrarán en el CRD como condiciones médicas actuales/historial médico y en caso de tratarse de un AAG será notificado a Dynamic a través del Formulario de notificación de AAG.

9.2.2 REACCIÓN ADVERSA

Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

9.2.3 ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE O REACCIÓN ADVERSA GRAVE

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

9.2.4 REACCIÓN ADVERSA INESPERADA

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

9.2.5 EVALUACIÓN DE LA ESPERABILIDAD

La evaluación de la esperabilidad de una Reacción Adversa Grave se hará en función de las fichas técnicas de la medicación de estudio. Una reacción adversa será inesperada si cumple la definición descrita en el apartado 9.2.4, teniendo en cuenta que también será considerada como inesperada aquella reacción adversa descrita en ficha técnica que aporte información significativa sobre especificidad, aumento de frecuencia o intensidad de la misma.

9.2.6 VALORACIÓN DE LA INTENSIDAD

La intensidad de los AA se clasificará utilizando los criterios de terminología común para AA del National Cancer Institute, versión 3.0 (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés) y se registrará de forma detallada, tal y como indique el CRD (Anexo 5) y en el caso de tratarse de un AAG quedará registrado en el Formulario de notificación de AAG. Si se manifiesta un AA que no esté incluido en el sistema de clasificación NCI-CTCAE, se utilizará la escala detallada a continuación:

- LEVE: el paciente es consciente del signo o síntoma, pero fácilmente tolerable. No requiere terapia o intervención médica.

- MODERADO: molestia que produce interferencia con las actividades habituales. Requiere intervención médica o terapia mínima.
- SEVERO: incapacita e inhabilita para trabajar o efectuar actividades habituales. Requiere intervención o terapia médica.

9.2.7 VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD

En todos los AA se establecerá la relación causal del acontecimiento con cada uno de los fármacos del estudio. Existen dos categorías de causalidad:

- Relacionado / Sospecha: Existen buenas razones e información suficiente. Ej.: la relación temporal del AA con la medicación del estudio indica una relación causal posible, relación dosis respuesta, farmacología, *dechallenge* positivo (el paciente se recupera al retirar la medicación) y/o *rechallenge* positivo (al reintroducir la medicación de estudio el paciente vuelve a sufrir la reacción adversa) para asumir una relación causal posible, probable o razonable con el fármaco de estudio.
- No relacionado / No sospecha: Existen buenas razones e información suficiente para descartar una relación causal con el fármaco de estudio. Ej.: la relación temporal del AA con la medicación del estudio indica una relación causal improbable y/o es atribuible a la enfermedad concurrente o a otros fármacos.

Cuando el investigador no pueda determinar la relación causal, se considerará que el AAG está relacionado con la medicación de estudio.

9.3 REGISTRO Y NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE ACONTECIMIENTOS

ADVERSOS Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

Tras firmar el consentimiento por escrito el sujeto a participar en el estudio, deben recogerse todos los AA. Es responsabilidad del investigador notificar todos los AA en el CRD, tanto observados por él como notificados espontáneamente por el paciente participante en el estudio, independientemente de la relación con los tratamientos. Los AAG serán además notificados a Dynamic por el investigador a través del Formulario de notificación de AAG dentro de las 24 horas de su conocimiento.

Se deben notificar todos los AA (atribuidos o no en relación al tratamiento) desde la firma del Consentimiento Informado hasta 30 días después de administrar la última dosis de la medicación del estudio. Si el investigador, una vez el paciente haya finalizado el estudio, considera que ha experimentado un AAG relacionado con la medicación de estudio debe comunicarlo por las vías establecidas. Se debe realizar un seguimiento hasta la resolución de los AAGs, o hasta que se encuentre una explicación adecuada, aunque el paciente haya completado el tratamiento del estudio.

En todas las visitas, cada sujeto será interrogado sobre la presencia de nuevos AA o sobre la evolución de los pre-existentes.

Todos los AAs no graves identificados deben ser registrados en el CRD.

Si un AA no grave cambia en su intensidad identificándose finalmente como grave (por ejemplo, un Grado 3 notificado como no grave aumenta en intensidad a Grado 4) debe enviarse un Formulario de notificación de AAG en un plazo de 24 horas desde que se tenga consciencia de ello.

Será considerado un AA grave (AAG) cualquier AA que cumpla la definición descrita en apartado 9.2.3.

Se recogerá la siguiente información mínima relacionada con el AAG en el Formulario de notificación de AAGs:

- Identificación del paciente (Código de protocolo/Número de centro/Número de paciente)
- Acontecimiento Adverso Grave; El término notificado será el diagnóstico y en su ausencia signos y síntomas.
- Intensidad máxima.
- Relación de causalidad
- Criterio de gravedad
- Nombre del investigador que notifica el SAE debidamente firmado

Se recogerá la siguiente información relacionada con el AA:

- Descripción.
- Duración.
- Resolución.
- Intensidad máxima.
- Relación causal con el/los tratamientos del estudio.
- Criterio de gravedad

Será considerado un AA grave (AAG) cualquier AA que cumpla la definición descrita en apartado 9.2.3.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellos AA considerados medicamente importantes. *Según ICH, un AA se considera clínicamente relevante si no supone una inmediata amenaza para la vida o no resulta en muerte u hospitalización, pero que puede poner en peligro al paciente o requerir intervención para prevenir uno de los criterios de gravedad.

En caso de neurotoxicidad, toxicidad cardiaca, toxicidad pulmonar o renal grado 3 será comunicada como AAG. La hospitalización por alguna de las siguientes causas no se considerará un AAG:

- El tratamiento o seguimiento habitual de la indicación en estudio, no asociado a un empeoramiento de la enfermedad.
- La transfusión de sangre o plaquetas como tratamiento habitual de la indicación en estudio. Sin embargo, la hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación de dicha transfusión debe comunicarse como AAG.
- Una prueba o un procedimiento relacionados con la enfermedad o el protocolo (por ejemplo, una intervención quirúrgica, prueba de imagen, endoscopia, obtención de muestras para pruebas analíticas, obtención de muestras de MO). Sin embargo, la hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación de dichos procedimientos deben comunicarse como AAG.
- La hospitalización o la prolongación de ésta por motivos técnicos, prácticos o sociales en ausencia de un AA.
- Un procedimiento programado (es decir, previsto antes del inicio del tratamiento del estudio); debe registrarse en el documento fuente y en el CRD. La hospitalización o la prolongación de ésta por una complicación debe comunicarse como AAG.
- El tratamiento programado de una dolencia que estuviera presente antes del tratamiento del estudio, no relacionada con la indicación en estudio.
- La observación o el tratamiento ambulatorios de urgencia que no den lugar a un ingreso y si no es "overnight", a no ser que cumplan algún otro de los criterios de gravedad indicados más arriba.

Las alteraciones de parámetros de laboratorio (bioquímica, hematología, análisis de orina), así como los resultados anómalos de otras pruebas, y que el investigador juzgue como clínicamente relevantes (estén asociados a una afección clínica del paciente que requiera tratamiento) deben registrarse como AA o AAG siempre que cumplan la definición establecida en el apartado 9.2.3 ("Definición de AAG"). Se considerarán AA o AAG, las alteraciones clínicamente significativas de los parámetros analíticos o de otras pruebas que se detecten después de la administración de la medicación del estudio o que estén presentes a nivel basal y que empeoren tras el comienzo del estudio. Estas alteraciones podrían suponer modificación del tratamiento concomitante, interrupción o retraso en el tratamiento de estudio, modificación de la dosis de uno o varios de los fármacos de estudio o que el paciente sea definitivamente retirado del estudio debido al valor anómalo de la prueba. Por el contrario, las alteraciones clínicamente significativas de parámetros analíticos o de otras pruebas que se asocien a la enfermedad en estudio no serán calificadas como AAs o AAGs, a no ser que el investigador juzgue que son más graves de lo esperado teniendo en cuenta el estado del paciente.

Los embarazos se notificarán siguiendo los mismos criterios establecidos para la comunicación de AAG utilizando el formulario de notificación de embarazo. Los embarazos de las parejas de los pacientes del estudio también se notificarán. Más detalles sobre la notificación de embarazo y sospecha de embarazo se describen en el apartado 9.3.4.

Todos los AAG y casos de embarazo serán enviados al promotor por medio de Formulario de notificación de AAG / Formulario de notificación de embarazo (según aplique) vía fax (91 456 11 26).

9.3.1 PLAZOS PARA LA NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS

Los acontecimientos adversos, graves, inesperados y posiblemente relacionados con la medicación del estudio (sospecha de reacción adversa grave e inesperada) deberán comunicarse también a los CEIC implicados, a las autoridades sanitarias (AEMPS) y a los órganos competentes de las CCAA que corresponda en un plazo de 15 días naturales, excepto en el caso de muerte o amenaza para la vida cuyo plazo de notificación es de 7 días naturales, mediante el formulario Anexo D, del RD223/2004 en español.

Los AAG se deben recoger y notificar durante el estudio y hasta 30 días después de administrar la última dosis de la medicación del estudio.

La información relativa a los AAG relacionados con el tratamiento ocurridos tras la finalización del estudio independientemente del tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis de la medicación del estudio deben ser notificados por el investigador.

La notificación seguirá a la definición y requerimientos de la guía para la gestión de datos de seguridad, definiciones y estándares para la notificación expeditiva de las guías ICH- E2.

Datos de contacto del monitor:

Dynamic

Fax: 91 456 11 26

La información mínima esencial a incluir en la notificación inicial del acontecimiento adverso grave incluye: identificación del paciente, identificación del AA, fecha de inicio, motivo por el que se considera grave, atribución de relación causal con la medicación del estudio y nombre de la persona que originariamente notifica el acontecimiento.

Toda la información adicional sobre un acontecimiento adverso grave previamente notificado, deberá también notificarse en el formulario de notificación de AAG, dentro de las 24 horas de su conocimiento.

La notificación inmediata del AAG en el formulario de notificación de AAG será adicional a la recogida de estos datos en el CRD.

La vigilancia de la seguridad en el ensayo atenderá a lo establecido en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004 sobre el registro, evaluación y notificación de los AA.

La notificación a las autoridades competentes (AEMPS, CEIC, órganos competentes de las comunidades autónomas) e investigadores principales de cualquier Sospecha de Reacción Adversa Grave e Inesperada es responsabilidad de Dynamic, a realizar en los plazos temporales establecidos por la normativa española vigente (a saber: las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se notificarán en el plazo máximo de 15 días naturales desde que el promotor tiene conocimiento del mismo, y en 7 días si la sospecha de reacción adversa grave e inesperada ha ocasionado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto).

Se registrarán en el CRD todos los AA durante el desarrollo del ensayo clínico. El calendario de evaluación aparece recogido en la tabla 1.

9.3.2 MEDIDAS ADOPTADAS

El investigador comunicará la medida(s) adoptada(s) en relación con el tratamiento en estudio como consecuencia del AA o AAG, por ejemplo: suspensión o reducción del tratamiento. Y se indicará la administración de tratamiento concomitante o adicional.

9.3.3 DESENLACE

El investigador notificará el desenlace final de los eventos, tanto si se trata de un AA o AAG: recuperación, recuperación con secuelas, no recuperación (muerte por otra causa) o muerte (a causa del AAG). Se realizará un seguimiento de todos los AAG que no se resuelvan tras la retirada del paciente del estudio.

9.3.4 NOTIFICACIÓN DE EMBARAZO

Para garantizar la seguridad de la paciente, cada embarazo y sospecha de embarazo (incluyendo una prueba de embarazo positiva), con independencia de la edad o del estado de la enfermedad, en una paciente durante el estudio y/o hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento en

investigación, se consideran acontecimientos de comunicación inmediata y se deberá comunicar en un plazo de 24 horas desde su conocimiento mediante el Formulario de notificación de embarazo al monitor de Dynamic, que a su vez lo comunicará al promotor y al Departamento de Farmacovigilancia de Dynamic. De la misma forma, cualquier embarazo del que se tenga conocimiento y suficiente seguridad de que se ha producido por un individuo de sexo masculino participante en el estudio se considerará efecto adverso de comunicación inmediata.

El tratamiento en investigación debe suspenderse inmediatamente y se indicará a la paciente que devuelva todo el medicamento sin usar al investigador. La exposición de cualquier mujer embarazada (por ejemplo, una cuidadora o una farmacéutica) al fármaco del estudio debe ser recogida mediante el Formulario de notificación de embarazo.

Se remitirá a la paciente a un ginecólogo/obstetra (preferentemente con experiencia en toxicidad reproductiva) para su evaluación y asesoramiento posterior.

El investigador realizará un seguimiento de la paciente hasta que el embarazo llegue a término y comunicará inmediatamente su desenlace (ya sea normal o anómalo) al promotor:

- Si el desenlace del embarazo es aborto espontáneo o muerte fetal sin malformación congénita, el investigador debe comunicarlo como AA mediante el Formulario de notificación de embarazo.
- En el caso de que el desenlace del embarazo sea “feto con defectos congénitos” o “defectos en el nacimiento”, debe comunicarse como AAG, mediante el Formulario de notificación de AAG en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

En el caso de que la madre y/o el recién nacido experimenten un AAG será notificado por los cauces habituales mediante el Formulario de notificación de AAG.

Toda muerte neonatal que tenga lugar dentro de los 28 días posteriores al parto, independientemente de la causalidad, debe comunicarse como AAG. Asimismo, todo caso de muerte de un lactante, una vez transcurrido dicho plazo de 28 días, y si el investigador considera que guarda relación con la exposición al medicamento en investigación durante el embarazo, también debe comunicarse por fax u otro medio adecuado, mediante el formulario de comunicación de AAG, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

Si se comunica un embarazo en la pareja mujer de un paciente varón en tratamiento con los fármacos del estudio, deberá hacerse todo lo posible por obtener el consentimiento de ésta para proporcionar a Dynamic los datos del seguimiento del embarazo hasta su término o en los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento en investigación.

9.4 SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DESPUÉS DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Cuando aparezca un AA (independientemente de su gravedad) en un paciente del estudio, se mantendrá al paciente en seguimiento hasta que el acontecimiento se considere resuelto (incluso si perdura más allá del día de la última visita programada en el protocolo o tras la retirada del paciente del estudio), se restablezca el valor basal o el investigador confirme que no se puede esperar una mejoría adicional.

Si un AAG en evolución cambia en su intensidad o relación con el fármaco del estudio o si se dispone de nueva información, debe enviarse un informe de seguimiento de AAG en el plazo de 24 horas utilizando el mismo procedimiento empleado para la transmisión del informe inicial de AAG.

Debe entenderse y aceptarse que Dynamic realizará la adecuada diligencia debida con respecto a la obtención de seguimiento sobre los formularios incompletos de acontecimientos adversos y embarazos. En caso de que falten datos mínimos (ver apartado 9.3.3), Dynamic los solicitará al investigador de forma urgente en un plazo de 24 horas.

Se podrán realizar *queries* adicionales al investigador si tras la revisión del caso, el Departamento de Farmacovigilancia de Dynamic lo cree necesario. Estas *queries* podrán ser urgentes o no, dependiendo de su naturaleza.

Se realizará el seguimiento de todos los Acontecimientos Adversos Graves que continúen presentes al finalizar el periodo del estudio hasta determinar su evolución final, a excepción de aquellos casos en los que el investigador confirme que no haya más información disponible por razones justificadas.

10 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

10.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

No se ha descrito en la literatura el porcentaje de pacientes con criterios de respuesta subóptima tardía que posteriormente alcanzan respuesta molecular mayor. Recientemente, se ha hecho una comunicación sobre pacientes con criterios de respuesta subóptima tardía tratados con nilotinib y que alcanzaron una respuesta molecular mayor en el 90% de los casos.

Éste es un ensayo Fase II exploratorio. El tamaño muestral no se basa en la potencia estadística.

Para estimar una tasa óptima de respuesta molecular mayor del 60% a los 6 meses de tratamiento con dasatinib con una impresión máxima (épsilon) del 10% y un intervalo de confianza bilateral del 90%, el número de pacientes necesario es de 65.

Se usará estadística descriptiva estándar, como media, mediana, rangos y proporciones, para resumir la muestra de pacientes y para estimar los parámetros de interés. Donde sea posible, en las estimaciones se proporcionará un noventa por ciento de intervalos de confianza. Se estudiarán las posibles correlaciones de potenciales asociaciones con evolución clínica.

La evaluación del objetivo primario del estudio se realizará a los 6 meses después del inicio de dasatinib y los objetivos secundarios se evaluarán a los 6 y 12 meses, según se describe en el protocolo.

10.2 DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS QUE SE UTILIZARÁN

A continuación, se describirá de modo general los aspectos esenciales que se deberán considerar a la hora de hacer el plan de análisis estadístico de este estudio.

Una vez esté finalizado el ensayo y estén resueltas todas las posibles discrepancias de los datos por parte de los investigadores, se procederá al cierre de la base de datos del estudio, y ésta se transferirá al investigador coordinador, que será responsable del análisis estadístico. Se realizará un plan de análisis detallado, el cual será aprobado por el promotor para guiar el análisis de los datos y justificar cualquier cambio del plan original.

10.2.1 POBLACIÓN PARA EL ANÁLISIS

- Todos los pacientes incluidos: todos los pacientes que han firmado el consentimiento informado.
- Todos los pacientes tratados: todos los pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación en estudio.
- Todos los pacientes evaluables: todos los pacientes a los que se ha hecho al menos una evaluación molecular en el estudio

Se usará “Todos los pacientes incluidos” en la tabla de disposición de pacientes.

Se usará “Todos los pacientes tratados” en el análisis de características basales y eficacia.

Se hará un análisis de sensibilidad de los objetivos de eficacia relativos a la respuesta molecular en todos los pacientes evaluables.

La seguridad y exposición al fármaco se analizarán en todos los pacientes tratados.

10.2.2 EVALUACIONES DE EFICACIA

El análisis primario de eficacia se realizará en la población de “Todos los pacientes tratados”.

El objetivo primario de eficacia Respuesta Molecular Mayor (RMM) se evaluará con sus intervalos de confianza. Se usará un intervalo de confianza bilateral del 90%.

Las otras tasas de respuesta definidas como objetivos secundarios de eficacia también se evaluarán con un intervalo de confianza bilateral del 90% cuando sea posible. Se usará estadística descriptiva estándar.

Los pacientes tratados sin ninguna evaluación válida se considerarán como no respondedores en el cómputo de todas las tasas de respuesta.

Se presentará el número y proporción de pacientes que desarrollan linfocitosis y que alcanzan una tasa de respuesta molecular mayor y completa a los 6 y 12 meses. Se usará estadística descriptiva estándar.

Se estimará la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en todos los pacientes tratados, usando el método del límite de producto de Kaplan-Meier. Se usará un intervalo de confianza bilateral del 90% para el valor medio.

10.2.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES

Las características demográficas y basales se presentarán en la población de "Todos los pacientes tratados". Las características de los pacientes, incluidos los datos demográficos, el estado funcional basal, las características de la enfermedad y los parámetros de laboratorio basales se resumirán por grupo de tratamiento usando estadística descriptiva. Las características basales serán las recogidas antes del primer día de tratamiento con dasatinib.

Se presentará también una selección de estas tablas para pacientes sin MMR.

10.2.4 EVALUACIONES DE SEGURIDAD

Se presentarán tablas resumen sobre los parámetros de seguridad. Se tabularán las tasas de toxicidad (peor grado de los CTC por sujeto) de acontecimientos adversos y de pruebas de laboratorio. Se realizará también un subconjunto de las tablas de seguridad en todos los pacientes tratados durante todo el período de tratamiento y hasta 30 días después de la suspensión del tratamiento en el estudio.

10.3 CRITERIOS PARA LA FINALIZACIÓN DEL ENSAYO

Tanto el promotor como el investigador se reservan el derecho de terminar el estudio en cualquier momento por causa justificada. Si esto fuera necesario, ambas partes decidirán los procedimientos de forma individual, después de su revisión y consulta. A la hora de terminar el estudio, el promotor y el investigador asegurarán que se presta la debida consideración a la protección de los intereses de los pacientes.

11 ACCESO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

Todos los datos del estudio quedarán recogidos en cada centro participante en la historia clínica del paciente y en el archivo del estudio, incluyendo los CRD de cada paciente:

Historia clínica: el investigador se compromete a registrar en las historias clínicas de los pacientes su inclusión en el estudio (identificando código del estudio, promotor y fecha de inclusión en el mismo) así como el resto de los datos clínicos, procedimientos y medicación administrados a los pacientes.

Archivo del estudio: en cada centro participante se mantendrá un archivo con la documentación del estudio (apartado 14.2).

CRD: en este estudio se utilizará un CRD, en el que los investigadores deberán transcribir la información de los pacientes incluidos en el estudio.

Todos los datos recogidos para la realización del estudio, tanto de la historia clínica de los pacientes, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en los centros participantes, en soporte papel. Las historias clínicas de los pacientes se archivarán según normativa o procedimientos establecidos en el centro.

Los pacientes incluidos en el estudio serán identificados únicamente mediante un código numérico, de tal forma que no se recogerán datos personales identificativos del paciente en la base de datos del estudio del promotor. De esta forma, el promotor trabajará con datos disociados. El procedimiento de disociación será realizado por los investigadores participantes en el estudio, los cuales crearán un listado en el que se relacionen los datos personales de los pacientes con el código asignado por el promotor que identificará al paciente durante el estudio. Este listado, será conservado en el centro en todo momento, manteniéndose en el archivo del investigador.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del investigador principal/investigadores colaboradores, y se mantendrá en todo momento la confidencialidad de todos los datos personales de los sujetos participantes en el ensayo clínico, en cumplimiento de la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

El investigador y la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias. Dicho acceso estará restringido al promotor, monitor, médicos del estudio y su equipo colaborador, AEMPS, autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, CEIC y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

12 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

12.1 MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO

La garantía de la veracidad de los datos recogidos en los CRD la establecerá el monitor del estudio, a través de la verificación de los datos registrados. Durante el estudio se realizarán visitas de monitorización para asegurar que se siguen todos los aspectos del protocolo, normas de Buena Práctica Clínica y legislación vigente. Se revisarán los documentos fuente (documentos, datos y registros originales) para verificar la información registrada en los CRDs. El investigador y el centro garantizarán el acceso del promotor o su representante (incluyendo el monitor), del CEIC y de las autoridades sanitarias a los documentos del estudio. Dicho acceso incluye el archivo del investigador, CRD, medicación del estudio, hoja de información al paciente y consentimiento informado, historia clínica de los sujetos y otros documentos fuente. Es imprescindible que el investigador y el personal del estudio se encuentren disponibles durante las visitas de monitorización y que dediquen tiempo suficiente al proceso.

12.2 AUDITORIAS E INSPECCIONES

Este estudio podrá ser auditado por el promotor (o su representante) y/o inspeccionado por las autoridades sanitarias competentes. La puesta en contacto con un centro en el que se lleve a cabo el estudio, por parte de una autoridad sanitaria competente, para la realización de una inspección deberá informarse inmediatamente al promotor.

El investigador y el centro, deberán garantizar el acceso a todos los datos/documentos del estudio a los auditores/inspectores. En cumplimiento con todas las regulaciones aplicables, se exige que el investigador y el centro permitan a los representantes autorizados del promotor del estudio, de la(s) agencia(s) reguladora(s) y al CEIC el acceso directo a la revisión de los registros médicos originales de los pacientes para la verificación de los procedimientos y datos relacionados con el estudio. Este acceso directo incluye la exploración, análisis, verificación y reproducción de cualquier registro o informe que sea importante para la evaluación del estudio. La verificación de los datos del CRD se debe realizar por inspección directa de los documentos originales.

13 ASPECTOS ÉTICOS

13.1 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC)

Este estudio se realizará de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), definidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y de acuerdo los principios éticos que subyacen a la directiva de la Unión Europea 2001/20/EC.

El estudio se llevará a cabo cumpliendo los requisitos del protocolo. Antes del inicio del estudio, el protocolo, las eventuales enmiendas y el documento de consentimiento informado de los pacientes deberán haber recibido la aprobación / opinión favorable de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) pertinentes.

Deberán comunicarse inmediatamente al promotor todas las posibles infracciones graves. Una infracción grave es una infracción de las condiciones y principios de las BPC en relación con el estudio o el protocolo, que puede afectar de manera importante a la seguridad o la integridad física o mental de los pacientes del estudio o el valor científico del estudio.

El personal del estudio involucrado en la realización de este ensayo estará suficientemente cualificado por su titulación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas a él asignadas.

El promotor excluirá de la participación en el ensayo a aquel investigador que haya sido condenado o sancionado por ser responsable de mala práctica o fraude científico (por ejemplo, retirada de la licencia médica, inhabilitación, plagio). Se pondrán en marcha sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de todos los aspectos del estudio.

13.2 LEGISLACIÓN/DECLARACIÓN DE HELSINKI/ICH/BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El presente ensayo clínico se realizará de acuerdo con el protocolo, los principios establecidos en la versión revisada actual de la Declaración de Helsinki (Seúl, 2008) y de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables, en particular las Normas armonizadas tripartitas ICH para las buenas prácticas clínicas 1996 y el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España, y que incorpora en su totalidad el ordenamiento de la Directiva europea 2001/20/CE, relativa a las disposiciones de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

El investigador consiente, cuando firma el protocolo, en adherirse a las instrucciones y procedimientos descritos en ellos y de esta manera, seguir los principios de las buenas prácticas clínicas que ellos implican.

En cumplimiento con el Real Decreto 223/2004, el promotor presentará la documentación pertinente al CEIC que escoja de referencia para su evaluación y posterior informe, así como a los CEICs del resto de los centros participantes en el estudio (que transmitirán su opinión sobre el mismo al CEIC de referencia). El estudio no empezará hasta tener la aprobación del CEIC de referencia, así como de la AEMPS.

Cualquier enmienda que cambie la relación beneficio-riesgo para el paciente deberá ser, una vez firmada por el promotor, sometida a la evaluación de los CEICs que corresponda y de la AEMPS para su aprobación. Los investigadores del estudio también serán informados y deberán asentir a ella mediante su aprobación escrita de la misma. Cualquier desviación con respecto al protocolo original, se debe documentar detalladamente en el CRD y en la documentación original.

El consentimiento informado de cada sujeto será otorgado libremente antes de la participación en el ensayo clínico, bien por escrito o bien de forma oral ante testigos.

El personal del estudio involucrado en la realización de este ensayo estará suficientemente cualificado por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas asignadas.

13.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los investigadores deben garantizar que los pacientes o, en las situaciones en las que los pacientes no puedan dar el consentimiento, sus representantes legalmente autorizados, son informados de forma clara y completa acerca del objetivo, los posibles riesgos y otros aspectos críticos de los estudios clínicos en los que deseen participar. El Investigador deberá facilitar al sujeto (o en situaciones donde no puede ser dado por el paciente, a su representante legalmente autorizado), una copia del documento de consentimiento antes de su participación, incluyendo el consentimiento para estudios de screening realizados para determinar la elegibilidad del paciente.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes del estudio son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Los pacientes incapaces de dar su consentimiento por escrito (ej. accidentes cerebrovasculares o demencia severa) pueden ser incluidos en el estudio sólo si se obtiene el consentimiento de un representante legal. En cuanto fuera capaz y tan pronto como sea posible, el paciente debe ser informado sobre la naturaleza del estudio en términos que le resulten comprensibles y también firmar personalmente y fechar el consentimiento en el momento en que adquiera tal capacidad. El investigador deberá tomar en consideración el deseo explícito de un paciente incapaz de dar el consentimiento, pero que pueda ser capaz de formarse una opinión y evaluar la información para rechazar la participación o ser retirado del estudio en cualquier momento.

14 MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS

14.1 CONFIDENCIALIDAD

La información difundida y obtenida durante el presente estudio será considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los pacientes incluidos en el estudio serán identificados únicamente mediante un código numérico, de tal forma que no se recogerán datos personales identificativos del paciente en la base de datos del estudio del promotor. De esta forma, el promotor trabajará con datos disociados. El procedimiento de disociación será realizado por los investigadores participantes en el estudio, los cuales crearán un listado en el que se relacionen los datos personales de los pacientes con el código asignado por el promotor que identificará al paciente

durante el estudio. Este listado, será conservado en el centro en todo momento, manteniéndose en el archivo del investigador.

Todo material, información (oral o escrita), documentación no publicada que sea facilitada a los investigadores, incluyendo este protocolo y los CRDs, deben considerarse como propiedad del promotor. Los datos y/o material del estudio no podrán ser divulgados, en parte o en su totalidad, por el investigador o sus colaboradores a ninguna persona no autorizada, sin el consentimiento formal previo y por escrito del promotor.

El contenido de los CRD, así como los documentos generados durante el estudio y la base de datos electrónica, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto a los especificados en el apartado anterior.

El promotor está obligado a publicar los resultados del ensayo clínico en revistas científicas, garantizando en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

14.2 ARCHIVO DEL ESTUDIO

Con motivo del ensayo clínico se generará un archivo con toda la documentación del estudio que será custodiado por el investigador en su centro (archivo del investigador) y otro custodiado por el promotor (archivo del promotor). El contenido de dichos archivos cumplirá los requerimientos sobre la documentación del estudio conforme con los requerimientos de la Conferencia Internacional sobre la Armonización-Buenas Prácticas Clínicas y normativa vigente.

La documentación del estudio será conservada durante el tiempo requerido por la legislación vigente en la actualidad.

15 FINANCIACIÓN Y SEGUROS

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. La memoria económica del estudio se pondrá a disposición del CEIC correspondiente para su evaluación.

Tal y como exigen la legislación vigente, y en particular el Real Decreto 223/04, el promotor ha contratado una póliza de seguro con la Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA), Seguros y Reaseguros S.A. (C/ Luchana, número 23, 28010 Madrid), con número 130/001/008405 que cubre la responsabilidad legal del promotor, del investigador principal y sus colaboradores y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico, por los posibles daños ocasionados a las personas participantes y derivados de esta investigación, realizada estrictamente en conformidad tanto con el protocolo científico como con la ley aplicable en España y los estándares profesionales, durante la realización del estudio y en el año siguiente a la terminación del mismo, salvo prueba en contrario.

16 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN

Las publicaciones derivadas del estudio se registrarán por las previsiones del artículo 38 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004, del 6 de febrero, conforme al cual constituye una obligación del promotor la publicación de los resultados del estudio, tanto positivos como negativos, en revistas científicas, y con mención al CEIC que aprobó el estudio, así como la fuente de financiación. Además, en todo momento se garantizará el anonimato de los pacientes participantes en el estudio.

Toda la información relacionada con los pacientes y el estudio es considerada confidencial y propiedad del promotor hasta su publicación. El investigador acepta mantener esta información de forma confidencial, y no utilizarla para ningún otro propósito sin la autorización escrita del promotor. Además, antes de la publicación de los resultados, se requerirá la aprobación de los investigadores participantes en el estudio.

17 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

17.1 DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

Durante las visitas de monitorización, el monitor del estudio revisará el cumplimiento del protocolo y notificará las desviaciones del protocolo al investigador y promotor del estudio. El modo de actuación en relación a las desviaciones del protocolo será decidido por el promotor en codecisión con los coordinadores del estudio. Tras ello, el monitor informará al investigador sobre las indicaciones dadas por estos.

Los CEICs que corresponda y las autoridades sanitarias competentes serán informados respecto a las desviaciones del protocolo detectadas durante la realización del estudio.

17.2 ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Las modificaciones del protocolo deben documentarse por escrito. Cualquier cambio en la actividad de investigación, excepto los necesarios para eliminar un riesgo aparente inmediato para el paciente debe ser revisado y aprobado por el CEIC y la AEMPS antes de su implantación.

17.3 ACEPTACIÓN DEL INVESTIGADOR

Tanto el protocolo inicial como todas las enmiendas que se generen deberán ser aceptados por todos los investigadores principales participantes en el ensayo clínico. Para ello, los investigadores firmarán un documento de aceptación del protocolo y de sus posibles enmiendas posteriores.

Anexo 1. ESCALA DE VALORACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

ESTADO ^a	ESCALAS		ESTADO
	KARNOFSKY	ZUBROD- ECOG-OMS	
Normal, sin molestias	100	0	Actividad normal
Capaz de llevar a cabo las actividades normales. Signos o síntomas menores de enfermedad	90	1	Con síntomas, pero totalmente ambulatorio
Actividad normal con esfuerzo	80		
Cuida de sí mismo. Incapaz de llevar a cabo actividades normales o de trabajar.	70	2	Sintomático, pero acostado < 50% del día.
Requiere asistencia ocasional, pero puede satisfacer la mayoría de sus necesidades personales	60		
Requiere una asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes	50	3	Tienes que estar acostado > 50% del día, pero no encamado
Incapacitado; requiere cuidados y asistencia especiales	40		
Severamente incapacitado. Está indicada la hospitalización aunque la muerte no sea inminente	30	4	Incapaz de levantarse de la cama
Muy enfermo; Necesaria la hospitalización. Necesario un tratamiento activo de apoyo	20		
Moribundo	10		
Muerto	0	5	Muerto

Minna JD, Higgins GA and Glatstein EJ Cancer of the lung. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, (Eds.). Cancer: Principles and Practice of Oncology, Lippincott, Philadelphia, 1984, p. 536.

Anexo 2. ELN CRITERIA

TIEMPO	RESPUESTA ÓPTIMA	RESPUESTA SUBÓPTIMA	FRACASO
3 meses	CHR y al menos CyR menor (Ph+ 36-65%)	Ph+ > 95%	No CHR
6 meses	Al menos PCyR (Ph+ < 35%)	Ph+ 36-95%	Ph+ > 95%
12 meses	CCyR	Ph+ 1-35%	Ph+ > 35%
18 meses	MMoIR	No MMoIR	No CCyR
En cualquier momento	MMoIR estable o mejorando	Pérdida de MMoIR ACA en cs. Ph+ Mutaciones	Pérdida de CHR Pérdida de CCyR Mutaciones ACA en cs. Ph+

Definiciones y control de la respuesta

La mayoría de los estudios publicados usan las mismas definiciones de respuestas hematológica y citogenética con variaciones menores. Las definiciones propuestas por la ELN se resumen en la Tabla 2.

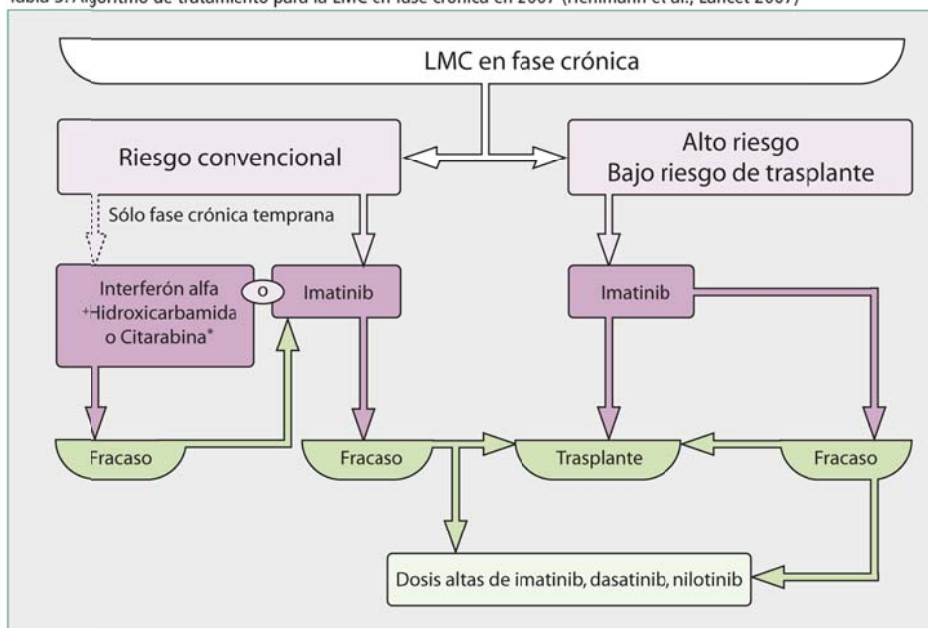
Tabla 2. Definiciones de respuestas al tratamiento de la LMC y actividad de control recomendada.

	Definición	Control
Respuesta hematológica (completa)	Recuento de plaquetas < 450 x 10 ⁹ /l Recuento de LEU < 10 x 10 ⁹ /l Diferencial: sin granulocitos inmaduros y con <5% de basófilos Bazo no palpable	Comprobar cada 2 semanas hasta que se alcance y confirme la respuesta completa, después cada 3 meses salvo que se especifique otra cosa
Respuesta citogenética	Completa: ninguna Ph+ Parcial: Ph+ 1–35% Menor: Ph+ 36–65% Mínima: Ph+ 66–95% Ninguna: Ph+ >95%	Comprobar cada 6 meses hasta que se alcance y confirme la respuesta completa
Respuesta molecular (BCR-ABL: controlar la relación de genes según una escala internacional)	“Completa”: transcrito no detectable Mayor: ≤ 0,1%	Comprobar cada 3 meses, análisis mutacional sólo en caso de fracaso, respuesta subóptima o aumento del nivel de transcrito

LEU, leucocitos

Recomendaciones de tratamiento

Tabla 3: Algoritmo de tratamiento para la LMC en fase crónica en 2007 (Hehlmann et al., Lancet 2007)



*Este algoritmo explica los prolongados tiempos de supervivencia de los pacientes que tienen una respuesta citogenética completa con interferón alfa y que los que tienen una respuesta citogenética completa con interferón alfa o imatinib tienen tasas de supervivencia idénticas.

Bibliografía

- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006;108:1809–20.
- Druker BJ, Guilhot F, O’Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-17.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M on behalf of the European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukaemia, Lancet 2007;370:342-50.

Copyright Red de excelencia "European LeukemiaNet" - Editor www.leukemia-net.org - Diseño y realización www.schaefer-werbeagentur.com

Anexo 3. ENFERMEDADES Y FÁRMACOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL QTc Y PROVOCAR TORSADE DE POINTES

Véase <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>

Se prohíbe a los pacientes tomar las medicaciones que se citan en la Categoría 1: Fármacos con riesgo de provocar Torsade de Pointes. Se debe tener precaución al administrar dasatinib a los pacientes que toman los medicamentos asociados a prolongación del intervalo QTc citados en la Categoría 2: Fármacos con riesgo de provocar Torsade de Pointes. Se facilitará y actualizará puntualmente un documento para el estudio independiente en el que se indicarán las medicaciones actualmente incluidas en las Categorías 1 y 2.

Anexo 4. SUSTRATOS, INDUCTORES E INHIBIDORES COMUNES DE CYP3A4

A continuación se incluye una lista de medicaciones que son sustratos frecuentes de CYP3A4. La lista no es exhaustiva. Consultar la información específica en las fichas técnicas correspondientes sobre la tendencia de un compuesto a ser metabolizado por CYP3A4.

Antibióticos macrólidos:

Claritromicina

Eritromicina

NO azitromicina

Anti-arrítmicos:

Quinidina

Benzodiazepinas:

Alprazolam

Diazepam

Midazolam

Triazolam

Inmunomoduladores:

Ciclosporina

Tacrolimus (FK506)

Antivíricos anti VIH:

Indinavir

Nelfinavir

Ritonavir

Saquinavir

Antihistamínicos:

Astemizol

Clorfeniramina

Terfenidina

Calcioantagonistas:

Amlodipino
Diltiazem
Felodipino
Lercanidipino
Nifedipino
Nisoldipino
Nitrendipino
Verapamilo

Inhibidores de la HMG CoA reductasa:

Atorvastatina
Cerivastatina
Lovastatina
NO pravastatina
Simvastatina

Esteroides 6beta-OH:

Estradiol
Hidrocloruro de hidrocortisona
Progesterona
Testosterona

Otros:

Alfentanilo
Buspirona
Cafergot
Cafeína
Cocaína
Dapsona
Metabolito n-desmetilado de la codeína
Dextrometorfano
Eplerenona
Fentanilo
Finasterida
Gleevec
Haloperidol
Irinotecan
LAAM
Lidocaína
Metadona

Ondasetrón
 Pimozida
 Propranolol
 Quinina
 Salmeterol
 Sildenafil
 Sirolimus
 Tamoxifeno
 Taxol
 Terfenadina
 Trazodona
 Vincristina
 Zaleplon
 Zolpidem

Inhibidores frecuentes de CYP3A4 (lista no exhaustiva)

A continuación se incluye una lista de medicaciones y alimentos que son inhibidores de fuertes a moderados de CYP3A4. La lista no es completa. Consultar la información específica en las fichas técnicas correspondientes sobre la tendencia de un compuesto a ser metabolizado por CYP3A4.

Tabla 1: Inhibidores de CYP3A4

Inhibidores fuertes de CYP3A4	Inhibidores moderados de CYP3A4	Inhibidores débiles de CYP3A4
Aumento ≥ 5 veces en el AUC	Aumento ≥ 2 pero < 5 veces en el AUC	Aumento $\geq 1,25$ pero < 2 veces en el AUC
atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicinas	amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo(a), verapamilo	cimetidina

Inductores frecuentes de CYP3A4 (lista no exhaustiva)

A continuación se incluye una lista de medicaciones que son inductores frecuentes de CYP3A4. La lista no es exhaustiva. Consultar la información específica en las fichas técnicas correspondientes sobre la tendencia de un compuesto a inducir CYP3A4.

Antivíricos anti VIH:

efavirenz

nevirapina

Otros:

Barbitúricos

Carbamazepina

Glucocorticoides

Modafinilo

Fenobarbital

Fenitoína

Rifampicina

Hipérico

Troglitazona

Pioglitazona

Rifabutin

Se incorporará como documento aparte.

Anexo 6. INSTRUCCIONES PARA PROCESAR Y ENVIAR LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS PARA qPCR

INTRODUCCIÓN

A continuación, se presenta una guía de actuación con respecto a la gestión de las muestras biológicas del Ensayo DASAPOST.

En esta guía se realiza un resumen del procedimiento a seguir con respecto al manejo y el transporte de las muestras, desde su obtención y envío hasta su recepción final en el laboratorio central (Hospital Universitario 12 de Octubre).

EXTRACCIÓN Y ENVÍO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se deberán extraer **10-15 ml de sangre periférica en tubos EDTA** en las siguientes visitas que se indican:

- **Visita de selección**
- **Día 1**
- **Mes 3**
- **Mes 6**
- **Mes 12**

Para la extracción de las muestras se podrán utilizar los **tubos disponibles en cada Centro**, siempre y cuando cumplan con la cantidad de anticoagulante establecida.

Las muestras deberán ir **correctamente identificadas**, indicándose:

- Código del protocolo: **DASAPOST**
- **Nº del Centro**
- **Nº de paciente**
- **Fecha de extracción** de la muestra.
- **Fecha de envío** de la muestra.
- **Nº de Visita a la que corresponde la muestra.**

Las etiquetas serán facilitadas por el monitor del ensayo.

El envío de cada muestra al laboratorio central, deberá realizarse el mismo día de la extracción a **temperatura ambiente**.

Tal y como exige la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, las muestras biológicas serán conservadas en los laboratorios centrales asociados al ensayo, por el período de tiempo necesario para la realización de las investigaciones que determina el protocolo. Al término del ensayo, las muestras que no hayan sido irreversiblemente anonimadas, serán, en ausencia de consentimiento expreso del paciente, destruidas.

TRANSPORTE Y CONTACTOS

Contenedores. Desde los hospitales participantes, se deberán enviar las muestras al laboratorio de referencia en los contenedores adecuados para ello.

Horario. Se aceptarán muestras con horario de llegada de lunes a viernes, última hora de recepción 10 a.m. del viernes (lo que supone que las muestras deben extraerse de lunes a jueves). Se ruega acordar la hora de entrega antes de las 10 de la mañana (consultar desde cada destino a la empresa de courier). Fuera de estos horarios se hace necesaria una llamada telefónica personal para acordar la entrega.

Mensajería. Cada hospital deberá ponerse en contacto con un courier para el transporte de las muestras al hospital de referencia, utilizando la mensajería de PETHEMA/GE-LMC.

Nota: Será necesario proporcionar los siguientes datos a la compañía de mensajería para la correcta recogida de las muestras:

- **Lugar de recogida** (incluyendo Edificio, Dpto., Planta y unidad).
- **Persona(s) de contacto(s)** y teléfonos directos o móviles de las mismas.
- **Número de tubos** a retirarse en dicha recogida.
- **Fecha y Hora** en la que las **muestras estarán listas**.
- **Destino de las muestras** con los datos completos del lugar de entrega.

Dirección de envío:

Persona de contacto: Joaquín Martínez / Rosa Ayala

Tel./fax de contacto para envío de muestras: +34917792787/ +34917792787

Dirección de envío: Hospital Universitario 12 de Octubre

Servicio de Hematología

Edificio Atención Ambulatoria. Planta Sexta, Bloque D.

Avda. de Córdoba s/n.

28041 Madrid

Anexo 7. CRD

Se adjunta en documento aparte

19 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. *J Clin Oncol*. 2009Dec 10;27(35):6041-51.
- 2 Long term-prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an analysis from the International Randomized of Interferon and STI571 (IRIS). Hughes TP, Hochaus A, Brandford S, et al. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3758-65.
- 3 Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukaemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. Quintas-Cardamas A, Kantarjian H, Jones D et al. *Blood*. 2009 Jun 18;113(25):6315-21.
- 4 Dasatinib in imatinib-resistant philadelphia chromosome-positive leucemias. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41.
- 5 Mustjoki S, Eklom M, Arstila TP et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor Dasatinib therapy. *Leukemia* 2009;23: 1398-405.
- 6 Patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with suboptimal molecular response to imatinib can achieve deeper responses when switched to nilotinib. Nilotinib Carole Miller, Sikander Allawadhi, Anand P Jillella et al. *ASH Annual Meeting* . 2010 116: Abstract 2301.
- 7 Ficha Técnica Sprycel, Junio 2011
- 8 Mahon FX, Rea D, Guilhot F, et al. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response in chronic myeloid leukemia patients. *ASH 2009: Abstract 859*
- 9 Radich JP. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009 114(6):3376-3381
- 10 Palandri F, Iacobucci I, Soverini S, et al. Treatment of Philadelphia-positive chronicmyeloid leukemia with imatinib: importance of stable molecular response. *Clin Cancer Res* 2009 15(3):1059-1063