



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio comparativo sobre la toxicidad del tratamiento con  
quimioterapia en primera línea en pacientes con  
adenocarcinoma colorrectal metastásico:**

**Esquema FOLFOX versus XELOX.**

**Alumno: ANTÍA LÓPEZ MUÑOZ**

**Tutor: JOSE MIGUEL SEGUÍ RIPOLL**

Curso: 2017-2018

## RESUMEN

El cáncer colorrectal es el tumor maligno de mayor incidencia en España, siendo la segunda causa de muerte más frecuente en nuestro país. La evolución clínica de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico ha mejorado de manera considerable en los últimos años, con un aumento destacable de la supervivencia global, siendo hoy en día de 30 meses, más del doble que hace 20 años.

En la práctica clínica habitual, la quimioterapia estándar de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico es el esquema FOLFOX (5-FU + Oxaliplatino). En varios estudios realizados se ha demostrado la no inferioridad del esquema XELOX (Capecitabina + Oxaliplatino) frente al esquema FOLFOX en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En cuanto a los efectos secundarios, la toxicidad hematológica es más frecuente con el esquema FOLFOX y la toxicidad digestiva más frecuente con el esquema XELOX, aunque los estudios no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas de tratamiento.

El objetivo de este estudio es analizar las posibles diferencias entre los esquemas FOLFOX y XELOX en términos de toxicidad asociada al tratamiento, estudiando el tipo y grado de toxicidad, la tasa de ingreso hospitalario en cada grupo y el posible retraso subsecuente en la administración de los siguientes ciclos de tratamiento.

Para ello se realizará un ensayo clínico fase IV, abierto y multicéntrico en pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal metastásico que vayan a recibir primera línea de tratamiento quimioterápico en 5 hospitales de nuestro entorno.

### **Palabras clave:**

*Cáncer colorrectal, metástasis, quimioterapia, capecitabina, fluorouracilo, toxicidad.*

## **ABSTRACT**

Colorectal cancer is the malignant tumor with the highest incidence in Spain, being the second most frequent cause of death in our country. The clinical evolution of patients with metastatic colorectal cancer has improved considerably in recent years, with a remarkable increase in overall survival, being now 30 months, more than double that was 20 years ago.

In routine clinical practice, the standard first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer is the FOLFOX (5-FU + Oxaliplatin) scheme. Several studies have shown the non-inferiority of the XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin) scheme versus the FOLFOX scheme in terms of overall survival and progression-free survival

Regarding side effects, haematological toxicity is more frequent with the FOLFOX scheme and the digestive toxicity more frequent with the XELOX scheme, although the studies showed no statistically significant differences between the two treatment regimens.

The objective of this study is to analyze the possible differences between the FOLFOX and XELOX schemes in terms of toxicity associated with the treatment, studying the type and degree of toxicity, the hospital admission rate in each group and the possible subsequent delay in the administration of the following treatment cycles.

To this end, an open multicentre phase IV clinical trial will be conducted in patients diagnosed with metastatic colorectal carcinoma who will receive the first line of chemotherapy treatment in 5 hospitals in our area.

### **Key words:**

*Colorectal, cancer, metastatic, chemotherapy, capecitabine, fluoruracil, toxicity.*

## INDICE

▪ RESUMEN/PALABRAS CLAVE	2
▪ ABSTRACT /KEY WORDS	3
▪ ABREVIATURAS	5
▪ INTRODUCCIÓN	6
▪ HIPÓTESIS	9
▪ OBJETIVOS	9
▪ MATERIAL Y MÉTODOS	
- DISEÑO DEL ESTUDIO	10
- ÁMBITO DEL ESTUDIO	10
- TIEMPO DE EJECUCIÓN	10
- SUJETOS Y TAMAÑO MUESTRAL	10
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	11
- VARIABLES A ESTUDIO	13
- RECOGIDA DE VARIABLES	14
- ANÁLISIS DE DATOS	18
- DIFICULTADES Y LIMITACIONES	19
▪ ASPECTOS ÉTICOS	20
▪ PLAN DE TRABAJO	21
▪ MARCO ESTRATÉGICO	24
▪ PRESUPUESTO	26
▪ BIBLIOGRAFÍA	27
▪ ANEXO	29

## ABREVIATURAS

- *CCRm*: Cáncer colorrectal metastásico
- *5-FU*: 5 –fluoruracilo
- *LV*: leucovorín
- *Hb*: hemoglobina
- *Bb*: bilirrubina
- *GOT*: glutamato-oxalacetato transaminasa
- *GPT*: glutamato piruvato transaminasa
- *GGT*: Gamma glutamil transpeptidasa
- *FA*: Fosfatasa alcalina
- *PCR*: Proteína C Reactiva
- *SNC*: Sistema nervioso central
- *Cl Cr*: aclaramiento creatinina
- *ECG*: electrocardiograma
- *Rx*: radiografía
- *TAC*: Tomografía Axial Computarizada
- *RMN*: Resonancia Magnética

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte más frecuente en Europa y Norte América con alrededor de 600.000 muertes y una tasa aproximada de 1.2 millones de nuevos casos al año en todo el mundo (1). En España el CCR es el tumor maligno de mayor incidencia con 41.441 nuevos casos cada año (2). Se trata de la segunda causa de muerte más frecuente en nuestro país con 8.742 muertes en hombres y 5.958 muertes en mujeres al año (3).

En los últimos 20 años, y sobre todo en la última década, la evolución clínica de los pacientes con CCR metastásico ha mejorado de manera considerable. Hoy en día, la media de supervivencia global es aproximadamente de 30 meses, más del doble que hace 20 años (3).

El tratamiento sistémico con quimioterapia representa la base del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con enfermedad irresecable. Las fluorpirimidinas, especialmente su forma de administración intravenosa 5-fluoruracilo (5-FU) ha sido la piedra angular del tratamiento quimioterápico del CCRm durante los últimos 50 años y continúa siendo usada en una gran variedad de tratamientos de otros tumores sólidos en adultos (4).

Varios estudios han demostrado que la infusión continua de 5-FU/LV se tolera mejor que la inyección mediante bolo intravenoso (5). En los últimos años la combinación de 5-FU/LV en infusión continua con otros agentes quimioterápicos como oxaliplatino (FOLFOX)(6) o irinotecán (FOLFIRI)(7) han mostrado mejoras en tasas de respuesta global, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

A pesar de la buena tolerancia a la infusión continua del 5-FU, su empleo no está del todo bien aceptado por los pacientes debido a la necesidad permanente de disponer de un acceso venoso central mediante Port-a-Cath, catéter Hickman o bombas de infusión portátiles, con los inconvenientes en el incremento del riesgo de trombosis e infección asociado a un dispositivo de acceso venoso crónico (8).

En este contexto surgió la necesidad de disponer de una fluorpirimidina oral, la capecitabina (Xeloda™; Hoffmann-LaRocheInc, Nutley, NJ) que tuviese la misma eficacia en términos de actividad antitumoral que los regímenes de infusión continua con 5-FU. En el año 2001 un estudio demostró que la capecitabina podía ser un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento del CCRm (9).

El esquema de quimioterapia más empleado con capecitabina es la combinación con oxaliplatino (XELOX). Numerosos estudios se han llevado a cabo en los últimos años comparando el esquema de quimioterapia XELOX frente al esquema más habitual con 5-FU (FOLFOX). Uno de los estudios más importantes fue el ensayo clínico fase III NO16966 cuyos resultados demostraron la no inferioridad del esquema quimioterápico XELOX frente al esquema FOLFOX (4) al no obtener diferencias significativas entre ambos en cuanto a las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión (10). Posteriormente se realizaron más estudios para probar la no inferioridad del esquema XELOX frente a FOLFOX, obteniendo en todos ellos resultados estadísticamente significativos en términos de supervivencia global con una media de 19.8 meses con el esquema XELOX frente a 19.6 meses con el esquema FOLFOX (HR 0.99, IC 97.5%, 0.88-1.12) y en términos de supervivencia libre de progresión, con 8 meses con el esquema XELOX frente a 8.5 meses con el esquema FOLFOX (HR 1.04, IC 97.5% , 0.93 -1.16)(10-12).

Las guías clínicas de manejo de CCR sitúan a los esquemas FOLFOX (5-FU+oxaliplatino) y FOLFIRI (5-FU+ irinotecán) como el tratamiento estándar de primera línea para la mayoría de pacientes con buen ajuste funcional y sin comorbilidades significativas, con un nivel de evidencia IA (3). A pesar de que la capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) ha demostrado una eficacia similar a FOLFOX, el esquema XELOX es una opción de tratamiento alternativo en primera línea para pacientes con CCRm (nivel de evidencia IB), quizás porque la toxicidad de tratamientos en combinación con capecitabina es mayor fundamentalmente a nivel gastrointestinal (13).

En un metaanálisis realizado en el 2016 las tasas de trombocitopenia (OR=1.86, 1.31–2.65, p = .0005), síndrome mano-pie (OR= 4.12, 2.40–7.10, p < .00001) y diarrea (OR =

1.76, 1.43–2.16,  $p < .00001$ ) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes tratados con XELOX, mientras que la neutropenia tenía una incidencia más elevada (OR = 0.14, 0.11–0.17,  $p < .00001$ ) en el grupo de pacientes tratados con FOLFOX. Las toxicidades grado III y IV, como anemia, náuseas y vómitos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (14).

En un informe del grupo alemán de estudio colorrectal sobre el ensayo clínico en fase III NO16966 se realizó un análisis comparativo sobre la toxicidad entre ambos esquemas de tratamiento mostrando en ambos regímenes perfiles de seguridad similares con efectos adversos manejables (11). La principal toxicidad no hematológica grado III/IV observada en ambos grupos fue la neuropatía, seguida de efectos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos. La principal toxicidad hematológica grado III/IV fue la neutropenia. Sólo el síndrome mano-pie fue ligeramente mayor en el brazo de tratamiento con XELOX ( $p=0.028$ ).

Tal y como ha quedado expuesto, a la luz de los diversos estudios se puede concluir que a pesar de que el esquema XELOX es no inferior en términos de eficacia al esquema FOLFOX, constituye una alternativa terapéutica en primera línea de tratamiento quimioterápico del CCRm respecto al esquema FOLFOX debido a las diferencias en los efectos adversos registrados en los pacientes tratados con dicho esquema. Revisando la literatura no encontramos muchos datos acerca del retraso en el tratamiento derivado de dicha toxicidad, o de la tasa de ingreso hospitalario derivada de aquellas toxicidades de grado moderado/severo.

Nuestro objetivo primario es analizar las posibles diferencias en términos de toxicidad entre los esquemas FOLFOX y XELOX evaluando las características de los efectos tóxicos observados (tipo y grado de toxicidad detectada) en pacientes con CCRm tratados en 5 hospitales seleccionados de la Región de Murcia y Comunidad Valenciana. Como objetivos secundarios evaluaremos la tasa de ingreso hospitalario en cada grupo y el posible retraso subsecuente en la administración de los siguientes ciclos de tratamiento.



## **HIPÓTESIS**

No existen diferencias en términos de toxicidad entre los pacientes con CCRm en tratamiento quimioterápico de primera línea con el esquema XELOX con respecto al esquema FOLFOX.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

Evaluar y comparar la toxicidad derivada de los tratamientos quimioterápicos con los esquemas FOLFOX y XELOX en primera línea en pacientes con CCRm.

### **Objetivos secundarios:**

- Determinación de la tasa de ingreso hospitalario de ambos grupos de tratamiento mediante la recopilación del número de consultas en urgencias, número de ingresos hospitalarios y días de estancia hospitalaria en cada ingreso.
- Valoración del posible retraso en la administración de siguiente ciclo de quimioterapia en caso de existir toxicidad limitante mediante el recuento del total de días que ha de posponerse el tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha diseñado un ensayo clínico fase IV abierto, de diseño paralelo, multicéntrico y randomizado a dos brazos de tratamiento (esquema de quimioterapia FOLFOX o XELOX).

### **ÁMBITO DEL ESTUDIO**

En el estudio participarán los servicios de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia), Hospital Universitario de Elche, Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante y Hospital General Universitario de Alicante. Cada hospital gestionará los datos de los pacientes reclutados en cada centro, centralizando toda la información al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde donde se coordinará toda la actividad investigadora.

### **TIEMPO DE EJECUCIÓN**

Serán incluidos en el estudio todos aquellos pacientes que inicien tratamiento con quimioterapia de primera línea en los centros arriba mencionados desde Octubre de 2018 hasta Abril de 2019 para completar un tratamiento de 6 meses.

### **SUJETOS Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para calcular el tamaño muestral se ha utilizado el programa EpiDAT 4.2.

El tamaño muestral se ha calculado en función de los resultados publicados en los estudios que se han revisado a la hora de realizar este estudio. Estimando una potencia del 80%, con un intervalo de confianza del 95% y asumiendo un 10% de pérdidas de pacientes en el estudio, el número de sujetos necesarios para llevarlo a cabo es de 220 pacientes, 110 por brazo de tratamiento.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes que cumplan las siguientes características:

- Pacientes de 18 años o más.
- Entrega y firma del consentimiento informado por escrito.
- Cáncer colorrectal metastásico confirmado histológicamente.
- No haber recibido tratamiento quimioterápico previamente para enfermedad metastásica. De haber recibido quimioterapia adyuvante, ésta debe haberse finalizado al menos 6 meses antes de ser incluidos en el estudio.
- Situación funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) menor o igual a 1.
- Expectativa de vida mayor de 3 meses, a criterio del investigador.
- Al menos 1 lesión medible bidimensionalmente según los criterios del Grupo de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.
- Niveles de Hb  $>10\text{mg/dl}$  y Plaquetas  $\geq 100.000$ .
- Función hepática: Bb total  $<2\text{ mg/dl}$ ; valor de GOT y GPT  $\leq$  a 2.5 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas o  $\leq$  a 5 si existen metástasis hepáticas; valor de fosfatasa alcalina  $<2.5$  veces el límite superior de la normalidad, o  $< 5$  si existen metástasis óseas).
- Función renal: Aclaramiento de creatinina  $< 1.5$  veces el límite superior de la normalidad.

Del mismo modo quedarán excluidos del estudio aquellos pacientes que cumplan al menos una de las siguientes características:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Antecedentes de hipersensibilidad al 5-FU o reacción adversa severa a fluorpirimidinas.
- Afectación cardíaca clínicamente significativa (grado III/IV de la New York Heart Association) o infarto de miocardio en los últimos 12 meses.
- Insuficiencia renal severa (Cl Cr  $<30\text{ml/min}$ ).
- Neuropatía periférica.

- Antecedente de otra neoplasia maligna en los últimos 5 años (excepto carcinoma basocelular o carcinoma de cérvix in situ).
- Metástasis en SNC.
- Síndrome malabsortivo o falta de integridad del tracto gastrointestinal superior.
- Alteraciones neurológicas o psiquiátricas que puedan interferir con la cumplimentación del tratamiento.



## VARIABLES A ESTUDIO

Las variables principales del estudio son:

- Tipo de efecto adverso (gastrointestinal, hematológico, cutáneo, neurológico...etc) expresado en porcentaje. (cuantitativa continua).
- Grado de efecto adverso o severidad del mismo. Para su clasificación se utilizará la National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versión 3. (cuantitativa discreta).
- Número de ingresos hospitalarios en cada grupo de tratamiento y días de estancia en cada uno de ellos. (cuantitativa discreta).
- Retraso en la administración de siguiente ciclo de tratamiento expresado en días, mediante la diferencia entre el día de inicio previsto y el día de inicio real del siguiente ciclo (cuantitativa discreta).

Las variables secundarias son:

- Datos demográficos:

Edad (cuantitativa discreta), sexo (categórica dicotómica), peso, talla y superficie corporal (cuantitativas continuas)

- Variables clínicas

Situación funcional del paciente mediante la escala ECOG. (Cuantitativa discreta).

- Variables de laboratorio

Determinaciones analíticas bioquímicas (cuantitativas continuas): urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, GPT, GOT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, PCR, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, INR, actividad de protrombina.

## RECOGIDA DE VARIABLES

La recogida de datos clínicos, tipo y grado de toxicidad registrada así como el número de ingresos hospitalarios y duración en días de cada uno, se realizará a partir de la historia clínica informatizada de cada paciente (evoluciones, analíticas, pruebas de imagen) y las visitas en las consultas de Oncología Médica y el servicio de Urgencias y se tabularán en una hoja de Excel diseñada para tal fin.

Desde la consulta externa de Oncología Médica de los centros incluidos en el estudio se procederá a seleccionar a los pacientes con CCRm con enfermedad irreseccable al diagnóstico que vayan a iniciar primera línea de tratamiento quimioterápico. En caso de cumplir los criterios de inclusión se procederá a la entrega del consentimiento informado.

Se redactará la historia clínica del paciente en la visita de inicio y se documentarán otros datos mediante la realización de una exploración física completa, Rx de tórax, ECG y analítica completa (hemograma, coagulación y perfil hepático y renal) en el plazo de 21 días previo al inicio del tratamiento.

Cada paciente será citado en consulta para revisión con analítica completa y exploración física en el día 1 de cada ciclo de tratamiento, además de las visitas de inicio y fin de tratamiento y las visitas rutinarias previas a la administración de cada día de tratamiento en los hospitales de día de sus centros correspondientes.

Durante los 7 días previos al inicio del tratamiento se evaluarán las constantes vitales, del paciente, su ECOG, peso y talla, y se realizará una analítica rutinaria (hemograma y bioquímica general). A lo largo del tratamiento se realizará de nuevo la exploración física del paciente y analítica rutinaria en el día 1 de cada ciclo de tratamiento.

Los pacientes se aleatorizarán (aleatorización en bloques balanceados) a recibir primera línea de quimioterapia según los esquemas FOLFOX O XELOX siguiendo el esquema habitual:

-FOLFOX mediante una infusión de 2 horas de duración de oxaliplatino  $100 \text{ mg/m}^2$  más una infusión de 2 horas de duración de leucovorín  $400 \text{ mg/m}^2$  seguido de 5-

Fluoruracilo 400 mg/m<sup>2</sup> administrado en bolo intravenoso y después 5-FU 2,400–3,000 mg/m<sup>2</sup> en una infusión continua durante 46 horas cada 2 semanas.

-XELOX: infusión de 2 horas de duración de oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más capecitabina oral 1000mg m2 dos veces al día en los días 1 y 14 cada 3 semanas.

El tratamiento se aplicará durante 24 semanas, hasta completar 8 ciclos de XELOX o 12 ciclos de FOLFOX o hasta aparición de toxicidad inaceptable.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se realizará una prueba de imagen (TAC o RMN) en los primeros 28 días antes del inicio del tratamiento y se repetirán cada 6 semanas en ambos brazos de tratamiento (tras completar 2 ciclos de tratamiento con XELOX o 3 ciclos de tratamiento con FOLFOX) y tras la finalización del mismo. Se definirá la respuesta al tratamiento mediante los criterios RECIST versión 1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Se requerirá un mínimo de 4 semanas para confirmar dicha respuesta, que será valorada tanto por los investigadores del estudio como por un comité de evaluación de respuesta independiente.

Durante el seguimiento de cada paciente se evaluará la aparición de cualquier efecto adverso, que serán clasificados según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer, versión 4.

Al finalizar el tratamiento se mantendrá el seguimiento de cada paciente según el protocolo durante 30 días más para la evaluación de toxicidad, cuando se realizará nueva analítica rutinaria y exploración física, medición de peso, talla y ECOG. A partir de entonces se mantendrá un seguimiento rutinario en consultas externas cada 3 meses para continuar la evaluación de respuesta al tratamiento, hasta completar 18 meses del fin de tratamiento del último paciente randomizado en nuestro estudio.

PRUEBAS Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	FASE DEL ESTUDIO						
	0-14 días previos al inicio	Tras 7 días de tto	Tras cada ciclo de QT	Tras 3º y 6º ciclo de XELOX	Tras 4º y 8º ciclo de FOLFOX	Fin del tto	A las 6 semanas del fin del tto
<i>Historia clínica</i>	X						
<i>Exploración física</i>	X		X			X	
<i>Constantes vitales (FC; TA, Tª, SatO2).</i>	X	X	X			X	
<i>ECOG</i>	X	X	X			X	
<i>Peso y talla</i>	X	X	X			X	
<i>ECG</i>	X		X			X	
<i>Bioquímica + Hemograma</i>		X	X			X	
<i>Rx tórax</i>	X						
<i>TC /RMN</i>	X			X	X	X	X
<i>Análisis orina</i>		X	X			X	
<i>Niveles CEA</i>		X	X			X	
<i>Test gestacional</i>	X						

Figura 1. Pruebas complementarias a realizar en las diferentes fases del estudio.

En caso de interrupción de tratamiento (abandono voluntario del paciente, efectos adversos de gravedad III o IV o fallecimiento del paciente) se analizarán los datos recabados hasta la fecha de abandono del tratamiento sin que por ello el sujeto sea excluido del análisis estadístico final.

Se considerará abandono voluntario del tratamiento la negativa del paciente a continuar en el estudio o la no asistencia a los ciclos de tratamiento. En el primer caso el sujeto será considerado como abandono inmediatamente tras comunicar su decisión al investigador. En el segundo caso el equipo investigador deberá asegurarse de que el sujeto ha abandonado el estudio, procurando conocer las causas de dicho abandono si fuese posible.

En caso de aparición de efectos tóxicos durante la administración del tratamiento se deberá notificar al equipo investigador del centro hospitalario correspondiente. Se establecerá un plazo de 24-48h para notificación de toxicidad grave, tras lo cual se realizará contacto telefónico con el IP para su notificación. Se procederá a la interrupción del tratamiento hasta valoración sintomática del paciente por su



oncólogo responsable y. Por este motivo durante la administración del tratamiento quimioterápico todas las consultas médicas de urgencia deberán realizarse en el Servicio de Urgencias del centro de referencia del paciente.

La batería de pruebas en Urgencias deberá incluir analítica completa (incluyendo hemograma y coagulación, perfil hepático y renal), ECG y RX de tórax, además de cualquier otra prueba que se considere oportuna en cada caso.

Si fuese necesario el ingreso hospitalario, se registrará el número de días totales de ingreso y el diagnóstico al alta. Una vez dado de alta el paciente será remitido de nuevo a Consultas Externas de Oncología Médica para nueva valoración. De no ser necesario el ingreso hospitalario, al alta se remitirá al paciente igualmente a las consultas de Oncología Médica para revisión por su oncólogo responsable.

De objetivarse en la revisión en consultas estabilidad clínica a criterio de su oncólogo responsable, se reanudará el tratamiento previamente asignado. Será necesario registrar en los formularios habilitados para dicho fin los días totales de retraso en el inicio del siguiente ciclo de tratamiento. Si al reanudar el tratamiento fuese necesario ajustar la dosis total de quimioterapia, se deberá registrar el cambio en dosificación, el número de ciclo de tratamiento en el cual es necesario dicho ajuste y si en ciclos posteriores es posible volver a administrar la dosis estándar o se continúa con el 80%, 50%...de la dosis total calculada.

## ANÁLISIS DE DATOS

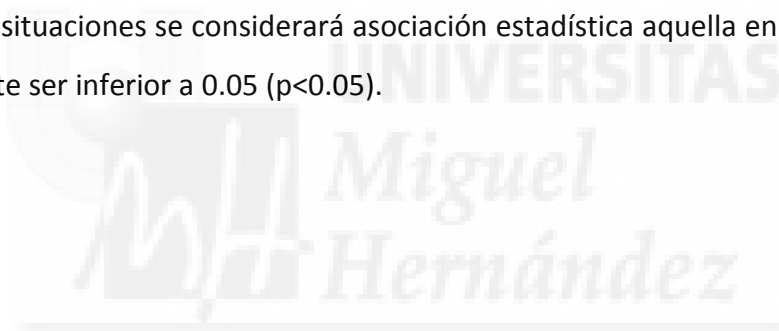
El análisis de los datos se llevará a cabo mediante el programa SPSS v.20 tras volcado de los datos recogidos en el EXCEL en cada uno de los Centros participantes.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizará mediante las frecuencias y sus porcentajes.

Para el análisis de las variables continuas se realizará el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución simétrica se analizarán con la media y la desviación estándar mientras que las variables de distribución asimétrica serán descritas mediante la mediana, rango, cuartiles y percentiles.

Para expresar y extrapolar los datos de nuestra muestra a la población general utilizaremos un intervalo de confianza del 95%.

En todas las situaciones se considerará asociación estadística aquella en la que el valor de la p resulte ser inferior a 0.05 ( $p < 0.05$ ).



## DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio radican básicamente en su diseño. Al tratarse de un estudio multicéntrico su planificación y administración es más compleja, y aumenta la dificultad en el control, supervisión, recogida y manipulación de los datos.

Además pueden producirse pérdidas de pacientes por ausencia en el seguimiento o fallecimiento. Otra limitación importante es la imposibilidad de realizar el enmascaramiento de los tratamientos debido a las características del estudio, ya que las vías de administración de los fármacos son diferentes en ambos esquemas de quimioterapia.

Por otro lado, todos los investigadores realizarán una práctica asistencial que habrán de combinar con la labor investigadora, lo que puede comprometer el cumplimiento de los plazos del estudio.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, al ser el centro coordinador del resto de hospitales que colaborarán en el estudio.

El estudio se realizará según los principios de investigación humana establecidos en la Declaración de Helsinki de octubre de 2013, bajo el marco de las normas de buena práctica clínica (Orden SCO 256/2007, BOE 13-II-2007) y del RD 1090/2015 de 24 de diciembre.

Todos los pacientes habrán de ser informados verbalmente y en términos comprensibles sobre los riesgos/beneficios de la inclusión en el ensayo clínico. Así mismo, la participación en el mismo será posible sólo tras la firma del consentimiento informado bien por el paciente o su representante legal. Se informará de la posibilidad de revocar el consentimiento. Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes adecuadamente según Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal de 15 de diciembre de 1999.

El estudio será registrado en la plataforma ClinicalTrials.gov con la finalidad de preservar al mínimo detalle su diseño inicial así como sus resultados obtenidos.

# PLAN DE TRABAJO

## Etapas del desarrollo del proyecto:

RESPONSABLE:		MESES														
Objetivo Actividades/tareas	Participantes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Elaboración protocolo de investigación, formulario de recogida de datos	3, 4, 5, 6, 7, 8	x														
Reclutamiento de los pacientes	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8		x	x	x											
Administración de tratamiento quimioterápico asignado en cada grupo	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8			x	x	x	x	x	x	x	x					
Seguimiento clínico de los pacientes según protocolo	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8			x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Seguimiento rutinario en Consultas Externas (control habitual según circunstancias del paciente).	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8												x	x		
Análisis estadístico de los datos obtenidos	3, 4, 6, 8													x	x	
Interpretación de resultados	3, 4, 5, 6, 7, 8													x	x	
Elaboración de pósters (Congresos nacionales e internacionales)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8														x	x
Elaboración de manuscrito (Publicación en revista de alto impacto)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8														x	x
Traducción al inglés (Publicación internacional)	1, 4, 8														x	

Figura 2. Cronograma de tareas e investigadores responsables

1. Antía López Muñoz
2. Thelmo Alejandro Quirós Figallo
3. Jerónimo Martínez García
4. Jose Luis Alonso Romero
5. Inmaculada Ballester Navarro
6. María Guirado Risueño
7. Cristina Ángeles Oyonarte
8. José Ponce Lorenzo

- Inicio del proyecto: Octubre de 2018: elaboración de protocolo de investigación, formularios de recogida de datos, pautas y protocolos a seguir.
- Noviembre 2018-Enero 2019: Reclutamiento de pacientes. Administración del tratamiento quimioterápico asignado durante un máximo de 6 meses. Recogida de datos en cada visita e introducción de los mismos en la base de datos.
- Mayo- Julio 2019: fecha de fin de administración del tratamiento.
- Julio 2019- Septiembre 2019: fin del seguimiento de los pacientes como parte del estudio. Pasarán al control normal y habitual establecido según las circunstancias de cada paciente.
- Septiembre 2019- Noviembre 2019: Análisis estadísticos de los datos obtenidos e interpretación de los resultados.
- Diciembre 2019: Preparación del manuscrito para su publicación y/o presentación a congreso.

#### **Distribución de las tareas del equipo investigador:**

Investigadores clínicos:

- Dra. López Muñoz y Dr. Quirós Figallo, médicos residentes de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- Dr. Martínez García. Facultativo especialista en Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- Dra. Ballester Navarro, facultativo especialista del Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.
- Dra. Guirado Risueño, facultativo especialista en Oncología Médica en el Hospital General Universitario de Elche (Alicante).
- Dra. Ángeles Oyonarte, facultativo especialista en Oncología Médica en el Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante.
- Dr. Ponce Lorenzo, facultativo especialista en Oncología Médica en el Hospital General Universitario de Alicante.

Investigador principal:

- Dr. Alonso Romero, facultativo especialista en Oncología Médica y actual Jefe del Servicio de Oncología Médica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

**Experiencia del equipo investigador:**

El Dr. José Luis Alonso Romero es oncólogo médico con más de 20 años de experiencia, actualmente jefe de servicio en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, jefe de sección de la Unidad de cáncer de mama, tumores ginecológicos y sarcomas y jefe de la sección de consejo genético. Cuenta además con una amplia carrera investigadora desde su formación como residente. Actualmente forma parte del Instituto Murciano de Investigación Biomédica como investigador asociado. Es director de tesis doctoral de numerosos doctores en la línea de Oncología Traslacional de la Universidad de Murcia. Forma parte activa en más de 41 ensayos clínicos fase II y fase III sobre farmacología experimental en Oncología Médica y se encuentra pendiente de iniciar ensayos clínicos fase I en los próximos meses.

El resto de investigadores colaboradores también tienen una amplia experiencia en la investigación clínica.

# MARCO ESTRATÉGICO

## 7.1 Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados previsibles

Los resultados de este ensayo clínico aportarán más información acerca de los perfiles de toxicidad de los esquemas de quimioterapia más empleados en primera línea del adenocarcinoma colorrectal metastásico. Se realiza en la población de referencia de nuestra práctica clínica habitual englobando 5 hospitales de referencia de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia. Podremos ver si los perfiles de toxicidad en nuestra población son similares a los publicados por los más recientes ensayos clínicos. Además obtendremos un dato que no se comunica normalmente en los estudios realizados hasta el momento comparando ambos esquemas: la tasa de ingreso hospitalario. Consideramos que complementando el análisis del perfil de toxicidad de estos tratamientos con el retraso en la administración de los siguientes ciclos de tratamiento y la tasa de ingreso hospitalario ayudamos a caracterizar mejor los perfiles de seguridad de ambos tratamientos.

En cuanto a la difusión de los resultados, la previsión realizada para este estudio es poder presentar las conclusiones extraídas en el congreso nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) del año 2019 a modo de ponencia o comunicación oral. En caso de que sea posible se prevé publicar la información en una revista de impacto de Oncología Médica, como Journal of Clinical Oncology (JCO).

## 7.2 Capacidad del proyecto de abordar los objetivos, prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación.

Con nuestro estudio abordamos los cuatro objetivos principales de esta estrategia. Los resultados de nuestro ensayo clínico pueden sentar la base para realizar nuevos estudios de mayor potencia estadística que a su vez favorezcan el desarrollo de nuevos proyectos y actividades de I+D+i.

También, el que sea un proyecto realizado en la región de Murcia y Comunidad Valenciana puede crear más proyectos nacionales que aumente el liderazgo de nuestro



país en el sector científico. Además se trata de un proyecto que abarca un reto global de la sociedad como es el mejorar el tratamiento y la calidad de vida de una patología grave de alta prevalencia en la población en estadios no curables.

## **8. Medios disponibles para la realización del proyecto**

Para la realización de nuestro estudio vamos a contar con los siguientes recursos:

- Consultas Externas de Oncología Médica de los cinco hospitales que participan en el estudio. Se contará con acceso al sistema informático para la obtención y procesamiento de la información.
- Hospitales de Día de los centros que colaboran en el estudio, donde se procederá a la administración de los dos esquemas de quimioterapia.
- Servicio de Urgencias de los centros participantes en el estudio con todos los recursos necesarios (servicio de Análisis Clínicos para realización de pruebas de laboratorio, departamento de Radiología para pruebas diagnósticas, etc).
- Despachos médicos y sala de sesiones de los correspondientes hospitales, para recogida de datos, área para reuniones y con acceso al sistema informático para la obtención y procesamiento de la información.
- Sala de estadística del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca donde el equipo de estadísticos realizará el análisis de resultados de nuestro estudio.
- Apoyo de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) y del Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB) en la realización del proyecto.

# **PRESUPUESTO**

## **Gastos de Personal:**

Los facultativos de Oncología Médica que participan en el estudio no recibirán retribución extra por colaborar en el ensayo clínico ya que se combinará con su práctica asistencial por la que ya reciben retribución del Sistema Murciano de Salud.

La revisión del estudio estadístico por un especialista tendrá un precio variable según el tiempo necesario en la revisión. Asumimos dos días de trabajo inicialmente que supondría un total de 800 euros.

## **• Gastos de Ejecución**

### **– Adquisición de bienes y contratación de Servicios:**

No se necesitará desembolso económico para el uso del programa de aleatorización EPIDAT ya que es de uso gratuito.

El programa SPSS que utilizaremos para el análisis estadístico tiene un precio de 99\$.

### **– Asistencia a Congresos:**

Inscripción al congreso nacional de Oncología Médica 2019: 450 euros (residente socio) o 700 euros (socio). Total de 2.300 euros.

## **• Gastos de viaje:**

- Desplazamiento: 320 euros.
- Alojamiento: 480 euros.
- Total de 800 euros.

## **• Total**

4.000 euros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Aug 4];68(1):7–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del Cáncer en España. 2018. Las cifras del cáncer en España 2018. 2018;24.
3. Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):972–81.
4. Douillard J-Y, Bennouna J, Senellart H. Is XELOX equivalent to FOLFOX or other continuous-infusion 5-fluorouracil chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2008 May [cited 2018 Aug 4];7(3):206–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002811704236>
5. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2018 Aug 4];16(11):3537–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817272>
6. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Aug 16 [cited 2018 Aug 4];18(16):2938–47. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2018 Aug 4];355(9209):1041–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>
8. Hartkamp A, van Boxtel AJ, Zonnenberg BA, Witteveen PO. Totally implantable venous access devices: evaluation of complications and a prospective comparative study of two different port systems. *Neth J Med* [Internet]. 2000 Dec [cited 2018 Aug 4];57(6):215–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11099790>
9. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001;19(8):2282–92. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.8.2282>

10. Cassidy J, Clarke S, D??az-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2006–12.
11. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: A final report of the AIO colorectal study group. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4217–23.
12. Cutsem E Van, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer : Results of a Large Phase III Study. 2001;19(21):4097–106.
13. Loree JM, Mulder KE, Ghosh S, Spratlin JL. CAPOX associated with toxicities of higher grade but improved disease-free survival when compared with FOLFOX in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2014;13(3):172–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.01.001>
14. Guo Y, Xiong B-H, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* [Internet]. 2016;34(2):94–104. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07357907.2015.1104689>



# ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo: **Estudio comparativo sobre la toxicidad del tratamiento con quimioterapia en primera línea en pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico: Esquema FOLFOX versus XELOX.**

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

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

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

# CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del ensayo: **Estudio comparativo sobre la toxicidad del tratamiento con quimioterapia en primera línea en pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico: Esquema FOLFOX versus XELOX.**

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos del representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

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

Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria

Comprendo que es posible retirarse del estudio:

- 1º Cuando así lo quiera el participante
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a \_\_\_\_\_ (nombre del participante), toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que \_\_\_\_\_ (nombre del participante) participe en el estudio.

Firma del Representante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

## **ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Estudio comparativo sobre la toxicidad del tratamiento con quimioterapia en primera línea en pacientes con adenocarcinoma colorrectal metastásico: Esquema FOLFOX versus XELOX.

**PROMOTOR DEL ESTUDIO:** *(A cumplimentar por investigador de cada uno de los centros)*

**Nombre:**

**Servicio:**

**CENTRO:**

**Teléfono:**

#### **Introducción:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos correspondientes y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **¿Cuál es el motivo del estudio?**

En este estudio se pretende conocer si existen diferencias en la toxicidad derivada de los tratamientos con los esquemas de quimioterapia FOLFOX y XELOX en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. Para ello se evaluarán las características de los efectos tóxicos observados, la tasa de ingreso hospitalario en cada grupo de tratamiento y el posible retraso subsecuente en la administración de los siguientes ciclos de tratamiento.

#### **Resumen del estudio:**

Se propone un ensayo clínico fase IV abierto, de diseño paralelo, multicéntrico y aleatorizado a dos brazos de tratamiento (esquema de quimioterapia FOLFOX o XELOX). En el estudio participarán un total de 220 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico que vayan a comenzar tratamiento con primera línea de quimioterapia en los hospitales

mencionados a continuación: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia), Hospital Universitario de Elche, Hospital Universitario de San Juan de Alicante y Hospital General Universitario de Alicante.

### **Participación voluntaria:**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### **¿Quién puede participar?**

El estudio se realizará en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico que vayan a comenzar primera línea de tratamiento con quimioterapia.

El reclutamiento de los participantes será a través de los oncólogos médicos de su hospital de referencia.

Si acepta participar usted va a formar parte de un estudio en el que se incluirán a unos 220 pacientes procedentes de 5 centros hospitalarios (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia), Hospital Universitario de Elche, Hospital Universitario de San Juan de Alicante y Hospital General Universitario de Alicante).

Tras comprobar que se cumplen los criterios de inclusión para poder empezar el estudio, los participantes serán citados en su hospital de referencia para comprobar que no presenten criterios que imposibiliten la entrada al estudio.

### **¿En qué consiste el estudio?**

En caso de cumplir los criterios de inclusión, en la consulta externa de Oncología Médica de su centro de referencia firmará el consentimiento informado para entrar en el estudio.

En una primera visita con su oncólogo médico se procederá a la redacción de su historia clínica, con la realización de exploración física completa, radiografía de tórax, electrocardiograma y analítica en el plazo de 21 días previo al inicio del tratamiento.

Durante los 7 días previos al inicio del tratamiento en una nueva consulta se evaluarán sus constantes vitales, su ECOG, peso y altura, y se realizará una analítica rutinaria. A lo largo del tratamiento se le realizará de nuevo una exploración física y analítica rutinaria en el día 1 de cada ciclo de tratamiento.



Al finalizar el tratamiento se mantendrá el seguimiento clínico durante 30 días más, que finalizará con una nueva analítica rutinaria y exploración física, medición de peso, talla y estado funcional.

Durante su seguimiento se evaluará la aparición de cualquier efecto adverso. Del mismo modo cualquier síntoma tendrá que ser notificado a su oncólogo médico.

Se aleatorizará a recibir tratamiento con quimioterapia de primera línea según el esquema FOLFOX oXELOX con la que se indica a continuación:

-FOLFOX mediante una infusión de 2 horas de duración de oxaliplatino  $100 \text{ mg/m}^2$  más una infusión de 2 horas de duración de leucovorín  $400 \text{ mg/m}^2$  seguido de 5-Fluoruracilo  $400 \text{ mg/m}^2$  administrado en bolo intravenoso y después 5-FU  $2,400\text{--}3,000 \text{ mg/m}^2$  en una infusión continua durante 46 horas cada 2 semanas.

-XELOX: infusión de 2 horas de duración de oxaliplatino  $130 \text{ mg/m}^2$  en el día 1 más capecitabina oral  $1000 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día en los días 1 y 14 cada 3 semanas.

El tratamiento se aplicará durante 24 semanas, hasta completar 8 ciclos de XELOX o 12 ciclos de FOLFOX o hasta aparición de toxicidad inaceptable.

#### **Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio:**

Los riesgos derivados de su participación en el estudio se basan en la toxicidad del tratamiento quimioterápico al que se le asigne.

Los posibles efectos secundarios de la quimioterapia le serán debidamente explicados a la hora de la firma del consentimiento informado.

#### **¿Cómo se asigna la intervención?**

El tipo de intervención que va a recibir se asigna al azar, es decir, ni usted ni el investigador deciden el grupo al que van a pertenecer. La asignación al azar es aceptable porque ambos tratamientos son igualmente recomendables. Este procedimiento es muy necesario para que los resultados del estudio sean válidos.

#### **Manejo de los datos personales:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones (si existe alguna situación especial por la que se necesitara conocer la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica 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.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presta, sus datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

#### **Compensación económica:**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos que le suministren en el estudio.

#### **Otra información relevante:**

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está

cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y el que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio

**Agradecimiento:**

Sea cual sea su decisión, tanto el promotor como el equipo investigador quieren agradecer su tiempo y atención. Usted está contribuyendo al mejor conocimiento y cuidado de su enfermedad lo que en el futuro puede beneficiar a multitud de personas.



