

6G-08-1

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo prospectivo, multicentro del NovoTTF-100A conjuntamente con Temozolomida comparando con Temozolomida solamente, en pacientes con GBM diagnosticado recientemente (EF-14)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Thomas Chen.

DECLARACIÓN DE DERECHO DE LOS SUJETOS A EXPERIMENTOS

Le han pedido que participe como sujeto en un experimento médico. Antes que decida si quiere participar en el procedimiento experimental, tiene derecho a la siguiente información.

LAS LEYES DEL ESTADO DE CALIFORNIA REQUIEREN QUE SEA INFORMADO DE:

1. La naturaleza y propósito del estudio.
2. Los procedimientos del estudio y cualquier medicamento o dispositivo que se utilice.
3. Los malestares y riesgos que puedan razonablemente esperarse del estudio.
4. Los beneficios que puedan razonablemente esperarse del estudio.
5. Procedimientos alternativos, medicamentos o dispositivos que puedan ser de utilidad y sus riesgos y beneficios.
6. Disponibilidad de tratamiento médico si ocurrieran complicaciones.
7. La oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio o los procedimientos.
8. La capacidad de retirarse del estudio en cualquier momento y discontinuar la participación sin afectar su atención futura en esta institución.
9. Recibir una copia escrita firmada y fechada del documento de consentimiento para el estudio.
10. La oportunidad de consentir libremente al estudio sin el uso de coerción.

He leído cuidadosamente la información precedente y comprendo por completo mis derechos como potencial sujeto en este estudio.

Fecha: _____ Hora _____

Firma: _____
(Participante en la investigación)

Study ID: HS-09-00608 Valid From: 3/22/2010 To: 12/2/2010

CONSENTIMIENTO INFORMADO

6G-08-1

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo prospectivo, multicentro del NovoTTF-100A conjuntamente con Temozolomida comparando con Temozolomida solamente, en pacientes con GBM diagnosticado recientemente (EF-14)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Thomas Chen.

DEPARTAMENTO: Oncología/Medicina

NÚMERO DE TELÉFONO DURANTE LAS 24 HORAS: (323) 865-3000

Por favor, tómese todo el tiempo que necesite para leer el documento de consentimiento y, si lo desea, lléveselo a su casa. También podrá intercambiar opiniones con sus familiares, amistades o con su médico. Es posible que le sea difícil comprender algunas palabras. Si es así, por favor haga preguntas. Si decide participar en este estudio se le pedirá que firme este documento.

¿POR QUÉ SE ESTÁ REALIZANDO ESTE ESTUDIO?

Está invitado como un posible participante porque usted ha sido diagnosticado con glioblastoma multiforme (GBM). El tratamiento estándar para el GBM es la cirugía seguida de radiaciones y quimioterapia con temozolomida; no obstante, esto no ha mostrado tener muchos beneficios para los pacientes.

El objetivo de este estudio de investigación es observar si el dispositivo experimental, tratamiento con NovoTTF 100A junto a la temozolomida es mejor que la quimioterapia estándar con temozolomida solamente.

El NovoTTF-100A es un dispositivo investigativo portátil que funciona con batería produciendo campos TTF en el cuerpo humano a través de electrodos de superficie colocados en la piel. En este estudio, los electrodos se colocan en la cabeza rasurada del paciente y deben remplazarse cada tres o cuatro días. Los campos TTF son de muy baja intensidad, campos eléctricos de frecuencia intermedia que en modelos experimentales disminuyen el crecimiento de las células del tumor. La utilización de NovoTTF-100A no está aprobada por La Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos.

Unos 283 participantes recientemente diagnosticados con glioblastoma multiforme formarán parte de este estudio globalmente y alrededor de 10 a 15 serán de USC.

¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO?

Si decide participar y reúne todos los requisitos para participar en el estudio, será asignado al azar (como extraer un número de un sombrero) a uno o dos grupos. Tendrá dos oportunidades de tres de recibir el tratamiento con el dispositivo NovoTTF-100A junto con Temozolomida y una oportunidad de tres de recibir Temozolomida solamente.

Si se le asigna al grupo de Temozolomida solamente recibirá el tratamiento estándar de Temozolomida de mantenimiento una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo de 28 días. La Temozolomida es una píldora que se toma oralmente.

Si ha sido asignado al grupo de tratamiento con NovoTTF-100A, el tratamiento del estudio con el dispositivo, comenzará tan rápido como sea posible conjuntamente con el tratamiento de mantenimiento con Temozolomida como se explicó anteriormente.

El tratamiento en estudio con NovoTTF-100A se les dará a los pacientes en la clínica de paciente ambulatorio. Durante esta visita, se le explicará como operar este dispositivo, remplazar las baterías gastadas, recargarlas y conectarse a un suministro externo de electricidad para utilización nocturna. El tratamiento del estudio consiste de colocarse cuatro electrodos eléctricos aislados en la cabeza mientras dure el estudio.

La colocación de los electrodos requiere que su cráneo esté completamente rasurado antes del tratamiento.

Después de esta visita continuará el tratamiento del estudio en su casa, donde debe continuar su rutina diaria. Tendrá que visitar la clínica para asesoramiento técnico dos veces a la semana durante el tratamiento de estudio para remplazar los electrodos y rasurar nuevamente su cráneo o para ser adiestrado en el reemplazo de los electrodos en la casa, en este caso visitará la clínica para asesoramiento técnico dos veces por mes después de terminado el período de entrenamiento de tres visitas. Cada ciclo de tratamiento en el estudio consistirá en aplicar de forma continua el tratamiento con el NovoTTF-100A por un mes, conjuntamente con la Temozolomida oral por los primeros 5 días de cada ciclo. Se le ofrecerán múltiples ciclos del tratamiento en estudio mientras el tumor esté estable o reduciéndose. Si su tumor creciera durante el estudio, se le ofrecerá una segunda opción de tratamiento entre las cuales se encuentran:

1. Re-operación (el tratamiento con NovoTTF-100A se interrumpirá hasta que sane la herida, pero no menos de 2 semanas).
2. Terapia de radiación local (por ejemplo cuchillo gamma).
3. Segunda línea de tratamiento de quimioterapia.
4. Combinación de lo anterior.

El tratamiento del estudio con NovoTTF-100A se detendrá a los 24 meses, en el momento de una segunda progresión (crecimiento del tumor) o si su estado no le permite continuar recibiendo el tratamiento del estudio.

Durante el estudio, independientemente del grupo al que haya sido asignado (NovoTTF-100A y temozolomida o temozolomida sola), tendrá que regresar a la consulta externa del hospital una vez al mes donde será examinado por un médico y donde se la harán análisis de laboratorio de rutina. Estas visitas de rutina continuarán mientras permanezca recibiendo el tratamiento.

Después de interrumpir el tratamiento, tendrá que regresar una vez al mes durante dos meses más a la consulta externa de la clínica para exámenes similares de seguimiento. Durante estas visitas mensuales a la clínica, será examinado física y neurológicamente. Además, se harán análisis de sangre. Se le hará un IRM de su cabeza rutinaria en la visita de base y cada dos meses. Después de este plan de seguimiento, se le contactará por teléfono una vez al mes para que responda a preguntas básicas sobre su estado de salud, pero no necesitará regresar a la clínica, a menos que el médico lo indique para cuidados de rutina.

Como parte de este estudio, si hubiera una muestra de tejido de su tumor disponible de su cirugía o biopsia, esta será analizada para determinar algo llamado “estado de metilación MGMT”. Esta es una prueba que observa las enzimas que tiene y que afectan la capacidad de su cuerpo de reparar el ADN. Los resultados de este análisis ayudarán a los investigadores y al patrocinador del estudio a evaluar el papel, si existiera alguno, de esta enzima y su repercusión en el estudio. Las muestras no se identificarán con su nombre, solo con sus iniciales y un número. Estas se enviarán a una compañía llamada OncoMethylome Sciences, Inc, cuya casa matriz se encuentra en Bélgica con sucursales en los Estados Unidos. Las muestras serán destruidas un mes después que los resultados de los análisis hayan sido confirmados.

La prueba de metilación MGMT no es un requerimiento para participar en el estudio. Esta prueba se hará solo si queda disponible un remanente de tejido de una cirugía o biopsia previa. Si esta muestra de tejido está disponible, se enviará al laboratorio central de OncoMethylome Sciences, Inc. para su procesamiento.

Estoy de acuerdo en que el tejido remanente de una cirugía o biopsia previa, sea utilizado para un análisis de metilación MGMT.

Sí _____ No _____ Iniciales _____

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS Y MALESTARES?

Riesgos de NovoTTF-100A

No se espera ningún efecto secundario serio del tratamiento con el NovoTTF-100A. Es posible que el tratamiento del estudio cause irritación local, rupturas de la piel o infección en los lugares en los que el electrodo hace contacto con su piel, no obstante estas situaciones, si ocurren, serán evaluadas y tratadas por el médico y deben sanar completamente cuando se termine el tratamiento. Puede además sufrir dolores de cabeza y fatiga. Además, es posible que el tratamiento del estudio no sea eficaz en demorar la progresión del tumor o en provocar una regresión del mismo.

Otros riesgos potenciales de cualquier dispositivo eléctrico como el NovoTTF-100A, incluyen los riesgos de desperfectos eléctricos o mecánicos, shock eléctrico o interferencia electromagnética. No obstante, el patrocinador del estudio ha tomado las medidas para minimizar las probabilidades de ocurrencia de estos riesgos.

En un pequeño estudio con diez pacientes recientemente diagnosticados con GMB y tratados con el NovoTTF-100A, a los pacientes se les practicó una cirugía y recibieron tratamiento con radiaciones. Seguidamente al tratamiento con radiaciones, todos los pacientes recibieron la quimioterapia con temozolomida conjuntamente con múltiples sesiones de tratamiento utilizando los campos TTF durante cuatro semanas.

El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron efectos secundarios graves relacionados con el mismo en ninguno de los pacientes. Durante el tratamiento, puede aparecer una dermatitis por contacto leve o moderada (una inflamación de la piel), bajo el gel utilizado con los electrodos (parecidos a vendajes con alambres conectados) colocados en el cuero cabelludo de los pacientes durante el tratamiento de estudio. En la mayoría de los casos, la dermatitis aparece por primera vez durante el segundo ciclo de tratamiento. La reacción de la piel mejora con la utilización de cremas esteroideas y/o antibióticas.

En este pequeño estudio, los resultados sugieren un mejoramiento en el tiempo que toma a la enfermedad comenzar a crecer de nuevo y en cuanto a la duración de vida de los pacientes.

Riesgos de la Temozolomida:

Probables:

- Náusea y/o vómitos
- Falta de apetito
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Estreñimiento
- Somnolencia/fatiga
- Incapacidad para dormir
- Pérdida del cabello

Menos probables:

- Reducción en los conteos de glóbulos blancos de la sangre, lo cual puede incrementar el riesgo de contraer infecciones graves.
- Diarreas
- Fiebre
- Llagas en la boca
- Erupción cutánea
- Elevación en las enzimas del hígado (reversible)
- Hinchazón de los brazos y piernas
- Pérdida de la memoria
- Confusión
- Comezón
- Aumento en la necesidad de orinar
- Debilidad
- Dolor de espalda
- Mareos
- Hormigueo/ardentía de los brazos y piernas
- Ansiedad
- Depresión
- Dolor estomacal
- Visión borrosa

Raros, pero serios:

- Falta de capacidad para poder llevar a cabo las actividades diarias.
- Convulsiones
- Debilidad en un lado de su cuerpo.
- Coordinación anormal.
- Parálisis
- Síndrome mielodisplástico (problema con la médula que provoca disminución en la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas y que puede conducir algunas veces a cáncer en la sangre).

Otros:

Mientras está participando en este estudio, puede sufrir otras complicaciones tradicionalmente asociadas con el progreso de la enfermedad GMB, lo cual incluye convulsiones, pérdidas neurológicas y funcionales, dolores de cabeza, náuseas, vómitos y hasta la muerte. Como es difícil determinar si estos

síntomas estás relacionados con el tratamiento con NovoTTF-100A, es poco probable pero desconocida la probabilidad de que este tratamiento aumente estos riesgos.

Es posible que experimente efectos secundarios hasta ahora desconocidos.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS EN EL EMBARAZO?

No sabemos si este dispositivo o el medicamento en este estudio puedan hacerle daño a su bebé en gestación. Si está embarazada no puede formar parte de este estudio. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe hacerse una prueba de embarazo para asegurar que no está embarazada. Debe utilizar un método de control de natalidad mientras está en este estudio.

Si está dando de lactar y no quiere dejar de hacerlo, no puede formar parte de este estudio. La única manera de tomar parte en este estudio es dejar de dar el pecho y no utilizar su leche materna para alimentar al bebé hasta que el doctor le diga que no hay peligro.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

No hay ninguna garantía de que el NovoTTF-100A pueda aliviar sus síntomas o detener la progresión de su cáncer. Sus síntomas pueden no experimentar ningún cambio. Es por eso, que puede que no reciba beneficio directo de su participación en el estudio. Sin embargo, la información obtenida de este estudio podrá ayudar en el futuro a los investigadores a desarrollar nuevas pruebas o medicamentos que ayudarán a otros pacientes con GBM en el futuro.

¿CUÁLES SON LAS OTRAS OPCIONES?

Sus otras opciones pueden incluir:

- Recibir tratamiento o atención para su cáncer sin estar en un estudio. Existen actualmente solo dos tratamientos aprobados por la FDA para pacientes con GBM diagnosticado recientemente. Cirugía de resección con una implantación de obleas de Gliadel seguida de terapia con radiaciones o cirugía de resección (con o sin Gliadel) seguida de radioterapia combinada y Temozolomida, con mantenimiento de Temozolomida por los seis meses siguientes a la radioterapia.
- Formar parte de otro estudio.
- No recibir tratamiento, excepto cuidado de confort, también conocido como cuidado paliativo. Este tipo de cuidado ayuda a reducir el dolor, cansancio, problemas del apetito y otros problemas causados por el cáncer. No trata el cáncer directamente, sino que en su lugar trata de mejorar cómo se siente. El cuidado de confort trata de mantenerle tan activo y confortable como sea posible.
- Puede optar por no recibir ningún tratamiento para su enfermedad.

Una alternativa sería no formar parte de este estudio.

¿SE MANTENDRÁ SU INFORMACIÓN EN PRIVADO?

El investigador y la Junta Revisora Institucional (IRB) mantendrán sus expedientes en privado en la medida que la ley lo permita. El IRB es un panel que revisa investigaciones, compuesto de profesionales y miembros de la comunidad, quienes inspeccionan y controlan los estudios de investigación para proteger los derechos y el bienestar de los participantes en investigaciones. Funcionarios enviados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés por Food and Drug Administration) y el patrocinador Novocure, pueden ver sus expedientes de la investigación y expedientes médicos. Los expedientes de los participantes se mantendrán confidenciales a no ser que la ley requiera que los

hagamos públicos. La información de este estudio podrá ser publicada en revistas científicas o presentada en reuniones. Si esto ocurre, no se utilizarán los nombres de los participantes.

Para evitar esta brecha en la confidencialidad, la transmisión electrónica de los datos estará protegida por una contraseña. Solo el personal calificado (que ha recibido entrenamiento) tendrá acceso a la base de datos.

¿CUÁLES SON LOS COSTOS?

El patrocinador paga todas las pruebas y procedimientos que se le proporcionen en este estudio de investigación. No se les cobrará ni a usted, ni a su plan de salud/compañía de seguros el costo de ninguna prueba o procedimiento que se haga con el solo fin de conducir el estudio de investigación. Si usted requiere algunas pruebas o procedimientos regulares para el tratamiento de su enfermedad que no estén vinculados a este estudio de investigación y que normalmente se haría si no estuviera participando en este estudio de investigación, usted y/o su plan de salud o compañía de seguros, recibirán las facturas por el costo de dichas pruebas o procedimientos regulares y usted será responsable de sus co-pagos normales y deducibles normales.

El dispositivo experimental y todo lo necesario, serán suministrados gratuitamente por el patrocinador del estudio mientras está participando en el mismo.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR FORMAR PARTE DE ESTE ESTUDIO?

No se le pagará por su participación en este estudio. Los viajes de ida y vuelta a los centros técnicos de NovoCure para el remplazo de los electrodos serán reembolsados directamente por NovoCure. El reembolso se realizará en efectivo en el momento en que los electrodos sean remplazados. Esto cubrirá los gastos directos de un taxi, de un auto alquilado o el reembolso de las millas recorridas si usted utiliza su propio vehículo. La cantidad máxima que será reembolsada es de \$250 por viaje.

¿QUÉ SUCEDE SI SE LASTIMA O NECESITA ATENCIÓN DE EMERGENCIA?

Es muy importante que le diga al médico del estudio, Dr. Thomas Chen, si piensa que se ha lesionado porque ha tomado parte en este estudio. Puede decírselo al médico en persona o comunicarse con él al 323-865-3000.

Si requiere atención o tratamiento médico como resultado de una lesión causada por su participación en este estudio, se le brindará atención médica y tratamiento médico de urgencia. El patrocinador pagará los gastos de los cuidados o del tratamiento a las lesiones relacionadas con su participación en el estudio de investigación que no están cubiertas por su compañía de seguros privada o por un tercero que asuma estos pagos (excluyendo cualquier programa gubernamental de beneficios en cuyo caso el patrocinador pagará todas las facturas que sean razonables). No se brinda ninguna otra forma de compensación por lesiones resultantes de su conducta personal o participación en actividades fuera de la configuración del protocolo del estudio. No se brinda compensación financiera por cosas tales como pérdida de salarios, discapacidad o malestar, pérdidas reclamadas por esposos o familiares, gastos médicos debido al tratamiento de cualquier otra condición, o que no esté vinculada al estudio, o por ningún otro gasto que surja o reclame ha sido ocasionado por alguna lesión causada por la investigación.

No obstante, al firmar este documento usted no ha renunciado a ninguno de sus derechos legales.

¿RECIBIRÁ INFORMACIÓN NUEVA SOBRE ESTE ESTUDIO?

Durante el estudio podríamos aprender cosas nuevas sobre los riesgos y beneficios de estar en el estudio. Si es así, compartiremos con usted esta información. Puede cambiar de parecer respecto a la participación en este estudio según esta información. Si se le brinda información nueva, le pediremos que acceda a continuar participando en este estudio.

¿BAJO CUÁLES CIRCUNSTANCIAS PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN?

- Si no sigue las instrucciones del investigador.
- Si el médico del estudio cree que es para su bien que usted deje de participar en el estudio.
- Si presenta algún efecto secundario grave producto del NovoTTF-100A que impida continuar con el tratamiento del estudio; y
- Si su enfermedad se agrava o si el patrocinador cierra el estudio, dejará de participar en el mismo. Si esto sucede, el investigador hablará con usted acerca de otras opciones.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE Y QUÉ SUCEDE SI USTED DECIDE NO PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es voluntaria. Su decisión, sea la de participar o no, no afectará su atención presente o futura en esta institución. No está renunciando a ningún reclamo o derecho legal. Si decide formar parte de este estudio, está en libertad de cambiar de parecer y dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

¿CON QUIÉN SE COMUNICA SI TIENE PREGUNTAS O PROBLEMAS?

Puede comunicarse con _____ al _____ con cualquier pregunta, preocupación o queja sobre su participación en este estudio. Si piensa que se ha lastimado al participar en este estudio, por favor, póngase en contacto con el Dr. Thomas Chen, al 323 865-3000. Si tiene alguna pregunta, preocupación o queja sobre sus derechos como sujeto de estudio y no puede comunicarse con el equipo de investigación, o si quiere hablar con alguien independiente del equipo de investigación, por favor comuníquese con la oficina de la Junta Revisora Institucional al teléfono 323-223-2340, entre 8:00 AM y las 4:00 PM. (Fax: 323-224-8389 o e-mail al irb@usc.edu). Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante de un estudio, puede también comunicarse con la Oficina de la Junta Revisora Institucional a los números precedentes o escriba a: Institutional Review Board LAC+USC Medical Center, Suite 4700, 1200 North State Street, Los Ángeles, CA 90033.

CONVENIO:

He leído (o me han leído) la información precedente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas. Todas mis preguntas han sido contestadas. He decidido firmar este documento para poder formar parte de este estudio.

Nombre del participante en la investigación	Firma	Fecha y Hora de la firma
---	-------	--------------------------

Nombre del testigo	Firma	Fecha y Hora de la firma
--------------------	-------	--------------------------

Study ID: HS-09-00608 Valid From: 3/22/2010 To: 12/2/2010

UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA/KENNETH NORRIS, JR. COMPREHENSIVE CANCER CENTER
USC/Norris Comprehensive Cancer Center - 1441 Eastlake Ave., Los Angeles, CA 90033 Tel. (323) 865-3000
Los Angeles County/USC Medical Center - 1200 N. State St., Los Angeles, CA 90033 Tel. (323) 226-6395
USC/University Hospital - 1500 San Pablo St., Los Angeles, CA 90089-9177 Tel. (323) 442-8500

Le he explicado personalmente la investigación al participante en la investigación y he contestado todas las preguntas. Creo que comprende la información descrita en este consentimiento informado y que libremente participa en este estudio.

Nombre del investigador/persona consentimiento informado	Firma	Fecha y Hora de la firma
---	-------	-----------------------------

Si corresponde:
He traducido oralmente este documento de consentimiento informado al participante en la investigación.

Nombre del traductor	Firma	Fecha y Hora de la firma
----------------------	-------	-----------------------------

Study ID: HS-09-00608 Valid From: 3/22/2010 To: 12/2/2010