

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

INFORME FINAL DE ENSAYO CLÍNICO

TÍTULO	TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYE ZEVALIN + BEAM EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B REFRACTARIO
Código del Protocolo:	GELTAMO- Z-BEAM LDCGB
Nº EudraCT:	2007 – 003198 - 22
Medicamento en investigación:	Y90-IBRITUMOMAB TIUXETAN
Indicación:	Linfoma Difuso de Célula B Grande
Diseño:	Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado, no aleatorizado en fase II. Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica comercializada en nuevas condiciones de uso.
Promotor:	GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea) Secretaría de GEL/TAMO: Ana Méndez López. Sº de Hematología. H. U. Marqués de Valdecilla. C/ Marqués de Valdecilla, s/n. 39008-Santander
Fase:	II
Fecha de inicio:	10/01/2008 (apertura del primer centro) 23/01/2008 (Inclusión del Primer Paciente)
Fecha de finalización:	19/09/2010
Investigador Coordinador:	Dr. Javier Briones Mejjide. Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Cruz y San Pau Mas Casanovas, 90. 08041 Barcelona. e-mail: jbriones@hsp.santpau.es Dra. Dolores Caballero Servicio de Hematología H. Clínico Universitario de Salamanca Paseo de San Vicente 58-182 37007 Salamanca e-mail: cabarri@usal.es
Informe preparado por:	Mónica Ortego, PhD. Senior Clinical Research Associate II/Lead CRA Pharm-Olam International Spain, S.L. Avda. del Mediterráneo, 44 D, 5º 28007 Madrid. Spain Tel: +34 91 145 91 18 Fax: 91 434 27 73 monica.ortego@pharm-olam.com
Fecha:	27 de Marzo de 2012

La realización y archivo del presente ensayo clínico fue llevado a cabo siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

2 RESUMEN

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO: TRASPLANTE AUTOLÓGICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYE ZEVALÍN + BEAM EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B REFRACTARIO

CÓDIGO DEL ENSAYO: GELTAMO- Z-BEAM LDCGB

INVESTIGADOR PRINCIPAL**Coordinadores del estudio:**

Dr. Javier Briones Mejjide.

Servicio de Hematología Clínica.

Hospital de la Santa Cruz y San Pau.

Mas Casanovas, 90.

08041 Barcelona.

e-mail: jbriones@hsp.santpau.es

Dra. Dolores Caballero

Servicio de Hematología

H. Clínico Universitario de Salamanca

Paseo de San Vicente 58-182

37007 Salamanca

e-mail: cabarri@usal.es

INVESTIGADORES PARTICIPANTES:**Investigadores participantes:**

Dra. Dolores Caballero

Dr. Javier Briones

Dra. Eva González

Dr. José Francisco Tomás

Dr. Jorge Gayoso

Dr. Carlos Grande

Dr. José Antonio García-Marco

Dra. Reyes Arranz

Dr. Miguel Angel Canales

Dr. Isidro Jarque

Dr. Pascual Fernández

Dr. José María Moraleda

Dra. Immaculada Heras

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Dr. Antonio Torres Dr. Eulogio Conde Dra. Teresa Bernal Dr. Carlos Panizo Dr. Miguel Hernández

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

CENTROS PARTICIPANTES

H. Clínico Universitario de Salamanca.

H. de la Santa Cruz y San Pau. Barcelona.

Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

M.D. Anderson Internacional. Madrid.

H.U. Gregorio Marañón. Madrid.

H. U. Doce de Octubre. Madrid.

H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

H. U. La Princesa. Madrid.

H.U. La Paz. Madrid.

H.U. La Fe. Valencia.

H.U. de Alicante.

H.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

H. Morales Messeguer. Murcia.

H. Reina Sofía. Córdoba.

H. Marqués de Valdecilla. Santander.

H.U. Central de Asturias. Oviedo.

Clinica Universitaria de Navarra. Pamplona.

H. U. de Canarias.

El CEIC de referencia para este ensayo clínico es el CEIC del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

PUBLICACIÓN:

Periodo de estudio:

Periodo de inclusión 24 meses.

Seguimiento mínimo 12 meses.

Duración total 36 meses desde la inclusión del primer paciente. Periodo de observación para supervivencia 60 meses.

Fase de desarrollo: II

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia (tasa de respuestas completas) de la administración de Zevalin en el tratamiento de acondicionamiento en pacientes con linfoma difuso de célula grande B refractario, sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Análisis de la seguridad y perfil de toxicidad.

Tasa global de Respuesta clínica (respuesta completa+respuesta parcial)

Supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Analizar la reconstitución hematológica e inmunológica después de la administración de los progenitores hematopoyéticos tras acondicionamiento con 90Y-Ibritumomab Tiuxetan+BEAM.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

METODOLOGIA:

Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado, no aleatorizado en fase II.

Enfermedad de estudio: Linfoma difuso de célula B grande refractario

Período de inclusión 24 meses.

Seguimiento mínimo 12 meses.

Duración total 36 meses desde la inclusión del primer paciente.

Período de observación para supervivencia 60 meses.

Fecha prevista de inicio el estudio. La aprobación de la AEMPs fue el 14 de noviembre de 2007. El primer centro se inició en de 2007.

Variable principal de valoración: Tasa de respuestas clínicas completas según los criterios de Cheson (1999).

Población en estudio: Pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de célula grande B refractario a tratamiento previo, candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica.

NÚMERO DE PACIENTES (planeados y analizados):

Pacientes planeados: 42

Pacientes finalmente incluidos en el ensayo: 31

Pacientes analizados:30

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

1. Pacientes que han otorgado su consentimiento informado por escrito
2. Los pacientes deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
 - No obtener respuesta parcial tras quimioterapia de primera línea que incluya antraciclinas + rituximab (R-CHOP, R-MegaCHOP, R-EPOCH, o similar), o bien,
 - Ausencia de respuesta parcial tras recibir quimioterapia de rescate (post-inducción) que incluya R-IFE, R-ESHAP, R-ICE o similar.
 - Pacientes en primera recidiva que no alcancen una remisión parcial con la quimioterapia de rescate.
 - Pacientes con linfoma transformado, en primera remisión parcial (No RC).
3. Enfermedad estable en el momento del trasplante.
4. Edad ≥ 18 años y ≤ 70 años.
5. Esperanza de vida superior a tres meses.

Además, todos los pacientes deberán cumplir los requisitos de la práctica clínica habitual para poder ser sometidos a un trasplante de progenitores hemopoyéticos:

1. Estado general (ECOG) < 3
2. FEV1, DLCO y FVC $\geq 50\%$ de los valores teóricos normales.
3. Fracción de eyección ventricular (por ecocardiografía o ventriculografía isotópica) $\geq 50\%$.
4. Bilirrubina total y transaminasas < 3 veces el valor máximo normal, salvo que sea atribuible a la enfermedad de base.
5. Creatinina < 2 veces el valor máximo normal y aclaramiento de creatinina > 40 mL/min, salvo que sea atribuible a la enfermedad de base.
6. Ausencia de cardiopatía sintomática, cirrosis o hepatitis activa por virus B ó C.
7. Serología negativa para VIH.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Imposibilidad de recoger mediante aféresis un número de células CD34+ $\geq 2 \times 10^6$ /kg.
2. Hipersensibilidad conocida a proteínas de ratón.
3. Afección del SNC por el linfoma.
4. Linfoma en progresión en el mes previo a la fecha del trasplante.
5. Tratamiento previo con radioinmunoterapia.
6. Trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos previo.
7. Mujeres embarazadas, o en período de lactancia, o adultos en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
8. Tratamiento dentro de un ensayo clínico en un plazo de 30 días antes de la entrada en el estudio.
9. Enfermedad psiquiátrica activa, incluyendo trastornos adictivos.
10. Existencia de neoplasia no hemopoyética activa, a excepción de carcinoma basal cutáneo o carcinoma intraepitelial de cérvix.

PRODUCTO, DOSIS, MODO DE ADMINISTRACIÓN Y LOTES:

Ibritumomab tiuxetan 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml. Modo de administración: infusión intravenosa según instrucciones de la ficha técnica.

Lotes utilizados: Zevalin R02401; P22101; R31301; R02401; 61022^a

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO: Una dosis de Y-90 Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) (día -14). Dos dosis de administración de rituximab (día -21 y día -14).

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

EFICACIA:

Respuesta clínica al tratamiento. Se consideran evaluables para eficacia, todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis de la medicación del estudio. La respuesta ha sido evaluada siguiendo los criterios de respuesta Cheson 1999:

RC: Respuesta completa

RCi: Remisión completa incierta

RP: Remisión parcial

EE: Enfermedad estable

PE: Progresión de la enfermedad

R: Recaída

NE: no evaluable

SEGURIDAD:

Perfil de toxicidad y seguridad de la consolidación. Se analizan los datos relativos a:

Cumplimiento de protocolo

Toxicidad, incidencia tipo y severidad de los acontecimientos adversos

Respuesta clínica

Tratamiento para la recuperación

Recuperación hematológica e Inmunológica

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander.

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: **Ibritumomab tiuxetan** 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

MÉTODO ESTADÍSTICO: Los análisis utilizados en este ensayo han sido principalmente descriptivos, las variables discretas se han analizado mediante frecuencias y porcentajes y las variables continuas mediante la media, mediana, desviación típica y rango. Las variables tiempo dependientes han sido analizadas mediante Kaplan-Meier.

RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES

RESULTADOS DE EFICACIA:

Un total de 28 pacientes fueron trasplantados y previamente recibieron la terapia de consolidación con rituximab e Y⁹⁰-Ibritumomab (Y⁹⁰-Zevalin®) y el esquema BEAM.

El objetivo principal del estudio es evaluar la **eficacia del tratamiento** en la variable principal de tasa de respuesta completa. En la tabla 28 se observa la tasa de respuesta completa.

La **tasa de respuesta completa** ha sido de un **60%; IC 95% (42.5-77.5)**. La **tasa de Respuesta Objetiva** que incluye la RC + RP ha sido de un **70% IC 95% (53.6-86.4)**. La tasa de recaída es del 20% IC 95% (5.7-34.3), evaluados sobre un total de 30 pacientes. La media del tiempo de seguimiento en la muestra global fue de 20,1 ±6.9 meses (rango de 0.3-39.0), el tiempo de seguimiento en la muestra de pacientes vivos ha sido de 24.8 meses (N=19) y en la muestra de pacientes fallecidos ha sido de 10.2 (N=9). Sin embargo debido a la terminación prematura del ensayo el seguimiento total previsto de 5 años se ha visto acortado, aunque algunos de los pacientes han tenido un seguimiento máximo total de 36 meses.

No se alcanza la mediana del tiempo hasta la progresión figura 2. El tiempo de seguimiento máximo ha sido de 39 meses. El número de pacientes que han presentado una progresión o fallecimiento por la enfermedad ha sido de 8 pacientes a lo largo del estudio. Sin embargo, el porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 71.4%; IC95% (54.7%-88.1%).

Con respecto al análisis de supervivencia como se observa en la figura 3, no se alcanza la mediana de la supervivencia global. El número total de pacientes que han fallecido a lo largo del estudio ha sido 9. El porcentaje de supervivencia global a los 2 años es del 70.0% IC95% (52.5%, 87.5%)

Con respecto a la supervivencia libre de progresión se observa en la figura 4 que no se alcanza la mediana de la supervivencia libre de progresión. El número total de pacientes que han presentado una progresión de la enfermedad o han fallecido por cualquier causa a lo largo del estudio ha sido 9. El porcentaje de supervivencia libre de progresión calculado a los dos años es del 67.5%; IC95% (50.0%, 85.0%). **A solicitud del promotor, se desarrollaron análisis adicionales de supervivencia en los que se incluyeron a aquellos pacientes que no habían sido trasplantados. En dichos pacientes se calcularon los tiempos de supervivencia desde la fecha de administración de Zevalin en lugar desde el tiempo del trasplante. Los resultados de las supervivencia son los siguientes: El porcentaje de supervivencia global a los 2 años es del 65.3% IC95% (47.8%, 82.8%). El porcentaje de supervivencia libre de progresión calculado a los dos años es del 63.0%; IC95% (45.5%, 80.4%). El porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 69.0%; IC95% (52.2-85.8%).**

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR:

GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea)

Secretaría de GEL/TAMO:

Ana Méndez López.

Sº de Hematología.

H. U. Marqués de Valdecilla.

C/ Marqués de Valdecilla, s/n.

39008-Santander

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Zevalin®. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión*

PRINCIPIO ACTIVO: Ibritumomab tiuxetan 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalin® se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml.

RESULTADOS DE SEGURIDAD:

Los resultados con respecto a la mortalidad, como se observa en la tabla 40 es de un 36.7% para la mortalidad global. Si analizamos la mortalidad relacionada con el trasplante solo está relacionada un 3.3%, luego parece que el riesgo de mortalidad relacionado con el trasplante es bajo. En la mayoría de los casos la mortalidad ha sido relacionada con la progresión de la enfermedad y en ningún caso con el tratamiento farmacológico. Luego parece que el tratamiento Z-BEAM+ TASPE es asumible como seguro.

Respecto de los acontecimientos adversos, en el estudio GELTAMO-Z-BEAM la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos son de toxicidad gastrointestinal, aunque de bajo grado (I-II), de carácter infectivo en un porcentaje bajo (3.3%) y en menor cantidad, aunque si más grave los hematológicos, como neutropenia (grado IV) con un porcentaje de 6.7% o trombopenia grado IV en un porcentaje de 3.3%. En menor porcentaje y en menor grado síntomas constitucionales como astenia y fiebre (grado I, 3.3%). Todos ellos están recogidos en la tabla 39 y 40 de toxicidad.

Respecto a la toxicidad asociada al trasplante, se ha evaluado la aparición y duración de fiebre como acontecimiento adverso principal.

De los 30 pacientes evaluados, 23 (76.7%) presentaron fiebre. La duración media fue de 6.4 días y el tratamiento para la recuperación se puede observar en la tabla 34. En el 87% de los casos se recuperó del evento con tratamiento de G-CSF, un 17.4% con tratamiento de Eritropoyetina junto con tratamiento antibiótico, aunque no en todos los casos, según se puede observar en la tabla 34.

La recuperación hematológica, se puede observar en la tabla 37. El 80% de los pacientes recuperan el perfil hematológico en un tiempo medio de 11,3 días en el caso de neutrófilos >500 y 83% de los pacientes en 15.4 días para neutrófilos >1.000. En el caso de las plaquetas la recuperación se alcanza en un 83.3% de los pacientes: 15.2 días en el caso de los pacientes con Plaquetas >20.000 y el 80 % de los pacientes con una media de 33.5 días para alcanzar plaquetas >50.000. Se observa que la recuperación de plaquetas es algo más lenta que la de neutrófilos.

En la tabla 38, se refleja la recuperación inmunológica. En este caso la recuperación es más lenta y con menos éxito de porcentaje de pacientes recuperados.

Se han medido 3 tipos celulares como marcadores de recuperación inmunológica:

- Niveles de Células NK ≥ 100 cels/ μ L. Esta recuperación fue del 60% de los pacientes con un tiempo de recuperación medio de 272.3 días.
- Niveles de Linfocitos T: CD4+ ≥ 200 y CD8+ ≥ 200 cels/ μ L. Se alcanzó en un 53.3% de los pacientes con un tiempo medio de recuperación de 224.3 días.
- Niveles de Linfocitos B ≥ 100 cels/ μ L. Se alcanzó en un 50% de los pacientes con un tiempo medio hasta la recuperación de 862.5 días.

Es decir, el tratamiento (Z-BEAM+TASPE) es seguro para la recuperación hematológica aunque afecta en mayor medida a la recuperación inmunológica del paciente.

CONCLUSIÓN:

Por lo tanto podemos concluir que el estudio GELTAMO Z-BEAM aporta datos novedosos acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento del paciente con Linfoma Difuso de Célula Grande B Refractario a una primera o segunda línea de quimioterapia, sometido a trasplante autólogo de

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de Zevalin+BEAM. La alta supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a este tratamiento (>50% a los 2 años) sugiere que la adición de Zevalin al acondicionamiento es segura y eficaz en este grupo de pacientes de muy mal pronóstico.

Fecha: 30 de Marzo de 2012

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

3 TABLA DE CONTENIDO

2 RESUMEN.....	2
3 TABLA DE CONTENIDO	12
4. ABREVIATURAS Y TERMINOLOGIA	15
5. PRINCIPIOS ÉTICOS	17
5.1 Comités éticos de investigación clínica y comité de referencia.....	17
5.2 Principios éticos para la realización del estudio.....	18
5.3 Hoja de información al paciente y consentimiento informado	23
6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA	24
7. INTRODUCCIÓN	25
8. OBJETIVOS.....	27
8.1 Objetivo principal.....	27
8.2 Objetivos secundarios	27
9. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	27
9.1 Descripción del diseño general del estudio	27
9.2 Discusión del diseño del estudio	27
9.3 Selección de los sujetos	28
9.3.1 Criterios de inclusión	28
9.3.2 Criterios de exclusión	29
9.3.3 Criterios de retirada de pacientes de la terapia o del estudio	30
9.4 Descripción del tratamiento	30
9.4.1 Tratamiento administrado.....	30
9.4.2 Identificación del producto de investigación	31
9.4.3 Aleatorización al grupo de tratamiento	32
9.4.4 Selección de dosis en el estudio	32
9.4.5 Selección del tiempo y dosis de los pacientes.....	32
9.4.6 Enmascaramiento.	32
9.4.7 Medicación previa y concomitante.....	32
9.4.8 Cumplimiento del tratamiento.....	33
9.5 Variables de eficacia y seguridad	34
9.5.1 Evaluación de la Respuesta. Calendario de visitas	34
9.5.2 Criterios para la evaluación de la eficacia:	36
9.5.3 Variable principal de eficacia.....	37
9.5.4 Medida de la concentración de fármaco.	38

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

9.6 Evaluación del control de calidad	38
9.7 Método estadístico y determinación del tamaño muestral	42
9.7.1 Plan Estadístico y de Análisis.....	42
9.7.2 Predeterminación del tamaño muestral	43
9.8 Cambios en la realización del estudio o en los análisis planeados en el protocolo.	44
10. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	44
10.1 Disposición de pacientes.....	44
10.2. Desviaciones del protocolo.....	47
11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	47
11.1 Datos analizados.....	47
11.2 Demografía y características basales.....	47
11.2.1. Características de los pacientes.....	47
11.2.2. Diagnóstico del linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB).....	48
11.2.3. Localizaciones al diagnostico	51
11.2.4. Afectación de la médula ósea	54
11.2.5. Tratamientos previos para el LDCGB.....	55
11.2.6. Estado al trasplante	56
11.2.7. Localizaciones a la inclusión	56
11.3 Medida del cumplimiento del tratamiento	59
11.3.1. Movilización	59
11.3.2. Tratamiento de acondicionamiento.....	61
11.3.3. Infusiones de tratamiento de acondicionamiento.....	61
11.3.4. Retrasos de dosis durante el esquema de acondicionamiento	62
11.3.5. Reducción de dosis durante el esquema de acondicionamiento	62
11.3.6. Intensidad de dosis del esquema de acondicionamiento.....	62
11.3.7. Trasplante y duración del ingreso.....	64
11.3.8. Células CD34+ infundidas (10^6 /Kg)	64
11.4 Resultados de la eficacia y tabulación de los datos individuales de los pacientes	65
11.4.1 Respuesta al tratamiento	65
11.4.2 Problemas en el análisis estadístico.....	75
11.4.3 Tabulación de los datos de respuesta individuales.....	76
11.4.4 Dosis del fármaco, concentración y relación con la respuesta.....	76
11.4.5 Interacciones entre medicaciones	76
11.4.6 Datos gráficos de pacientes	76
11.4.7 Conclusiones de los datos de eficacia.....	76
12. EVALUACION DE LA SEGURIDAD.....	79

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

12.1 Límite de exposición.....	79
12.2 Acontecimientos adversos.....	79
12.3 Éxitos y acontecimientos adversos graves	87
12.3.1 Listado de Exitus y SAEs	89
12.3.2 Narrativa de los éxitos, SAEs y AEs significativos.....	98
12.3.3 Análisis y discusión de éxitos, SAEs y otros AEs significativos	101
12.4 Evaluaciones Clínicas de los laboratorios	101
12.4.1 Listado de las medidas de laboratorio individuales de cada paciente.....	102
12.4.2 Evaluación de los parámetros de laboratorio.....	103
12.5 Constantes vitales hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad	103
12.6 Conclusiones de la seguridad	103
12.6 Conclusiones de la seguridad	103
13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES.....	105
14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS NO INCLUIDAS EN EL TEXTO	112
14.1 Datos demográficos	112
14.2 Datos de Eficacia	130
14.3. Datos de seguridad	131
14.3.1. Acontecimientos adversos	131
14.3.2. Listado de exitus y otros AAG relevantes	138
14.3.3 Otros AEs relevantes	138
14.3.4 Listado de valores anómalos de laboratorio por paciente.....	138
15. REFERENCIAS	139
16. APÉNDICES	143

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

4. ABREVIATURAS Y TERMINOLOGIA

Abreviatura	Definición
µg	Microgramo
AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
AST	Aspartato aminotransferasa (SGOT)
BEAM	Quimioterapia con BCNU, Etopósido, Arabinósido de citosina y Melfalan
BPC	Buena práctica clínica
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CD20+	Antígeno de superficie para linfocitos B
cADN	Acido Desoxirribonucleico complementario
CHOP	Quimioterapia a base de Ciclofosfamida, Hidroxidorubicina, Oncovina (Vincristina) y Prednisona.
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTC	Criterios de toxicidad comunes
CTCAE	Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos
CV	Calidad de vida
G-CSF	Factor estimulante de crecimiento de granulocitos
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EE	Enfermedad Estable
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
EMR	Enfermedad Mínima Residual
ECG	Electrocardiograma
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
GEL/TAMO	Grupo Cooperativo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano
IEC	Informe del estudio clínico
IP	Intraperitoneal
IPI	Indice pronóstico Internacional
IgG	Inmunoglobulina G
IT	Intención de tratar

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Abreviatura	Definición
IV	Intravenoso
kg	Kilogramo
LH	Linfoma Hodgking
LNH	Linfoma No Hodgking
LF	Linfoma Folicular
LDCGB	Linfoma de célula grande B
LDH	Lactato deshidrogenasa
mg	Miligramo
mARN	Ácido Ribonucleico mensajero
MI	Medicamento en investigación
MO	Médula Ósea
ND	No disponible
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PMN	Células Polimorfo nucleares
PA	Presión arterial
PE	Progresión de la Enfermedad
PH	Progenitores Hematopoyéticos
RC	Respuesta Completa
RIT	Radio Inmunoterapia
RCi	Remisión Completa Incierta
RAGI	Reacciones Adversas Graves e Inesperadas
RP	Remisión parcial
SA	Solicitud de acondicionamiento
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia libre de Progresion
TASPE	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
TC	Tomografía Axial Computerizada
VO	Vía oral

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

5. PRINCIPIOS ÉTICOS

5.1 Comités éticos de investigación clínica y comité de referencia

En cumplimiento con la normativa española en vigor, el ensayo clínico fue presentado antes de su realización a los CEIC implicados en el mismo con fecha 2 de julio 2007. La aprobación del CEIC de referencia se obtuvo con fecha 11 de octubre de 2007.

Así mismo, el ensayo clínico fue remitido a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su evaluación. La autorización de la AEMPS se obtuvo con fecha 14 de noviembre de 2007.

Como consecuencia del cese de la actividad de la anterior CRO (Biometría Médica, S.L.), responsable de gestionar el presente estudio, el promotor delegó en Pharm-Olam International Spain, S.L, todas las actividades correspondientes a dicha gestión, con fecha 08 de junio de 2010.

El cambio de CRO se notificó a la Agencia Española del Medicamento, el 5 de octubre de 2010, a través de una Enmienda Relevante para informar (Enmienda Relevante, de fecha 04 de octubre de 2010), con la que se presentó la 'Carta de delegación de Responsabilidades' del Promotor en la nueva CRO. Dicha notificación fue también realizada, tanto a los CEIC como a los Investigadores participantes en este Ensayo.

Enmiendas relevantes al protocolo
Enmienda Relevante nº 1 de fecha 31 de octubre de 2007. Ampliación de centros. Fecha de aprobación 26 de noviembre de 2007.
Enmienda Relevante nº 2, de fecha 4 de febrero de 2008, 2ª ampliación de centros. Fecha de aprobación: 31 de marzo de 2008
Enmienda Relevante para informar nº 4, de fecha 4 de octubre de 2010: Cambio de CRO responsable. No se emite dictamen. Recibida en 13 de diciembre de 2010.
Enmiendas no relevantes al protocolo
Enmienda No Relevante 1. Inclusión de un nuevo centro en la hoja de información al paciente. Acuse de recibo de 26 de febrero de 2008.

CEIC Locales involucrados en el ensayo: Se adjuntan en el Anexo 16.1.4.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

CEIC de Referencia:

CEIC DEL HOSPITAL DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Hospital Clínico Universitario

2ª planta Antiguo Edificio de Maternidad

Paseo de San Vicente, 58-182

37007 SALAMANCA

Presidente: Dª Concepción Ceballos Alonso

Secretario: D. Ricardo Tostado Menéndez

Persona de contacto: Dª Encarni Sanchez Mesonero

Telf. de Contacto: 923 291515

Fax: 923 291113

email: ensayosclínicos@husa.sacyl.es

5.2 Principios éticos para la realización del estudio

El estudio se realiza bajo los principios éticos recogidos en la declaración de Helsinki tal y como se recoge en el protocolo inicial versión y en su posterior enmienda versión de 18 de agosto de 2008.

Declaracion de Helsinki de la Asociacion Médica Mundial

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica MundialTokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

A. Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. Principios básicos para toda investigación médica

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del promotor o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, promotores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico - paciente.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Referencia: Página Web de la Asociación Médica Mundial, <http://www.wma.net> (19 Octubre 2000).

5.3 Hoja de informacion al paciente y consentimiento informado

Cuando se consideró que un sujeto era susceptible de participar en el estudio, se le ofreció participar en el estudio. Antes de la inclusión en el ensayo clínico, se informó a cada sujeto participante acerca de la naturaleza, características, riesgos, beneficios, procedimientos, seguro, etc. del mismo, facilitándole dos ejemplares de la Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento Informado y dándole oportunidad de meditar su decisión y de hacer todas las preguntas que quisiera y recibir respuestas satisfactorias a las mismas, todo en cumplimiento con la normativa en vigor y siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica. Los sujetos firmaron antes de su inclusión y de que se les realizase ningún procedimiento del ensayo, el Formulario de Consentimiento Informado correspondiente.

Las versiones de la Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento Informado utilizados en este ensayo fueron los siguientes:

Documento	Fecha	Versión	Fecha de aprobación por el CEIC
Hoja de Información al paciente y consentimiento informado	08/02/2008	8 de febrero de 2008	31 de marzo de 2008
Hoja de Información al paciente y consentimiento informado	21/09/2007	21 de septiembre de 2007	11 de octubre de 2007

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Registro de los pacientes:

Una vez obtenido el Consentimiento informado del paciente, se envió por fax a BIOMETRÍA MÉDICA el formulario de registro del paciente (Apendice I del Protocolo del Ensayo) debidamente cumplimentado, para la asignación del número de paciente.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se adjunta formando parte del protocolo en el anexo 16.1.1.

6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

Se adjunta en el apéndice 16.1.4 toda la información acerca de los investigadores y centros.

C.R.O.:

Periodo comprendido entre 2007 y junio de 2010:

BIOMETRIA MÉDICA I SOCIAL, S.L.,

C/ Eloy Gonzalo, 27 7ª planta

28.010 – Madrid.

Tlfno.: 91 411 89 76

Fax.: 91 411 89 77

Período comprendido entre julio de 2010 y enero de 2012:

PHARM-OLAM INTERNATIONAL, SPAIN S.L.

Avda. Mediterráneo, 44 Duplicado, 5ª planta

28007 Madrid

Tel. 911459110

Fax 914342773

ENTIDAD RESPONSABLE DEL SUMINISTRO Y LIBERACIÓN DE LOTES DE LA MEDICACIÓN DEL ENSAYO:

Bayer Schering Pharma AG

Muellerstrasse 178

Berlin 13353 ALEMANIA

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

7. INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el tipo de linfoma no-Hodgkin más frecuente. Aunque la combinación actual de quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 ha aumentado la tasa de respuestas completas y la supervivencia, un porcentaje importante de los pacientes (30-50%) no responden al tratamiento inicial, siendo el pronóstico de este grupo de pacientes muy desfavorable (1). El pronóstico es infausto en aquellos pacientes que se muestran refractarios a la quimioterapia de rescate (2). En la actualidad, el trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TASP) es el procedimiento terapéutico de elección en pacientes con enfermedad quimiosensible que no alcanzan una respuesta completa o que recidivan tras el tratamiento de primera línea (3,4). Puesto que el LDCGB es radiosensible, los tratamientos de acondicionamiento utilizados en el TASP han incluido irradiación corporal total o una combinación de quimioterapia (la más frecuente BEAM). Así todo, aproximadamente un 40-60% de los pacientes con LDCGB quimiosensible que reciben un TASP, no logran tener una supervivencia libre de enfermedad prolongada y la recidiva de la enfermedad es la norma (5,6). Los pacientes con LDCGB que son refractarios al tratamiento (es decir, no alcanzan ni siquiera una respuesta parcial), ya sea de primera línea o tras recidiva, tienen un pronóstico infausto. En este grupo de pacientes, el TASP con acondicionamiento convencional (BEAM o TBI) ofrece muy poco beneficio con supervivencias libre de progresión del 0-20% a los 3 años (7,8).

La radioinmunoterapia (RIT) combina la administración de un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células del linfoma conjuntamente con la liberación de radiación ionizante (9). De esta forma se consigue máxima eficacia antitumoral con una mínima toxicidad en los tejidos normales.

Zevalin® (⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan) es un anticuerpo anti-CD20 de origen murino (ibritumomab) al que se ha unido el quelante tiuxetan, el cual puede unirse posteriormente al radionúclido ⁹⁰Y. Zevalin® está aprobado, en la actualidad, para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin centrofolicular en recidiva tras un tratamiento que incluya rituximab. Los estudios de fase I con Zevalin®, en pacientes con linfoma indolente o agresivo en recidiva o refractarios, han demostrado una excelente tolerancia y una toxicidad manejable, principalmente hemopoyética (10). Uno de estos estudios, en el que se comparaba la actividad de Zevalin® con la de rituximab, mostró una mayor efectividad (determinada por el porcentaje de respuestas completas) de Zevalin® (11).

La administración de Zevalin® también se ha estudiado en pacientes con LDCGB, bien administrado como agente único o en combinación con quimioterapia (12,13). En el primer caso, la administración de Zevalin® en pacientes con LDCGB en recidiva obtuvo un

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

33% de respuestas completas (respuesta global, 58%) con una duración mediana de la respuesta de casi 50 meses (14). El tratamiento con Zevalin® también se ha utilizado para incrementar la tasa de respuestas en pacientes con LDCGB tratados con quimioterapia tipo CHOP.

Se ha utilizado Zevalin® como parte del tratamiento de acondicionamiento del TASP en pacientes con linfoma. Esta aproximación terapéutica se basa en que los linfomas agresivos son radiosensibles y la administración de radioinmunoterapia conjuntamente con la quimioterapia de acondicionamiento estándar podría aumentar la eficacia del trasplante. En pacientes con linfoma folicular, la administración de radioinmunoterapia en el acondicionamiento del TASP aumenta la supervivencia global en comparación al tratamiento de acondicionamiento estándar que incluye radioterapia corporal total y quimioterapia (15). Hay estudios en LDCGB, que han demostrado que Zevalin® puede administrarse conjuntamente con ciclofosfamida y etopósido en pacientes que reciben un TASP (16). La administración de dosis altas de Zevalin® (100 mCi) no se asoció a un incremento de la toxicidad comparado con pacientes acondicionados con BEAM. Además fue capaz de rescatar pacientes con LDCGB refractarios o en recidiva, con una supervivencia libre de enfermedad del 65% a los 3 años (17). La administración de Zevalin® (a la dosis estándar de 0.4 mCi/Kg) más BEAM, seguido de TASP, también se estudió en pacientes mayores con LDCGB en recidiva, sin que se observase un incremento de la toxicidad (18). Estudios recientes parecen confirmar el beneficio de la administración de Zevalin® más BEAM en pacientes con LDCGB en recidiva que habían recibido varios tratamientos previamente. En definitiva, los estudios existentes hasta la fecha muestran que la administración de Zevalin®, incluso a dosis altas, en el tratamiento de acondicionamiento con BEAM seguido de TASP en pacientes con LDCGB en recidiva parece ser altamente efectiva sin que se asocie a un incremento significativo de la toxicidad. En especial, los resultados en el grupo de pacientes quimiorrefractarios, aunque preliminares, muestran una extraordinaria eficacia sin un incremento significativamente importante de la toxicidad relacionada con el procedimiento. Por todo ello, parece pertinente explorar esta combinación en un grupo de pacientes con LDCGB de mal pronóstico, como son aquellos refractarios al tratamiento inicial o de rescate.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo principal

Analizar la tasa de respuesta completa al trasplante.

8.2 Objetivos secundarios

- Evaluar la toxicidad de la administración de ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan junto con BEAM en el tratamiento de acondicionamiento.
- Analizar la reconstitución hematológica e inmunológica después de la administración de los progenitores hemopoyéticos tras acondicionamiento con ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan más BEAM.
- Determinar la tasa objetiva de respuestas clínicas (Respuesta completa + respuesta parcial).
- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global.

9. PLAN DE INVESTIGACIÓN

9.1 Descripción del diseño general del estudio

Ensayo clínico fase II, abierto, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, no controlado.

9.2 Discusión del diseño del estudio

El diseño del estudio es fase II, realizándose en distintos centros de la geografía Española. Es un estudio abierto, sin aleatorización y no controlado, prospectivo en el cual los sujetos a estudio son elegidos por diagnóstico histológico de Linfoma de Célula Grande B (LDCGB) en pacientes con LDCGB en recidiva que han sido sometidos a un tratamiento de acondicionamiento con BEAM seguido de TASP.

La eficacia y seguridad del tratamiento de consolidación se ha investigado en pacientes con LDCGB en pacientes con mal pronóstico a la quimioterapia en estadio avanzado que no respondían a la quimioterapia de primera línea. En el grupo de pacientes con LDCGB refractario (ya sean primariamente refractarios o en recidiva quimiorrefractaria), la adición de Zevalin al acondicionamiento con BEAM seguido de TASP parece una estrategia prometedora por resultados preliminares que han evidenciado una supervivencia libre de progresión a los 2 años del 52% (20) mientras que los que cabría esperar en este grupo de

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

pacientes si hubiesen recibido el tratamiento de TASP con acondicionamiento convencional tendrían una SLP inferior al 20% a los 3 años. Se ve necesario ampliar el número de estudios para obtener una evidencia científica suficiente.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la administración de Zevalin en el acondicionamiento en pacientes con linfoma difuso de célula grande B refractario sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. El objetivo se medirá evaluando la tasa o el porcentaje pacientes que alcanzan una RC al tratamiento.

Asímismo se analizará la seguridad y perfil de toxicidad de este tratamiento. La respuesta clínica como suma de RC y RP, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). También se analizará la reconstitución hematológica e inmunológica del paciente después del tratamiento.

9.3 Selección de los sujetos

Número previsto de pacientes:

Se tenía previsto reclutar un total de 42 pacientes con LNH con expresión de CD20 con histología (según la OMS) de:

- Linfoma difuso de célula grande B
- Linfoma centrofolicular grado 3b
- Linfoma de célula grande B transformado a partir de un linfoma de bajo grado

9.3.1 Criterios de inclusión

Los pacientes han de cumplir los siguientes criterios:

1. Pacientes que han otorgado su consentimiento informado por escrito.
2. Los pacientes deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
 - No obtener respuesta parcial tras quimioterapia de primera línea que incluya antraciclinas + rituximab (R-CHOP, R-MegaCHOP, R-EPOCH, o similar), o bien,
 - Ausencia de respuesta parcial tras recibir quimioterapia de rescate (post-inducción) que incluya R-IFE, R-ESHAP, R-ICE o similar.
 - Pacientes en primera recidiva que no alcancen una remisión parcial con la quimioterapia de rescate.
 - Pacientes con linfoma transformado, en primera remisión parcial (No RC).
3. Enfermedad estable en el momento del trasplante.
4. Edad ≥ 18 años y ≤ 70 años.
5. Esperanza de vida superior a tres meses.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Además, todos los pacientes deberán cumplir los requisitos de la práctica clínica habitual para poder ser sometidos a un trasplante de progenitores hemopoyéticos:

1. Estado general (ECOG) < 3.
2. FEV1, DLCO y FVC > 50% de los valores teóricos normales.
3. Fracción de eyección ventricular (por ecocardiografía o ventriculografía isotópica) \geq 50%.
4. Bilirrubina total y transaminasas < 3 veces el valor máximo normal, salvo que sea atribuible a la enfermedad de base.
5. Creatinina < 2 veces el valor máximo normal y aclaramiento de creatinina > 40 mL/min, salvo que sea atribuible a la enfermedad de base.
6. Ausencia de cardiopatía sintomática, cirrosis o hepatitis activa por virus B ó C.
7. Serología negativa para VIH.

9.3.2 Criterios de exclusión

Se consideran excluidos del presente estudio todos aquellos pacientes que no cumplan los requisitos necesarios, según la práctica clínica estándar, para ser sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica.

Además, los pacientes serán excluidos del ensayo clínico si se cumplen cualquiera de las siguientes situaciones:

1. Imposibilidad de recoger mediante aféresis un número de células CD34+ $\geq 2 \times 10^6$ /kg.
2. Hipersensibilidad conocida a proteínas de ratón.
3. Afección del SNC por el linfoma.
4. Linfoma en progresión en el mes previo a la fecha del trasplante.
5. Tratamiento previo con radioinmunoterapia.
6. Trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos previo.
7. Mujeres embarazadas, o en período de lactancia, o adultos en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
8. Tratamiento dentro de un ensayo clínico en un plazo de 30 días antes de la entrada en el estudio.
9. Enfermedad psiquiátrica activa, incluyendo trastornos adictivos.
10. Existencia de neoplasia no hemopoyética activa, a excepción de carcinoma basal cutáneo o carcinoma intraepitelial de cérvix.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

9.3.3 Criterios de retirada de pacientes de la terapia o del estudio

1. Retirada del consentimiento por parte del paciente.
2. Recidiva o progresión del linfoma durante el tiempo de seguimiento.
3. Toxicidad no hematológica inaceptable (grado IV OMS),
- 4.- A juicio del investigador.

9.4 Descripción del tratamiento

9.4.1 Tratamiento administrado

Recogida de progenitores hemopoyéticos (PH)

La recogida de PH se iniciará una vez que el paciente haya alcanzado la recuperación hemopoyética tras la quimioterapia, o bien, se podrá utilizar la quimioterapia de rescate para realizar la movilización de PHSP. La recogida de progenitores hematopoyéticos será previa a la inclusión del paciente en el estudio.

En la primera situación se utilizará G-CSF administrado de forma subcutánea a dosis de 8-16 μ g/Kg/día (variable según centros) durante 5 días o más en función del recuento de células CD34⁺ en sangre periférica. El criterio para iniciar la aféresis se deja a cada centro, aunque se recomienda iniciar ésta cuando la cuantificación de células CD34⁺ en sangre periférica sea superior a 10 células CD34⁺/ μ l. Se deberá recoger un mínimo de 2×10^6 /kg células CD34⁺ antes de iniciar el tratamiento de acondicionamiento. Si no se recogen suficientes células puede intentarse una segunda movilización, con la misma pauta, a las 4-6 semanas de la primera.

Tratamiento de acondicionamiento y administración de PHSP

La quimioterapia de acondicionamiento será BEAM en todos los casos, precedida de la administración de Zevalin, según el siguiente esquema:

Día -21: rituximab, dosis de 250 mg/m² endovenosa.

Día -14: rituximab, dosis de 250 mg/m², seguido en el plazo máximo de 4 horas de una dosis de Zevalin: **(0.4 mCi/Kg dosis máxima 32 mCi).**

La dosis de Zevalin será independiente de la existencia de afección medular por linfoma o citopenias previas al trasplante.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Días –6 al –1: BEAM

BCNU: 300 mg/m² en 2 horas, día –6

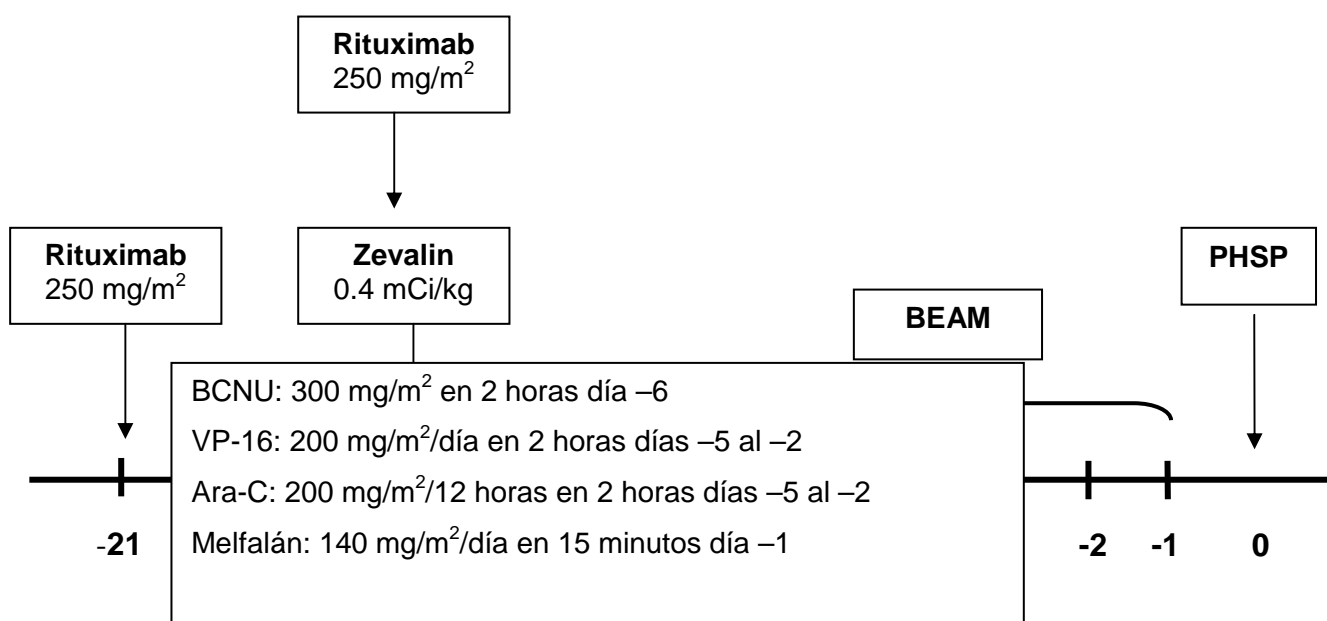
ARAC: 200 mg/m²/12 horas en 2 horas, días –5 al –2

VP16: 200 mg/m²/día en 2 horas, días –5 al –2

Melfalán: 140 mg/m²/día en 15 minutos, día –1

Se administrará G-CSF (5µg/Kg/día, subcutáneo), desde el día +7 hasta la recuperación neutrofílica.

La infusión de los PHSP se realizará el día 0, previa descongelación de los mismos.



9.4.2 Identificación del producto de investigación

Los fármacos utilizados en el estudio se proporcionan por la Farmacia Hospitalaria de cada centro participante para el tratamiento de sus respectivos pacientes. Son fármacos comercializados por BAYER SCHERING ESPAÑA S.A. que suministra gratuitamente las muestras necesarias de Zevalín e Ytracis para el desarrollo del estudio.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Ybritumomab Tiuxetan (Zevalín®): Es una inmunoglobulina IgG1 kappa, murina, unida a Tiuxetan, un quelante de alta afinidad por el Itrio-90. Está comercializado en España por BAYER SCHERING ESPAÑA con el nombre de Zevalín®.

Principio activo: Ibritumomab tiuxetan 1,6 mg por ml. Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan. Zevalín se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml. Forma farmacéutica: Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión.

Y90: Para formar el radioinmunofármaco terapéutico, se realizará la unión del Zevalín® con Ytrio-90, comercializado en España por IBA Molecular, proceso denominado radiomarcaje

Lotes suministrados:

Los pacientes recibiendo cada lote se identifican en el **apéndice 16.1.6**.

9.4.3 Aleatorización al grupo de tratamiento

No es un estudio aleatorizado.

9.4.4 Selección de dosis en el estudio

Al ser un medicamento comercializado, la selección de dosis está descrita en la ficha técnica y en el prospecto. Se adjunta la ficha técnica de Zevalín en el **apéndice 16.1**

9.4.5 Selección del tiempo y dosis de los pacientes

Y90-Ibritumomab tiuxetan (**Zevalín®**) se infunde hospitalariamente en dosis única posterior a la infusión de Rituximab **en el día -14** en el plazo máximo de 4 horas de **0,4 mCi/Kg** (dosis máxima 32 mCi).

9.4.6 Enmascaramiento.

Al ser un estudio abierto no hubo enmascaramiento ni tratamiento placebo.

9.4.7 Medicación previa y concomitante.

Se recoge toda la medicación concomitante al tratamiento desde la entrada del paciente en el estudio, reflejando fechas de inicio y fin, dosis e indicación. Debido a que algunos pacientes pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a rituximab, todos los pacientes serán premedicados 30 minutos antes de cada dosis de rituximab con paracetamol (acetaminofeno) y difenhidramida, por vía oral, siguiendo la práctica de cada centro.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

El tratamiento de hidratación, profilaxis del síndrome de lisis tumoral, así como la pauta de administración de antieméticos se hará siguiendo los protocolos habituales de cada centro.

La profilaxis de las infecciones, así como los tratamientos de soporte hemoterápico se llevarán a cabo según los protocolos habituales de cada centro. Se recomienda la administración de trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg), 2 días por semana, durante los tres primeros meses post-trasplante, y aciclovir (800 mg dos veces al día) durante el primer mes. Todos los tratamientos concomitantes deberán registrarse en la hoja correspondiente (medicación concomitante) del CRD.

Interacciones farmacológicas:

No existen datos publicados en la literatura sobre las interacciones farmacológicas de la radioinmunoterapia. Puede ser peligrosa la vacunación de pacientes con vacunas vivas durante el periodo de inmunodepresión secundario a la radioinmunoterapia.

9.4.8 Cumplimiento del tratamiento.

En este estudio el control del cumplimiento del tratamiento no es necesario, ya que la dispensación del tratamiento se hace de forma hospitalaria en una dosificación por infusión venosa. No se realiza control de farmacocinética, por ser ya establecido y conocido en la ficha técnica del fármaco del estudio Zevalín. Se realiza un seguimiento de la contabilidad del fármaco en el centro a través de formularios de contabilidad de fármaco "*drug accountability*" donde se refleja la el fármaco recibido y dispensado así como las fechas de caducidad, lote y referencia.

Los pacientes son sometidos a analíticas de control con hemograma y bioquímica en la visitas pre-trasplante, a la semana de la infusión de Rituximab, en el postrasplante desde la reinfusión de PH , se hace hemograma diario y posteriormente hemograma de forma semanal durante el primer mes y cada 2 semanas hasta el día +100 postrasplante. La evaluación de la respuesta postrasplante se realiza durante el primer año cada 3 meses, en el segundo y tercer año cada 6 meses, y en el cuarto y quinto año, de forma anual.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

9.5 Variables de eficacia y seguridad

9.5.1 Evaluación de la Respuesta. Calendario de visitas

Todos los datos referentes a los pacientes que entren en el estudio son registrados en el cuaderno de recogida de datos específico del estudio.

El seguimiento activo incluye reconocimientos físicos, pruebas de laboratorio y evaluación de los acontecimientos adversos.

Se detallan en el calendario de visitas.

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

Calendario de visitas

CALENDARIO DE EVALUACIÓN	PRE-TRASPLANTE	Días -21 y -14	Días -6 a-1	Día 0	POST-TRASPLANTE	EVALUACION RESPUESTA POST-TAPH	SEGUIMIENTO
Consentimiento Informado	X						
Historia clínica completa	X					X	X ³
Analítica completa	X	X ¹			X ²	X	X ³
Función respiratoria FEVI	X						
Pruebas de imagen Biopsia de M.O.	X					X	X ³
RIT		X					
BEAM			X				
TRANSPLANTE				X			

1. Primera semana después de RIT

2. Desde la reinfusión de progenitores hematopoyéticos, hemograma diario hasta la recuperación hematológica (>1000 granulocitos y > 20.000 plaquetas) y posteriormente hemograma de forma semanal durante el primer mes y posteriormente cada 2 semanas hasta el día + 100 post-trasplante

3. En el primer año: exploración física, hemograma y bioquímica, TAC cada 3 meses.; en el segundo, y tercer año: exploración física, hemograma y bioquímica, TAC cada 6 meses; en el cuarto y quinto año: exploración física, hemograma, bioquímica y TAC anual.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Variable principal de valoración:

Respuesta clínica de la enfermedad al tratamiento. Tasa de respuesta completa.

Variables secundarias:

Toxicidad hematopoyética y extrahematopoyética de la combinación de Zevalin más BEAM.

Tasa de respuesta global (completa + parcial)

Supervivencia libre de progresión.

Supervivencia global.

Reconstitución hematológica e inmunológica post-trasplante.

9.5.2 Criterios para la evaluación de la eficacia:

Criterios de Respuesta Clínica (Cheson, 1999):

Respuesta Completa (RC): desaparición de todas las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas por TAC de la enfermedad. Todas las afectaciones ganglionares deben de ser normales ($< 1,5$ cm de diámetro máximo, si eran mayores de 1,5 cm antes del tratamiento y < 1 cm si eran entre 1,1 cm y 1,5 cm). En caso de infiltración de médula ósea, debe confirmarse por biopsia la negativización de la infiltración. Los estudios de citometría, genéticos o moleculares no se consideran a efectos de la valoración de la respuesta.

Remisión Completa incierta (RCi): incluye los pacientes que no cumplen los criterios de respuesta completa pero que presentan desaparición de las manifestaciones clínicas y analíticas. En TC, para las afectaciones ganglionares $> 1,5$ cm o para las masas confluentes, debe de existir una reducción $> 75\%$, pero con persistencia de anomalías radiológicas. En el caso de la biopsia medular: presencia de agregados linfoides indeterminados pero sin atipias.

Remisión Parcial (RP): reducción de $> 50\%$ de la enfermedad mensurable con las siguientes condiciones: deben ser medibles en al menos dos dimensiones perpendiculares, deben afectar regiones separadas y deben incluir mediastino o retroperitoneo, si estas regiones estaban afectas. No deben existir nuevas áreas ganglionares afectas ni recrecimiento de ninguna de las anteriores, del hígado ni del bazo. Si hay LOES hepáticas o esplénicas, éstas deben reducirse $> 50\%$. No aplica para la infiltración medular, ya que no es medible.

Enfermedad Estable (EE): respuesta menor de la respuesta parcial pero que no es enfermedad progresiva.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Enfermedad Progresiva (EP): Se aplica a los pacientes con respuesta parcial o no respondedores. Implica un incremento $> 50\%$ de cualquier área ganglionar afectada previamente o la aparición de cualquier lesión nueva durante o al final del tratamiento, incluso habiendo desaparecido todas las inicialmente afectadas.

Recaída: Se aplica a los pacientes con respuesta completa o completa incierta. Implica la aparición de una nueva lesión o el incremento $> 50\%$ en el tamaño de un área afectada previamente.

9.5.3 Variable principal de eficacia

Respuesta clínica de la enfermedad al tratamiento. Tasa de respuesta completa.

Evaluación post trasplante:

Se realizarán extracciones analíticas de seguridad para análisis de hemograma y bioquímica a la semana tras la administración de Zevalin, y posteriormente, desde la reinfusión de progenitores hematopoyéticos, hemograma diario hasta la recuperación hematológica (>1000 granulocitos y > 20.000 plaquetas) y posteriormente hemograma de forma semanal durante el primer mes y posteriormente cada 2 semanas hasta el día + 100 post-trasplante.

Evaluación de la respuesta tras el trasplante

La enfermedad será reevaluada a los tres meses del trasplante. Para ello se realizará lo siguiente:

- Historia clínica y examen físico completo.
- Hemograma y bioquímica completo (que incluya función renal y hepática, albúmina y proteínas totales, LDH y $\beta 2$ microglobulina).
- TAC tóraco-abdominal y pélvico.
- Biopsia de médula ósea (en caso de afección previa al trasplante).
- PET o PET/TC.

El seguimiento de los pacientes será de 5 años a partir de la fecha del trasplante.

Evaluaciones durante el seguimiento:

En el primer año:

- Exploración física, hemograma y bioquímica, TAC cada 3 meses.

En el segundo, y tercer año:

- Exploración física, hemograma y bioquímica, TAC cada 6 meses.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

En el cuarto y quinto año:

- Exploración física, hemograma, bioquímica y TAC anual.

En caso de recidiva o progresión de la enfermedad se repetirán todos los estudios indicados en la reevaluación de la respuesta post-trasplante.

9.5.4 Medida de la concentración de fármaco.

No se realizan medidas de la concentración de fármaco plasmáticas ni de farmacocinética, al no ser éste el objetivo del estudio.

9.6 Evaluación del control de calidad

Los sistemas implementados para asegurar el control de calidad han sido los siguientes:

- Entrenamiento de los equipos investigadores en la visitas de inicio sobre los procedimientos y las BPC.
- Monitorizaciones frecuentes para asegurar la recogida exacta consistente fiable y completa de los datos (se adjunta tabla de visitas de monitorización).
- Laboratorio central de muestras para la evaluación de la enfermedad mínima residual .
- Rangos de laboratorios normalizados en cada centro
- Terminología para registro de los eventos adversos de la CTCAE v3.0.

Se han realizado visitas de monitorización presenciales con carácter periódico para controlar el buen proceso de calidad de datos y adherencia al protocolo. Se adjunta un registro de las visitas realizadas en los centros:

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

Centro N	Centro/ Investigador	V. Inicio	Visitas de MONITORIZACIÓN					
1	H. U. Gregorio Marañón / Dr. Gayoso	10/01/2008						
2	C. U. de Navarra / Dr. Panizo	11/01/2008	03/09/2009					
3	H. U. la Fe / Dr. Jarque	16/01/2008	08/07/2009	07/10/2009				
4	M. D. Anderson /Dr. Tomas	16/01/2008	22/04/2008	02/02/2009	09/12/2009	06/05/2010		
5	H. U. Central de Asturias / Dra. Bernal	17/01/2008	03/04/2008	02/06/2008	02/09/2008	12/01/2009	19/11/2009	
6	H. C. U. de Salamanca / Dra. Caballero	21/01/2008	09/04/2008	18/06/2008	10/03/2009	19/10/2009	09/02/2010	
7	H. Clínica Puerta de Hierro/Dr. García Marco	24/01/2008	24/01/2008	28/05/2008	17/10/2008	06/03/2009	03/07/2009	09/10/2009
8	H. U. Virgen de la Arrixaca/ Dr. Moraleda	31/01/2008	17/06/2008	26/02/2009	03/02/2010			
9	ICO / Dra. González	05/02/2008						
10	H, La Paz / Dr. Canales	08/02/2008	18/09/2008	18/05/2009	15/01/2010			
11	H. Reina Sofía / Dr. Torres	14/02/2008	10/12/2009					
12	H. 12 de Octubre / Dr. Grande	21/02/2008	22/05/2009	29/09/2009				
13	H. Marqués de Valdecilla / Dr. Conde	28/02/2008						
14	H. U. de Canarias / Dr. Hernández	29/02/2008	08/05/2008	05/02/2009				
15	H. Santa Creu y Sant Pau	25/02/2008	27/08/2008	02/04/2009	27/07/2009			
16	H. Morales Messeguer / Dra. Heras	22/05/2008						
17	H. U. La Princesa / Dra. Arranz	31/07/2008						
18	H. U. de Alicante / Dra. Palmero	05/03/2009						

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Centro N	Centro/ Investigador	Visitas de MONITORIZACIÓN						V Cierre
1	H. U. Gregorio Marañón / Dr. Gayoso							31/01/2011
2	C. U. de Navarra / Dr. Panizo	27/04/2011	02/06/2011				27/04/2011	25/08/2011
3	H. U. la Fe / Dr. Jarque	16/02/2011	27/05/2011	22/06/2011			16/02/2011	18/01/2012
4	M. D. Anderson /Dr. Tomas	29/04/2011	23/05/2011	07/07/2011	25/11/2011		29/04/2011	20/01/2012
5	H. U. Central de Asturias / Dra. Bernal	12/07/2011	28/09/2011				12/07/2011	13/12/2011
6	H. C. U. de Salamanca / Dra. Caballero	17/11/2010	19/05/2011	30/06/2011	13/11/2011		17/11/2010	17/01/2012
7	H. Clínica Puerta de Hierro/Dr. García Marco	06/10/2010	02/02/2011	18/05/2011	01/06/2011	11/10/2011	06/10/2010	08/02/2012
8	H. U. Virgen de la Arrixaca/ Dr. Moraleda	08/02/2008	24/05/2011	07/06/2011	20/07/2011	29/11/2011	08/02/2008	12/01/2012
9	ICO / Dra. González							17/06/2011
10	H, La Paz / Dr. Canales	29/10/2010	20/05/2011	09/06/2011	04/10/2011		29/10/2010	07/02/2012
11	H. Reina Sofía / Dr. Torres	16/03/2011	06/05/2011	15/06/2011	28/07/2011	06/10/2011	16/03/2011	20/12/2011
12	H. 12 de Octubre / Dr. Grande	11/11/2010	01/08/2011	25/11/2011			11/11/2010	23/01/2012
13	H. Marqués de Valdecilla / Dr. Conde							25/05/2010
14	H. U. de Canarias / Dr. Hernández	20/01/2011					20/01/2011	05/07/2011
15	H. Santa Creu y Sant Pau	27/04/2011	14/07/2011	15/11/2011			27/04/2011	19/01/2012
16	H. Morales Messeguer / Dra. Heras							06/04/2011
17	H. U. La Princesa / Dra. Arranz							26/05/2010
18	H. U. de Alicante / Dra. Palmero	27/01/2011	21/07/2011	29/09/2011			27/01/2011	15/12/2011

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

En el Plan de Gestión de Datos (PGD) se documentaron todos los procesos y procedimientos empleados para asegurar consistencia, eficiencia y eficacia en la gestión de los datos para el estudio. El objetivo principal de este fue proporcionar a todas las personas implicadas en el estudio los conocimientos necesarios para crear y mantener una alta calidad de los datos clínicos incluidos en la base de datos para el análisis, en él se recogen todas aquellas decisiones relacionadas con la gestión de los datos que surgen una vez iniciado el estudio.

La gestión por parte del departamento de Data Management consistió en:

- Tracking CRD's.
- Validación pre-entrada y codificación.
- Entrada de datos.
- Validación durante la entrada de datos.
- Validación post-entrada de datos.
- Archivo de CRD's.
- Emisión, gestión de queries.
- Creación de tablas para el análisis estadístico y cierre de la base de datos.

La base de datos se diseñó con reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones durante la entrada de datos. La base de datos fue validada y verificada. La entrada de datos fue doble y consecutiva.

Una descripción mas detallada de la gestión de datos y queries emitidas durante el ensayo figuran en el Plan de Gestión de datos apéndice 16.1.10

En el apéndice 16.1.10 se adjunta el Plan de manejo de calidad de datos

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

9.7 Método estadístico y determinación del tamaño muestral

9.7.1 Plan Estadístico y de Análisis

Definición de las poblaciones a analizar

A continuación se definen las muestras propuestas para el análisis estadístico:

Población por intención de tratar (ITT)

Se han analizado todos los pacientes que han sido incluidos en el estudio y han recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio.

Población por protocolo

La población por protocolo es un subgrupo de la población ITT. Incluye a los pacientes que cumplen las siguientes características:

- han recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio.
- cumplen los criterios de selección del protocolo.
- se dispone de una evaluación de la enfermedad posterior a la visita basal.

Población de seguridad

Todos los pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio, se incluyen en la población de seguridad.

Descripción de la muestra:

La descripción de los datos basales se ha realizado en la muestra definida para el análisis por ITT.

Para la descripción de las variables continuas se han utilizado la media, mediana, rango y desviación típica. Las variables categóricas se han descrito mediante su distribución de frecuencias y en aquellos casos en los que fuera necesario se han proporcionado los intervalos de confianza al 95%.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Análisis de Eficacia:

El análisis de eficacia se ha realizado en la población por intención de tratar y se han considerado los criterios de Cheson 2007.

El análisis de la respuesta se ha presentado mediante la distribución de frecuencias y porcentajes en las visitas de seguimiento realizadas durante el primer año incluyéndose: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad, recaída y no evaluado. Se ha proporcionado el intervalo de confianza al 95% para la tasa de respuesta completa, tasa de respuesta objetiva para cada visita de seguimiento (Respuesta completa+respuesta parcial) y para la tasa de recaída (recaída+progresión de la enfermedad) para cada visita de seguimiento.

Se ha proporcionado una descripción del tratamiento administrado proporcionándose la duración del tratamiento de acondicionamiento, retrasos, reducciones e intensidades de dosis absolutas y relativas.

Se ha descrito el tiempo transcurrido desde la inclusión en el estudio hasta la fecha del trasplante y la duración de la hospitalización.

Se han analizado la supervivencia global, tiempo hasta progresión y supervivencia libre de progresión mediante el método de Kaplan-Meier, Las definiciones de las variables tiempo dependientes se describieron de forma general en el protocolo, estas se definieron de forma más precisa en el plan de análisis estadístico de los datos que figura en el apéndice 16.1.9.

En el **análisis de seguridad** se ha incluido a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Las toxicidades fueron evaluadas mediante los criterios CTACE v3.0. Las toxicidades fueron descritas en forma de frecuencias y porcentajes y se detallaron las toxicidades por ciclo y por paciente. Anualmente se realizó el análisis de seguridad y semestralmente se realizó la reconciliación de SAEs.

9.7.2 Predeterminación del tamaño muestral

Se planteó un ensayo piloto exploratorio de fase II en el que se quería evaluar la actividad de un régimen experimental de tratamiento para pacientes con Linfoma Difuso de Célula Grande B. El cálculo de muestra se basó en el objetivo principal del estudio (tasa de respuestas clínicas completas). Para la elección del tamaño de la muestra se siguió el método de Fleming para ensayos clínicos fase II. Se consideró que el tratamiento era eficaz cuando el porcentaje de pacientes que presentaban respuesta completa fuera superior o igual al 65%. En este caso, con un total de 38 pacientes aceptaríamos que el tratamiento era eficaz

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

y se rechazaba la hipótesis de que el porcentaje de pacientes que presentan respuesta completa fuera inferior o igual al 45%, utilizando una potencia del 80% y un alfa de 0.05.

Se consideró un porcentaje de pérdidas del 10%, por lo que se necesitaron incluir un total de **42 pacientes**.

En el Plan de análisis estadístico que se adjunta en el apéndice 16.1.9 se describe con mayor detalle los análisis utilizados en el estudio así como las definiciones de las variables analizadas.

9.8 Cambios en la realización del estudio o en los análisis planeados en el protocolo.

El reclutamiento previsto para alcanzar la significación estadística se estipuló en 42 pacientes. En el tiempo estimado de reclutamiento (24 meses) no se alcanzó el objetivo. El reclutamiento finalizó el 31 de enero de 2010 cuando el reclutamiento había llegado a los 31 pacientes.

Como consecuencia del cese de la actividad de la anterior CRO (Biometría Médica, S.L.), responsable de gestionar el presente estudio, el Promotor delegó en Pharm-Olam International Spain, S.L, todas las actividades correspondientes a dicha gestión, con fecha 08 de junio de 2010.

El cambio de CRO se notificó a la Agencia Española del Medicamento, el 27 de octubre de 2010, a través de una Enmienda Relevante para informar (Enmienda Relevante, de fecha 04 de octubre de 2010), con la que se presentó la "Carta de delegación de Responsabilidades del Promotor" en la nueva CRO. Dicha notificación fue también realizada, tanto a los CEIC como a los Investigadores participantes en este Ensayo.

Tras la decisión del promotor, el 31 de marzo de 2010, de dar por finalizado el reclutamiento de pacientes, la fecha prevista para la finalización del EC era enero de 2015, correspondiendo con la última visita del último paciente reclutado en el estudio. A fecha de 29 de Noviembre de 2011 el promotor, GELTAMO, ha decidido el cierre prematuro del ensayo.

Se completó el cierre de todos los centros durante el mes de enero de 2012.

10. SUJETOS DEL ESTUDIO

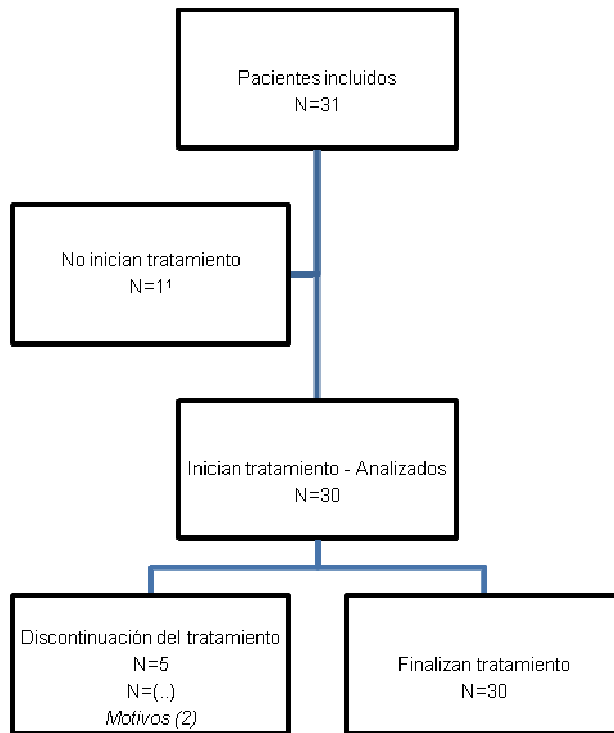
10.1 Disposición de pacientes

Periodo de reclutamiento del estudio: Los pacientes se reclutaron desde el 23 de enero de 2008 hasta el 31 de enero de 2010.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Figura 1. Disposición de pacientes



⁽¹⁾ Motivos: Paciente 09-01: ICO L'Hospitalet (Dra. González Barca): El paciente abandonó el ensayo por progresión de la enfermedad sin haber recibido la medicación en estudio.

Fuente de datos: Base de datos

Abandonos del tratamiento:

Tabla 1. Abandonos de tratamiento

	N	%*
Pacientes incluidos en el estudio	31	100.0
1) Pacientes que no inician tratamiento	1	3.2
<i>Abandona por progresión sin recibir tratamiento</i>	1	3.2
2) Pacientes que inician tratamiento	30	96.8
2.1) Pacientes que finalizan tratamiento	25	80.6
2.2) Pacientes que interrumpen tratamiento	5	16.1
<i>Progresión de la enfermedad</i>	2	6.5
<i>Éxito</i>	2	6.5
<i>Criterio del investigador: Incumplimiento del protocolo</i>	1	3.2

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes incluidos en el estudio (N=31)

Fuente de datos: Listado 1

- **Mortalidad global:** a continuación se describen los pacientes que fallecen por cualquier causa a lo largo del estudio.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11 pacientes (36.7%) de los pacientes han fallecido, 2 de ellos (6.7%) han fallecido durante el estudio y 9 pacientes (30.0%) una vez finalizado el estudio.

Las causas principales de la muerte han sido:

- 7 pacientes por progresión de la enfermedad.
- 1 paciente por infección relacionado con el trasplante.
- 1 paciente por hemorragia cerebral.
- 1 paciente por neumonía comunitaria grave.
- 1 paciente por leucemia aguda secundaria.

A continuación se describen los pacientes que han fallecido y las causas de la muerte:

- Paciente 04-02: Fallece durante el estudio y la causa de la muerte es infección relacionado con el trasplante.
- Paciente 10-01: Fallece durante el estudio y la causa de la muerte es por hemorragia cerebral.
- Paciente 07-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es neumonía comunitaria grave (provocó un shock séptico).
- Paciente 02-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es leucemia aguda secundaria y complicada con hemorragia cerebral.
- Paciente 15-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 14-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 15-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 07-03: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 11-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 04-04: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 12-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- **Mortalidad asociada a recaída/progresión;** 7 pacientes (23.3%) han fallecido debido a la progresión de la enfermedad.
- **Mortalidad no asociada a recaída/ progresión:** 4 pacientes (13.3%) han fallecido por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad o recaída.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tabla 2. Causas éxitus

	N	%*
Mortalidad	11	36.7
Asociada a recaída/progresión	7	23.3
No asociada a recaída/progresión	4	13.3
<i>Relacionada con el trasplante</i>	1	3.3
Otros	3	10.0

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados en el estudio (N=30)

Fuente de datos: Listado 1

10.2. Desviaciones del protocolo

En el apéndice 16.2.2 se relacionan todas las desviaciones de protocolo detectadas en los centros en las visitas de monitorización.

11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

11.1 Datos analizados

Se han incorporado al análisis de la eficacia todos los pacientes que han entrado en el ensayo, tal y como está descrito en el plan de análisis. (Apéndice 16.5)

11.2 Demografía y características basales

La descripción de los datos basales se ha realizado en la muestra definida para el análisis por ITT.

11.2.1. Características de los pacientes

A continuación se describen las principales características basales de los pacientes:

Tabla 3. Características de los pacientes I

Edad (años)	
N	30
Media	52.3
Mediana	53.5
Desv. Tip.	10.9
Mínimo	25.0
Máximo	67.0
Peso (kg)	
N	30
Media	71.3
Mediana	72.5
Desv. Tip.	18.2
Mínimo	42.0
Máximo	120.0
Talla (cm)	
N	30
Media	166.1
Mediana	167.0
Desv. Tip.	11.7
Mínimo	148.0

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Máximo	197.0
S. corporal (m²)	
N	30
Media	1.77
Mediana	1.80
Desv. Tip.	0.26
Mínimo	1.36
Máximo	2.52

Fuente de datos: Listado 1

Tabla 4. Características de los pacientes II

	N	%*
Sexo		
Hombre	14	46.7
Mujer	16	53.3
ECOG		
PS = 0	19	63.3
PS = 1	8	26.7
PS = 2	3	10.0

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Fuente de datos: Listado 1

11.2.2. Diagnóstico del linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB)

Se ha definido el tiempo desde el diagnóstico, como el tiempo transcurrido en meses, desde el primer diagnóstico del LDCGB hasta la inclusión del paciente en el estudio.

Tabla 5. Tiempo desde el diagnóstico LDCGB

	Tiempo (meses)
N	30
Media	15.7
Mediana	10.8
Desv. Tip.	11.5
Mínimo	5.3
Máximo	55.9

Fuente de datos Listado 2.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tabla 6. Pronóstico del LDCGB

	Al diagnóstico		A la inclusión	
	N	%	N ¹	%
Estadio				
I	2	6.7	6	20.0
II	5	16.7	8	26.7
III	4	13.3	2	6.7
IV	19	63.3	13	43.3
IPI				
0	1	3.3	7	23.3
1	9	30.0	10	33.3
2	8	26.7	6	20.0
3	9	30.0	5	16.7
4-5	3	10.0	1	3.3

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

¹Datos perdidos: Estadio a la inclusión: Paciente 03-01: ND; IPI a la inclusión: Paciente 04-04: NR.

Fuente de datos: Listado 2

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tabla 7. Diagnóstico del LDCGB

Clasificación de LDCGB¹	N	%[*]
1. Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB)		
1.1) LDCGB Variante Centroblástico	4	13.3
1.2) LDCGB Variante Centrofolicular grado 3b	2	6.7
1.3) LDCGB Variante Inmunoblástico	1	3.3
1.4) LDCGB Variante rico en Células T/Histocitos	2	6.7
1.5) LDCGB Variante tipo Granulomatosis Linfomatoide	-	-
1.6) LDCGB Variante Anaplásico de Célula Grande B	2	6.7
1.7) LDCGB Variante Plasmablástico	-	-
<i>Linfoma Difuso de Célula Grande B (sin especificar)</i>	8	26.7
2. Linfoma Variante Linfoma Mediastino Primario		
2.1) Efusión Linfomatosa Primaria	-	-
2.2) Linfoma Intravascular de Célula Grande B	-	-
<i>Variante Linfoma Mediastino Primario (sin especificar)</i>	1	3.3
3. LDCGB transformado a partir de linfoma de bajo grado	8	26.7

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

¹Datos perdidos: Paciente 06-03: Especifica Localización ósea; Paciente 07-05: Especifica No disponible.

Fuente de datos: Listado 2

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.2.3. Localizaciones al diagnóstico

A continuación se describe el número de pacientes que presentan cada localización

Se consideró localización afecta cuando el paciente presenta al menos una lesión dentro de un órgano o sistema.

Las localizaciones ganglionares más comunes fueron mediastínica 30.0%, mesentéricas 20.0%, supraclaviculares 20.0% abdomen 16.7% y axilares 13.3%. Las localizaciones extraganglionares más frecuentes fueron médula ósea 20.0%, derrame pleural 10.0%, gástrica 6.7% e hígado 6.7%.

Tabla 8. Evaluación tumoral al diagnóstico

	N	%*
Localización Ganglionar		
Abdomen	5	16.7
Adenopatía cadena celiaca	1	3.3
Adenopatía en cadenas ilíacas inguinales	1	3.3
Adenopatía gastrohepática	1	3.3
Adenopatía hilio hepático	1	3.3
Adenopatía laterocervical bilateral	1	3.3
Adenopatía ligamento gastrohepático	1	3.3
Adenopatía mesentérica	1	3.3
Adenopatía mesentérica y retroperitoneal	1	3.3
Adenopatía pretraqueal	1	3.3
Adenopatía retroesternales	1	3.3
Adenopatía retroperitoneal	1	3.3
Adenopatía subcarinal	1	3.3
Adenopatía supra e intraclavicular	1	3.3
Adenopatía suprarrenal derecha	1	3.3
Adenopatía yúgulo superior y medio	1	3.3
Adenopatías abdominales	1	3.3
Adenopatías axilares	3	10.0
Adenopatías cadenas ilíacas	1	3.3
Adenopatías espacio prevascular	1	3.3
Adenopatías fosas claviculares bilateral	1	3.3
Adenopatías ilíacas	1	3.3
Adenopatías inguinales	1	3.3
Adenopatías inguinoculares	1	3.3
Adenopatías laterocervicales	2	6.7
Adenopatías mediastínica e ilíacas bilaterales	1	3.3
Adenopatías mesentéricas	2	6.7

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	N	%*
Adenopatías retroperitoneales	1	3.3
Adenopatías supraclaviculares	3	10.0
Adenopatías yugulares	1	3.3
Axilar	4	13.3
Bazo	2	6.7
Cervicales	2	6.7
Cervicales supraclaviculares	1	3.3
Conglomerados adenopáticos retroperitoneales y en raíz mesentérica	1	3.3
Esplenomegalia	1	3.3
Hiato aórtico	1	3.3
Hilio hepático	1	3.3
Ilíacas	1	3.3
Ilíacas inguinales	1	3.3
Infraparotidea	1	3.3
Inguinal	2	6.7
Laterocervical	3	10.0
Masa abdominal	1	3.3
Masa retroperitoneal	1	3.3
Mediastínica	9	30.0
Mediastino anterosuperior	1	3.3
Mesentérica	6	20.0
Paraórticas	1	3.3
Pélvica	2	6.7
Preauriculares	1	3.3
Región inguinal	1	3.3
Retrocruel	1	3.3
Retroperitoneo	4	13.3
Supraclavicular	6	20.0
Torácicas	1	3.3
Localización Extraganglionar	N	%*
Abdomen (bazo)	1	3.3
Adenopatía en parenquima pulmonar	1	3.3
Adenopatía esplénica	1	3.3
Amígdala derecha	1	3.3
Bazo	1	3.3
Costilla, tibia, fémur, húmero	1	3.3
Derrame pericárdico	1	3.3
Derrame pleural	3	10.0
Esplenomegalia	1	3.3
Gástrica	2	6.7
Grasa perirrenal	1	3.3
Hígado	2	6.7

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	N	%*
Ilíaco derecho	1	3.3
Lóbulo medio pulmonar	1	3.3
Masa abdominal retrocava	1	3.3
Masa partes blandas	1	3.3
Mediastino	1	3.3
Médula ósea	6	20.0
Ocular	1	3.3
Óseo en LS	1	3.3
Perirrenal	1	3.3
Pulmonar	1	3.3
Retroperitoneo	1	3.3
Suprarrenal izquierda	1	3.3

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Fuente de datos: Listado 3

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

A continuación, se proporciona la descripción de pacientes con al menos una localización bulky ≥ 10 cm.

Tabla 9. Evaluación tumoral al diagnóstico

	N	%*
Nº de pacientes con Bulky ≥ 10 cm	10	33.3
Nº de localizaciones Bulky	10	
N	10	
Media	11.5	
Mediana	12.0	
Desv. Tip.	1.2	
Mínimo	10.0	
Máximo	13.6	

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Fuente de datos: Listado 3

11.2.4. Afectación de la médula ósea

Tabla 10. Afectación de médula ósea

Pacientes con afectación de médula ósea	N*	%
Sí	2	8.7
No	21	91.3
Total	23	100.0

(*) Datos perdidos: Pacientes 10-01, 06-03, 04-02, 04-03, 12-02; 03-01; 05-03.

Fuente de datos: Listado 2

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.2.5. Tratamientos previos para el LDCGB

Tabla 11. Tratamientos previos (I/III)

	N	%
Tratamientos previos para el linfoma		
Anti-CD20	1	3.3
Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (Mega CHOP)	1	3.3
Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (DHAP)	1	3.3
Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (ESHAP)	1	3.3
Fludarabina-Ciclofosfamida (FC)	1	3.3
Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab (R-FC)	1	3.3
Fludarabina-Mitoxantrone-Dexametasona (FMD)	1	3.3
Radioterapia	6	20.0
Rituximab	5	16.7
Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)	27	90.0
Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)-Citarabina liposomal	1	3.3
Rituximab-Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (R-Mega CHOP)	3	10.0
Rituximab-Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona (R-CVP)	1	3.3
Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)	6	20.0
Rituximab-Etoposido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)	11	36.7
Rituximab-Fludarabin-Ciclofosfamida (R-Flu-cy)	1	3.3
Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino (R-GEMOX)	4	13.3
Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino-Dexametasona (R-GemOxDex)	1	3.3
Rituximab-Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido (R-ICE)	5	16.7
Rituximab-Ifosfamida-Etoposido (R-IFE)	9	30.0
Rituximab-Mesna-Ifosfamida-Mitoxantrone-Etopósido (R-MINE)	2	6.7

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Fuente de datos: Listado 4

Tabla 12. Tratamientos previos (II/III)

	Nº de Líneas de tratamiento previo
N	30
Media	3.0
Mediana	3.0
Desv. Típ.	1.0
Mínimo	2.0
Máximo	6.0

Fuente de datos: Listado 4

Tabla 13. Tratamientos previos (III/III)

	N	%
< 2 Línea	-	-
≥ 2 Líneas	30	100.0

Fuente de datos: Listado 4

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.2.6. Estado al trasplante

Tabla 14. Estado al trasplante

	N	%
Respuesta completa	3	10.0
Respuesta parcial	12	40.0
Enfermedad estable	8	26.7
Progresión de la enfermedad	2	6.7
No evaluable	5	16.7
Total	30	100.0

Fuente de datos: Listado 2

11.2.7. Localizaciones a la inclusión

Se proporciona la descripción de las localizaciones de las lesiones, considerando como una única localización todas aquellas lesiones pertenecientes a una misma situación anatómica a la inclusión en el estudio.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Las localizaciones ganglionares más comunes a la inclusión en el estudio fueron mediastínica 26.7%, mesentérico 26.7%, anillo de waldeyer 10.0% y paraortica 10.0%. Las localizaciones extraganglionares más frecuentes fueron bazo 6.7%, digestivo 6.7%, hepático 6.7% y médula ósea 20.0%.

Tabla 15. Evaluación tumoral a la inclusión en el estudio

	N	%
Localización Ganglionar		
Adenopatía adrenal	1	3.3
Adenopatía paraovárica	1	3.3
Adenopatía paraovárica	1	3.3
Adenopatía hilio hepático espacio portocava y curvatura menor gástrica	1	3.3
Anillo de Waldeyer	3	10.0
Axilar	2	6.7
Axilar y mediastínica	1	3.3
Cadena ilíaca	2	6.7
Cadena ilíaca externa	2	6.7
Cervical izquierdo	1	3.3
Cervical posterior	2	6.7
Cervical superior	1	3.3
Fosa ilíaca derecha	1	3.3
Ganglio submandibular izquierdo	1	3.3
Gástrico	1	3.3
Hilio esplénico	1	3.3
Hilio hepático	1	3.3
Hilios pulmonares	1	3.3
Hipogástrico	1	3.3
Ilíaca común	2	6.7
Ilíaco externo	2	6.7
Infracarinal	1	3.3
Inguinal	2	6.7
Masa irregular	1	3.3
Masa paraovárica retroperitoneal	2	6.7
Mediastínica	8	26.7
Mesentérico	8	26.7
Nódulo adyacente a glúteo mediano	1	3.3
Nódulo anterior a pala ilíaca	1	3.3
Paraovárica	3	10.0
Paracardíacas	1	3.3

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	N	%
Localización Ganglionar		
Paraaórtica izquierda en cardias	1	3.3
Paraaortica y portal celíaco	1	3.3
Paratraqueal	2	6.7
Pélvica e inguinal	1	3.3
Portal celíaco	1	3.3
Psoas	1	3.3
Región inguinal izquierda	1	3.3
Retrocruel	1	3.3
Retroperitoneal	4	13.3
Tronco celíaco	2	6.7
Ventana aorto pulmonar	1	3.3
Yugulo digástrico	1	3.3
Localización Extraganglionar		
Bazo	2	6.7
Digestivo	2	6.7
Hepático	2	6.7
Lesiones esplénicas múltiples	1	3.3
Masa abdominal retrocava	1	3.3
Masa hepática	1	3.3
Masa parafaríngea bilateral	1	3.3
Masa partes blandas	1	3.3
Masa retroperitoneal izquierda	1	3.3
Medula ósea	2	6.7
Páncreas	1	3.3
Psoas	1	3.3
Pulmón	1	3.3
Retroperitoneal	1	3.3
Riñón	1	3.3

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Fuente de datos: Listado 5

Resumen de las características de los pacientes:

De los 31 pacientes incluidos inicialmente en el estudio uno de ellos no llegó a iniciar el tratamiento, por lo que no entra en el análisis de eficacia ni seguridad. Se analizaron por tanto 30 pacientes.

En los datos descriptivos de las características de los pacientes se puede observar que la mediana de edad de los pacientes reclutados es de 53 años, repartidos casi por igual en hombres y mujeres y que en un porcentaje relativamente alto presentaban ECOG 0-1 en el momento de la entrada en el estudio.

Nos encontramos con una población de pacientes de mediana edad, con un buen estado de calidad de vida asintomáticos o con sintomatología que le permite sus actividades cotidianas que no requieren mucho esfuerzo. Uno de los criterios de inclusión es precisamente que los pacientes tengan un ECOG<3. Otras características requisito para la inclusión es ausencia de enfermedades cardiológicas, hepáticas o infecciosas como VIH.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

El tiempo desde el diagnóstico está entre 5 meses y 4.5 años, siendo la mediana los 10.8 meses.

El pronóstico al diagnóstico es en su mayoría estadio IV con variabilidad de IPI entre 1 y 3 en la gran parte de los pacientes. El diagnóstico a la inclusión está más repartido entre aquellos pacientes con estadio IV (43%) y estadios I o II (20 y 26.7%, respectivamente) mientras que el IPI parece haber disminuido y se reparte en su mayoría entre 0 y 2.

En la mayoría de los casos son pacientes sin afectación de médula ósea (91%) aunque hay 7 pacientes en los que no se hizo la determinación.

El número de líneas de tratamiento previo oscila entre 2 a 6, siendo la mediana de 3 tratamientos previos.

El estado al trasplante es un 40% de pacientes en RP, un 26.7% con EE, y un 10% en RC. Una minoría de pacientes se encontraba en progresión de la enfermedad (6.7%) a la entrada del estudio.

11.3 Medida del cumplimiento del tratamiento

DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO

La descripción del tratamiento se ha realizado en la muestra definida para el análisis de ITT.

11.3.1. Movilización

Tabla 16. Movilización (I/V)

	N	%*
Esquema de movilización		
<i>Ciclofosfamida</i>	1	3.3
ESHAP	2	6.7
ESHAP+G-CSF	1	3.3
R-ESHAP	2	6.7
FEC-G	3	10.0
Filgastrim	1	3.3
G-CSF	16	53.3
Ifosfamida+Etopósido	1	3.3
R-ESHAP+G-CSF	1	3.3
R-ICE	2	6.7
R-ICE+G-CSF	1	3.3
R-IFE	3	10.0
Citarabina+G-CSF	1	3.3
IFE	1	3.3
CFU-GM+Células nucleadas y mononucleadas	1	3.3
Neulasta	1	3.3

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes N=30

Los pacientes pueden haber recibido más de una línea de tratamiento

Fuente de datos: Listado 6

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tabla 17. Movilización (II/V)

	Nº de Líneas movilización
N	30
Media	1.3
Mediana	1.0
Desv. Tip.	0.6
Mínimo	0.0
Máximo	2.0

Fuente de datos: Listado 6

Tabla 18. Movilización (III/V)

Nº de Líneas movilización	N	%
0 líneas	2	6.7
1 línea	18	60.0
2 líneas	10	33.3
Total	30	100.0

Fuente de datos: Listado 6

Tabla 19. Movilización (IV/V)

	Nº de extracciones
N	30
Media	1.5
Mediana	1.5
Desv. Tip.	0.8
Mínimo	0.0
Máximo	3.0

Fuente de datos: Listado 7

Tabla 20. Movilización (V/V)

Nº de extracciones	N	%
0 extracciones	1	3.3
1 extracción	14	46.7
2 extracciones	12	40.0
3 extracciones	3	10.0
Total	30	100.0

Fuente de datos: Listado 7

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.3.2. Tratamiento de acondicionamiento

Duración del tratamiento de acondicionamiento

Se ha definido la duración del tratamiento de acondicionamiento de tratamiento como el tiempo transcurrido en días desde la administración del Rituximab hasta la administración de Melfalán:

Tabla 21. Duración del acondicionamiento

	Duración acondicionamiento (días)
N*	28
Media	20.8
Mediana	21.0
Desv. Tip.	0.4
Mínimo	20.0
Máximo	21.0

*Datos perdidos: Paciente 10-01: Solo recibe las dosis de Rituximab.

Paciente 06-03: No disponemos de las dosis de Rituximab e Y-90.

Fuente de datos: Listado 7

11.3.3. Infusiones de tratamiento de acondicionamiento

Se ha realizado el análisis con todos los pacientes reclutados que hayan tomado al menos una dosis de la medicación en estudio.

Tabla 22. Infusiones de tratamiento

Rituximab (n=60)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	58	96.7	2.0	2.0
• Infusiones no completadas	2	3.3	2.0	2.0
Y-90-Ibritumomab (n=30)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	29	96.7	1.0	1.0
• Infusiones no completadas	1	3.3	1.0	1.0
BCNU (n=30)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	29	96.7	1.0	1.0
• Infusiones no completadas	1	3.3	1.0	1.0
ARA-C (n=120)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	114	95.0	3.9	4.0
• Infusiones no completadas	6	5.0	3.0	3.0
VP16 (n=120)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	114	95.0	3.9	4.0
• Infusiones no completadas	6	5.0	3.0	3.0
Melfalán (n=30)	N	%	Media	Mediana
• Infusiones completadas	28	93.3	1.0	1.0
• Infusiones no completadas	2	6.7	1.0	1.0

Fuente de datos: Listado 7

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.3.4. Retrasos de dosis durante el esquema de acondicionamiento

Se ha definido retraso cuando se administra la medicación al menos 1 día después de lo indicado en el protocolo. Los retrasos se han calculado a partir de la fecha de infusión previa.

No se han producido retrasos en la administración de los fármacos.

11.3.5. Reducción de dosis durante el esquema de acondicionamiento

Se ha definido reducción de dosis cuando la cantidad del fármaco que se administra a un paciente es al menos un 10% inferior a la recomendada según protocolo. La dosis mg/m² se ha calculado a partir de la dosis total administrada y la superficie corporal.

No se han producido reducciones en la administración de los fármacos.

11.3.6. Intensidad de dosis del esquema de acondicionamiento.

Para obtener la intensidad de dosis se ha calculado el total de la dosis administrada y el tiempo que el paciente ha estado en tratamiento.

- Se ha definido intensidad de dosis como la cantidad de fármaco que recibe el paciente. Para calcularla se ha dividido la dosis total administrada entre el tiempo que dura el tratamiento de acondicionamiento. (mg totales/día).
- Se ha definido intensidad de dosis relativa como la cantidad de fármaco que recibe el paciente en relación a la cantidad de fármaco que debería recibir según protocolo.

Tabla 23. Intensidad de dosis del esquema de acondicionamiento

	Rituximab	Y90-Ibritumomab	BCNU	ARA-C	VP16	Melfalán
Intensidad de dosis						
<i>N</i>	28	28	27	27	27	26
<i>Media</i>	169.0	0.13	99.7	476.8	258.5	46.5
<i>Mediana</i>	166.7	0.14	100.0	531.9	266.7	46.7
<i>Desviación Típica</i>	8.6	0.01	6.4	110.1	38.1	3.17
<i>Mínimo</i>	136.4	0.09	79.4	153.3	144.6	37.0
<i>Máximo</i>	184.2	0.16	111.1	560.0	345.2	52.4
Intensidad de dosis relativa						
<i>N</i>	28	28	27	27	27	26
<i>Media</i>	1.01	1.00	1.00	0.89	0.97	1.00
<i>Mediana</i>	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00	1.00
<i>Desviación Típica</i>	0.05	0.11	0.06	0.21	0.14	0.07
<i>Mínimo</i>	0.82	0.67	0.79	0.29 ¹	0.54	0.79
<i>Máximo</i>	1.11	1.19	1.11	1.05	1.29 ²	1.12

Fuente de datos: Listado 8

¹Paciente 12-02: el paciente presenta una superficie corporal de 1.37m². La dosis que se debería administrar de ARA-C según protocolo es de 200mg/m²/12h, es decir, un total de 274mg/12h. Al paciente se le administran 150mg/12h (IDR=0.29).

²Paciente 12-01: el paciente presenta una superficie corporal de 1.46m². La dosis que se debería administrar de VP16 según protocolo es de 200mg/m²/24h, es decir, un total de 292mg. Al paciente se le administran 360mg totales (IDR=1.29).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Resumen de los datos de tratamiento:

Con respecto al tratamiento, los esquemas de movilización son variados, aunque destaca como mayoritario el G-CSF en un 53.3% seguido de FEC-G y R-IFE (10% para ambos). La media del número de líneas de movilización es de 1 (60%) solamente un 10% ha movilizó 2 líneas, en una (46.7) o 2 extracciones (40%).

Con respecto a las infusiones de tratamiento de acondicionamiento, el esquema de tratamiento ha sido seguido en la casi totalidad de los pacientes (93.3-96.7%). Hay un paciente que han recibido solo 2 infusiones de ARA-C y 2 infusiones de VP16 y ninguna de Melfalán (paciente 15-01) y otro paciente que no recibió el esquema BCNU-ARA-C-VP16-Melfalán (10-01). Hay un paciente del que no se han recogido los datos del tratamiento de Rituximab y Zevalín (06-03) aunque si está recogido el esquema de tratamiento de BCNU-ARA-C-VP16-Melfalán.

No se han producido retrasos en la administración de los fármacos, ni ha habido reducción en la administración de dosis en mg/m^2 .

Respecto a la intensidad de dosis del esquema de acondicionamiento se puede observar en las tablas de intensidad de dosis (Tablas 21 y 22) que se ha seguido la pauta establecida por protocolo en un 100% de los casos. Hay dos pacientes 12-02 y 12-01 que recibieron dosis por encima o por debajo de las establecidas en protocolo, a criterio del investigador.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

TRASPLANTE

11.3.7. Trasplante y duración del ingreso

Se ha calculado el tiempo transcurrido en meses desde la inclusión en el estudio hasta la fecha del trasplante (calculado desde la fecha de obtención de consentimiento informado hasta la fecha de infusión de PH).

Se ha calculado duración de la hospitalización en días (calculado desde la fecha del ingreso hasta la fecha de alta).

Tabla 24. Trasplante

	Tiempo transcurrido hasta el trasplante (meses)*	Duración de la Hospitalización (días)
N	28	28
Media	1.0	26.0
Mediana	1.0	24.5
Desv. Tip.	0.3	8.3
Mínimo	0.7	8.0
Máximo	2.2	52.0

- Datos no disponibles, N=2; Pacientes 15-01 y 10-01: En datos del trasplante específica NA.+

Fuente de datos: Listado 9

11.3.8. Células CD34+ infundidas ($10^6/\text{Kg}$)

Tabla 25. Células CD34+ ($10^6/\text{Kg}$)

	Células CD34+ ($10^6/\text{Kg}$)*
N	28
Media	5.0
Mediana	3.9
Desv. Tip.	3.2
Mínimo	1.8
Máximo	18.3

* Datos no disponibles, N=2; Pacientes 15-01 y 10-01: NA.

Fuente de datos: Listado 9

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

11.4 Resultados de la eficacia y tabulación de los datos individuales de los pacientes

11.4.1 Respuesta al tratamiento

Para la evaluación a la respuesta se han considerado los criterios de Cheson de 2007.

A continuación se proporciona la distribución de frecuencias y porcentajes de la respuesta alcanzada por los pacientes en las visitas de seguimiento realizadas durante el primer año, incluyéndose: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad o recaída y no evaluado. En aquellos pacientes que no han sido evaluados se indicará el motivo.

Se han calculado los intervalos de confianza al 95% para la Tasa de Respuesta Completa para cada visita de seguimiento, los intervalos de confianza al 95% para la Tasa de Respuesta Objetiva para cada visita de seguimiento (Respuesta Completa + Respuesta Parcial) y los intervalos de confianza al 95% para la Tasa de Recaída para cada visita de seguimiento (Progresión de la enfermedad o recaída).

Tabla 26. Evolución de respuesta durante el primer año

	Día + 100	Seg 1	Seg 2	Seg 3	Seg 4	Seg 5
RC	14 (51.9%)	15 (79.0%)	17 (85.0%)	15 (79.0%)	14 (100.0%)	11 (100.0%)
RP	6 (22.2%)	2 (10.5%)	1 (5.0%)	-	-	-
EE	3 (11.1%)	-	-	-	-	-
PE	3 (11.1%)	2 (10.5)	2 (10.0%)	2 (10.5%)	-	-
Recaída	1 (3.7%)	-	-	-	-	-
NE	-	-	-	-	-	-
Total	27 (100.0%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	19 (100.0%)	14 (100.0%)	11 (100.0%)

Fuente de datos: Base de datos

Tabla 27. Evolución de respuesta durante el primer año (continuación)

	Seg 6	Seg 7	Seg 8	Mejor Respuesta
RC	9 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)	18 (60.0%)
RP	-	-	-	3 (10.0%)
EE	-	-	-	1 (3.3%)
PE	-	-	-	5 (16.7%)
Recaída	-	-	-	1 (3.3%)
NE	-	-	-	2 (6.7%)
Total	9 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)	30 (100.0%)

Fuente de datos: Base de datos

En la evolución de la respuesta durante el primer año se puede observar el número de pacientes en RC, RP, EE, PE, recaída o no evaluados (NE) en cada seguimiento. Sobre estos datos sólo destacar que el número de pacientes total que son evaluados en cada seguimiento es diferente, debido a diferentes causas. Así se han evaluado 27 pacientes en el seguimiento del día +100, 19 pacientes evaluados en el seguimiento 1 hasta llegar a tan sólo

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

1 paciente evaluado en el seguimiento 8. La mejor respuesta para la RC es del 60%, una mejor RP de 10% y en PE un 16.7%.

Tabla 28. Tasa de respuesta completa durante el primer año

	Día + 100		Seg 1		Seg 2		Seg 3		Seg 4	
Tasa de RC	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
RC	14 (51.9%)	33.0-70.7	15 (79.0%)	60.6-97.3	17 (85.0%)	69.4-100	15 (79.0%)	60.6-97.3	14 (100.0%)	-
	Seg 5		Seg 6		Seg 7		Seg 8		Mejor Respuesta	
Tasa de RC	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
RC	11 (100.0%)	-	9 (100.0%)	-	5 (100.0%)	-	1 (100.0%)	-	18 (60.0%)	42.5-77.5

Fuente de datos: Tabla 26

La tasa de respuesta completa es el objetivo principal del estudio. En la tabla 26 se observa la evolución de la respuesta a lo largo del estudio en los seguimientos hasta el seguimiento 8.

La tasa de respuesta completa ha sido del 60.0% siendo su intervalo de confianza al 95% (42.5%, 77.5%). .

Tabla 29. Tasa de respuesta objetiva durante el primer año

	Día + 100		Seg 1		Seg 2		Seg 3		Seg 4	
Tasa de RO	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
RC+RP	20 (74.1%)	57.5-90.6	17 (89.5%)	75.7-100	18 (90%)	76.9-100	15 (79.0%)	60.6-97.3	14 (100.0%)	-
	Seg 5		Seg 6		Seg 7		Seg 8		Mejor Respuesta	
Tasa de RO	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
RC+RP	11 (100.0%)	-	9 (100.0%)	-	5 (100.0%)	-	1 (100.0%)	-	21 (70.0%)	53.6-86.4

Fuente de datos: Tabla 26

La tasa de respuesta objetiva es uno de los objetivos secundarios (Tasa de respuesta clínica) que incluye la suma de las RC+RP. En la tabla 27 se observa la evolución de la respuesta a lo largo del estudio en los seguimientos hasta el seguimiento 8. La tasa de respuesta objetiva ha sido del 70.0% siendo su intervalo de confianza al 95% (53.6%, 86.4%). .

Tabla 30. Tasa de recaída durante el primer año

	Día + 100		Seg 1		Seg 2		Seg 3		Seg 4	
Tasa de Recaída	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
Recaída+PE	4 (14.8%)	1.4-28.2	2 (10.5%)	0.0-24.3	2 (10.0%)	0.0-23.1	2 (10.5%)	0.0-24.3	-	-
	Seg 5		Seg 6		Seg 7		Seg 8		Mejor Respuesta	

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tasa de Recaída	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%	N, %	IC 95%
Recaída+PE	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (20.0%)	5.7-34.3

Fuente de datos: Tabla 26

La tasa de recaída incluye los pacientes que han recaído y las progresiones de enfermedad.

La tasa de recaída ha sido del 20% sin su intervalo de confianza al 95% (5.7%, 34.3%)..

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia se ha realizado con aquellos pacientes incluidos en el estudio, que han recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio y han sido trasplantados. Se han analizado un total de 28 pacientes; Pacientes 15-01 y 10-01: En datos del trasplante especifican NA.

Tiempo de seguimiento

Se ha definido como el tiempo que transcurre, en meses, desde el trasplante hasta el último seguimiento disponible, para el global de pacientes y de forma separada para pacientes vivos / fallecidos.

Tabla 31. Tiempo de seguimiento muestra global

	Media	Mediana	Des. Típ.	Mínimo	Máximo	N
Tiempo de seguimiento	20.1	18.0	11.2	0.3	39.0	28

Fuente de datos: Listado 10

Tabla 32. Tiempo de seguimiento (vivos/éxitus)

Tiempo de seguimiento	Media	Mediana	Des. Típ.	Mínimo	Máximo	N
Pacientes vivos	24.8	22.7	9.4	12.2	39.0	19
Pacientes fallecidos	10.2	8.1	7.8	0.4	25.6	9

Fuente de datos: Listado 10

Se observa en las tablas 31 y 32, que la mediana del tiempo de seguimiento ha sido de 18 meses para la muestra global y de 22.7 meses para el ratio de pacientes vivos/fallecidos. El número de pacientes fallecidos ha sido de 9.

Versión: Final 2.0

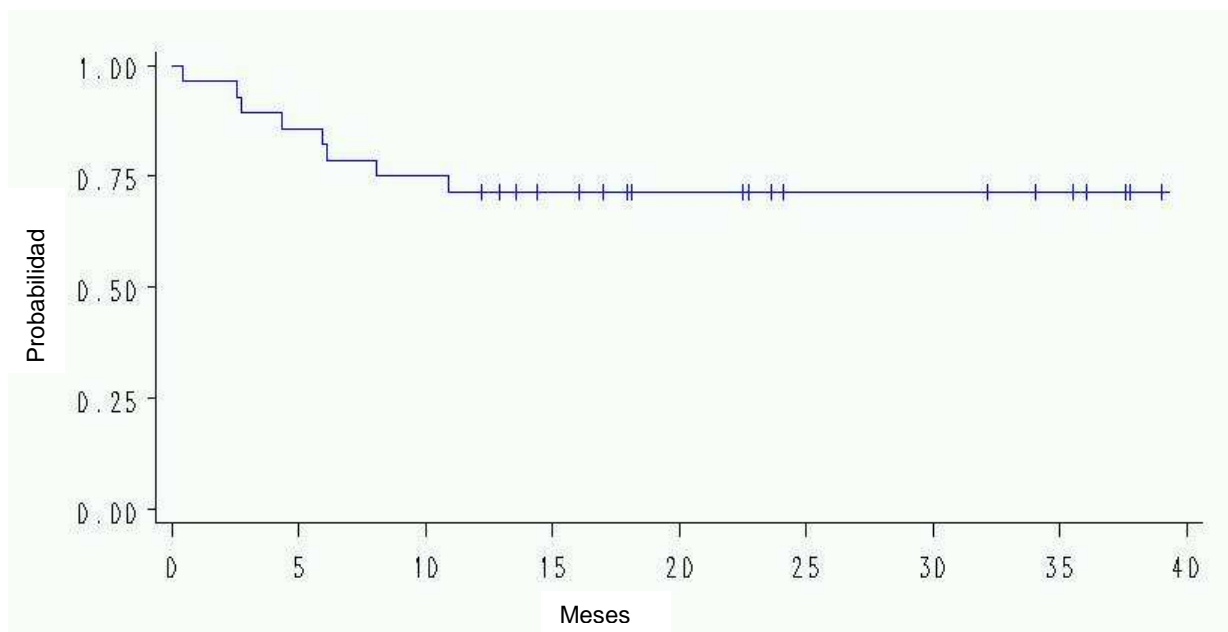
Fecha: 19 de Junio de 2012

Tiempo hasta la progresión

Se ha definido el tiempo hasta la progresión como el tiempo que transcurre, en meses, desde el día del trasplante hasta que el paciente progresa o muere por causa de la enfermedad, lo primero que ocurra.

En el resto de pacientes se ha tomado como último control, el último seguimiento disponible.

Figura 2. Tiempo hasta la progresión



Eventos: 8

Censurados: 20

Fuente de datos: Listado 10

Como se observa en la figura 2, no se alcanza la mediana del tiempo hasta la progresión. Por lo tanto es un objetivo que no podemos evaluar con el tiempo de seguimiento alcanzado. El número de pacientes que han presentado una progresión o fallecimiento por la enfermedad ha sido de 8 pacientes a lo largo del estudio. Así, el porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 71.4%; IC95% (54.7-88.1%).

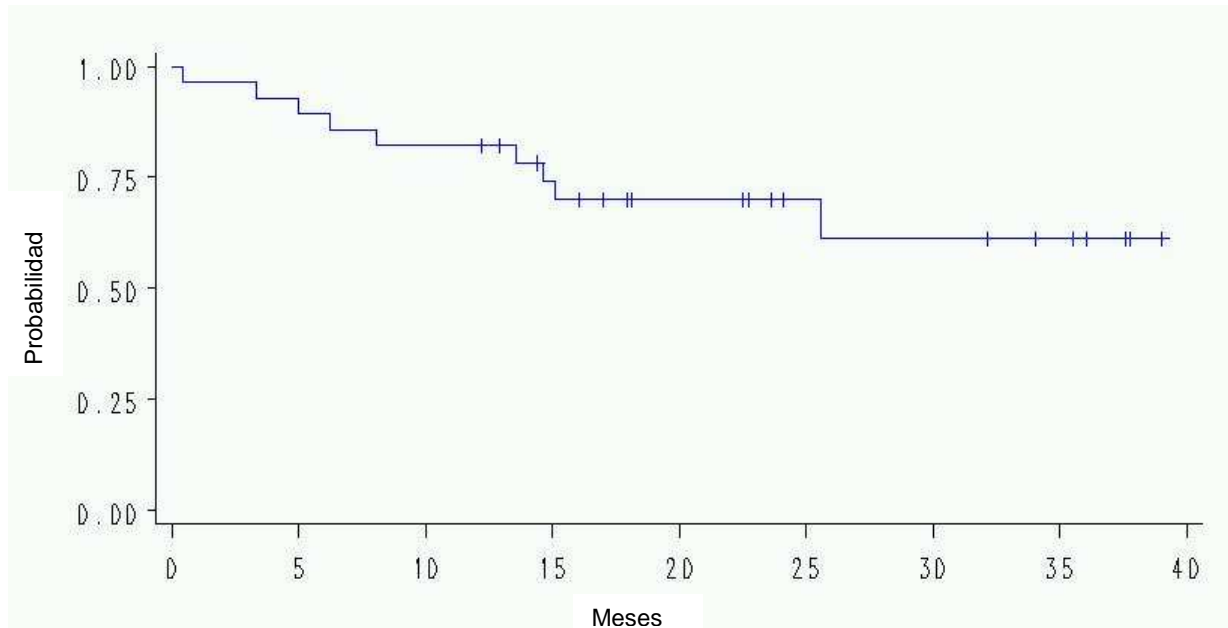
Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Supervivencia global

Se ha definido como el tiempo que transcurre, en meses, desde el día del trasplante hasta que el paciente fallece. En el resto de pacientes se ha tomado como último control, el último seguimiento disponible.

Figura 3. Supervivencia global



Eventos: 9

Censurados: 19

Fuente de datos: Listado 10

Como se observa en la figura 3, no se alcanza la mediana de la supervivencia global. El número total de pacientes que han fallecido a lo largo del estudio ha sido 9. Sin embargo podemos observar que a los 2 años el porcentaje de la supervivencia global es del 70.0% IC95% (52.5, 87.5%).

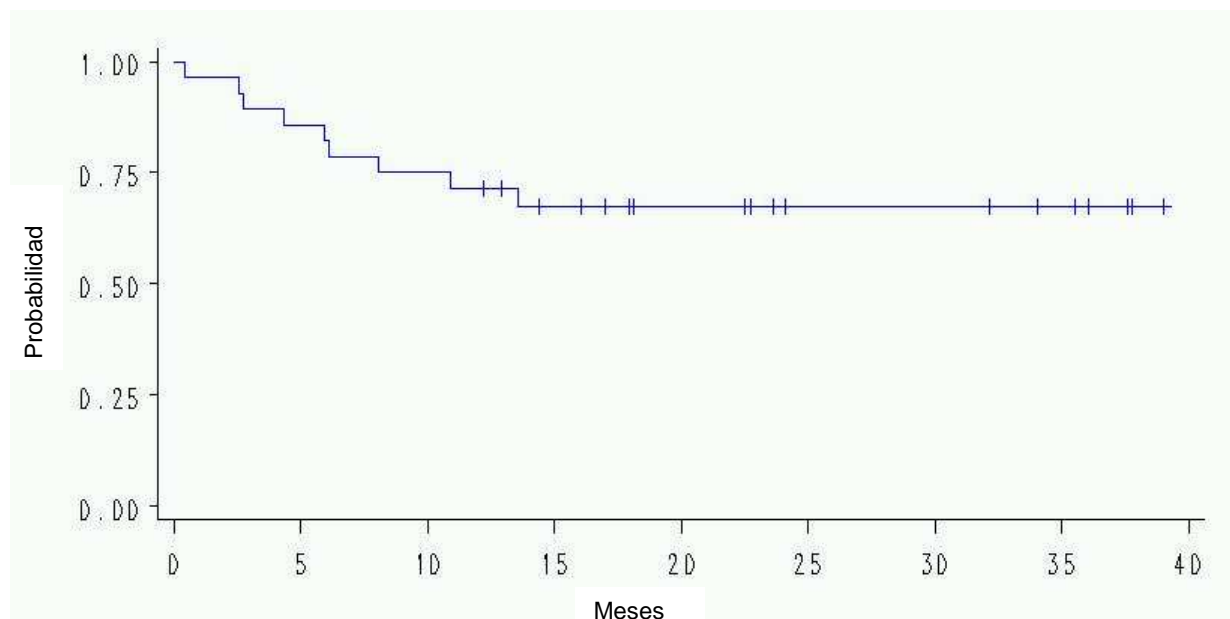
Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Supervivencia libre de progresión

Se ha definido como el tiempo que transcurre, en meses, desde el día del trasplante hasta el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de progresión de la enfermedad o el paciente fallece por cualquier causa. En el resto de pacientes se ha tomado como último control, el último seguimiento disponible.

Figura 4. Supervivencia libre de progresión



No se alcanza la mediana de la supervivencia libre de progresión.

Eventos: 9.

Censurados: 19.

Fuente de datos: Listado 10

Como se observa en la figura 4, no se alcanza la mediana de la supervivencia libre de progresión. El número total de pacientes que han presentado una progresión de la enfermedad o han fallecido por cualquier causa a lo largo del estudio han sido 9. El porcentaje de la supervivencia libre de progresión a los dos años es del 67.5%; IC95% (50.0, 85.0%).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Análisis de supervivencia adicional

Según solicitud del promotor, se ha realizado un análisis de supervivencia adicional en el que se han incluido aquellos pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio hayan sido o no trasplantados. En los pacientes trasplantados las variables tiempo dependientes estaban definidas desde el tiempo del trasplante hasta que ocurría el evento. En aquellos pacientes que no han sido trasplantados se solicitó que se calcularan los tiempos desde la administración de Zevalín hasta que ocurre el evento. Se han analizado un total de 30 pacientes; Pacientes 15-01 y 10-01: En datos del trasplante especificaban NA y se ha considerado la fecha de administración de la primera dosis de Zevalin.

Tiempo de seguimiento

Tabla 33. Tiempo de seguimiento muestra global

	Media	Mediana	Des. Típ.	Mínimo	Máximo	N
Tiempo de seguimiento	18.8	17.5	11.9	0.4	39.0	30

Tabla 34. Tiempo de seguimiento (vivos/éxitus)

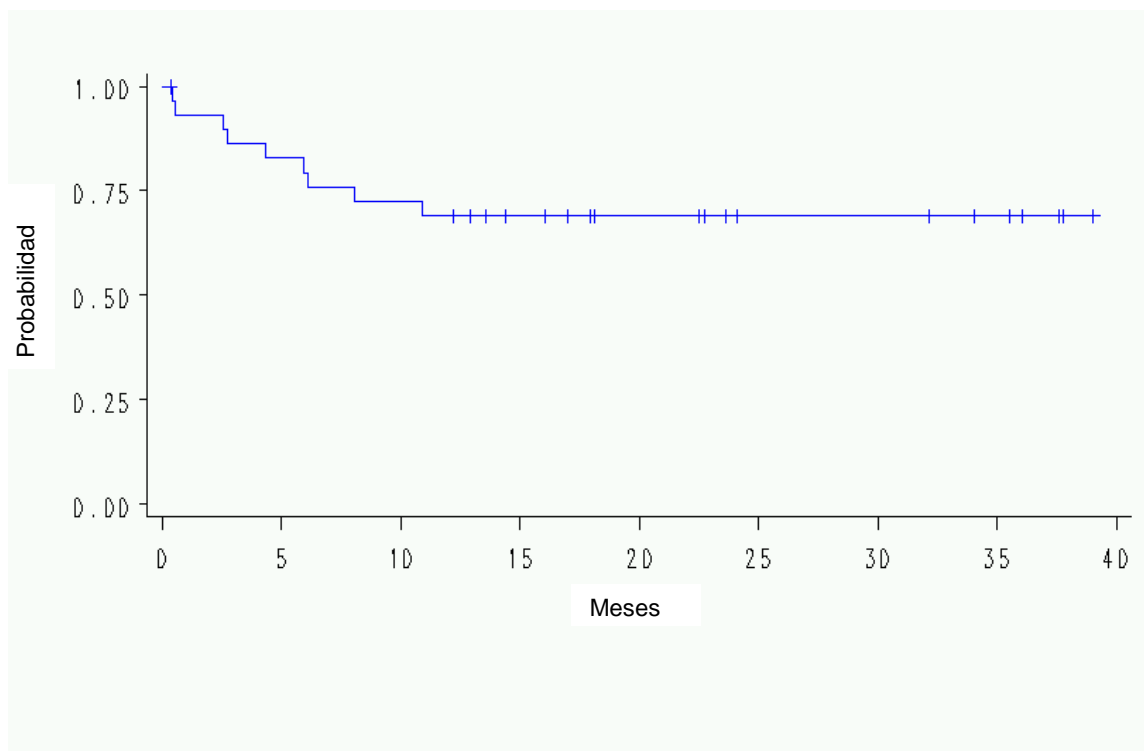
Tiempo de seguimiento	Media	Mediana	Des. Típ.	Mínimo	Máximo	N
Pacientes vivos	24.8	22.7	9.4	12.2	39.0	19
Pacientes fallecidos	8.4	6.3	8.0	0.4	25.6	11

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tiempo hasta la progresión

Figura 5. Tiempo hasta la progresión



Eventos: 9

Censurados: 21

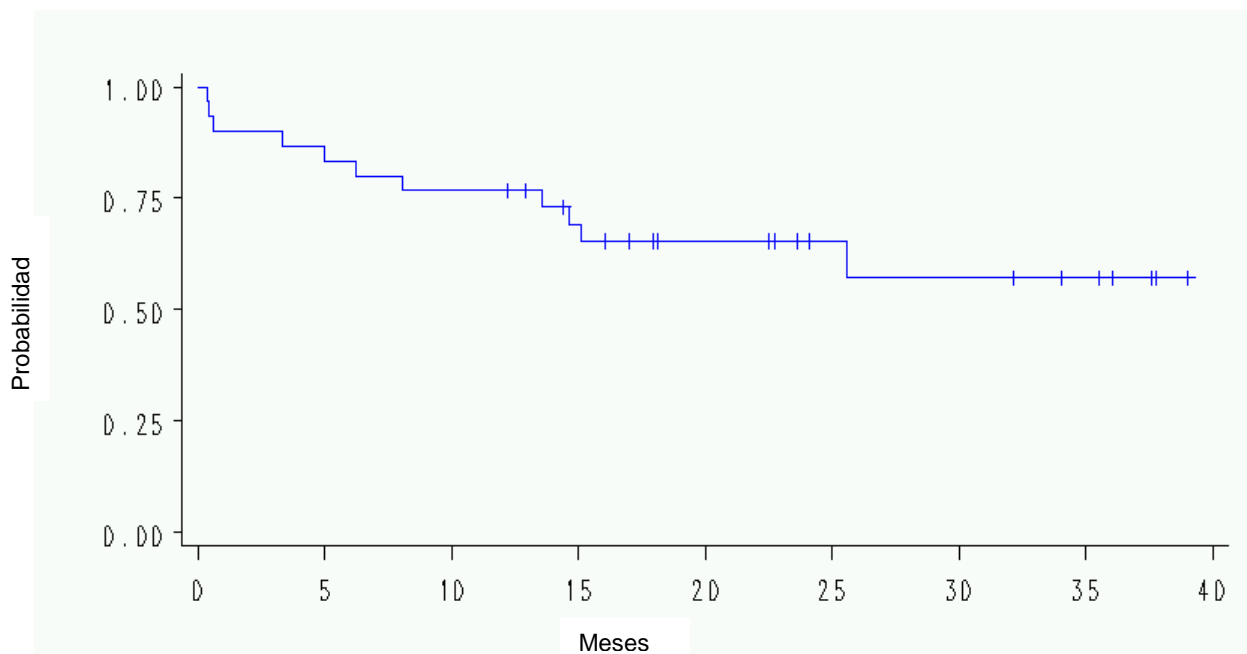
Como se observa, no se alcanza la mediana del tiempo hasta la progresión. El porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 69.0%; IC95% (52.2%-85.8%).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Supervivencia global

Figura 6. Supervivencia global



Eventos: 11

Censurados: 19

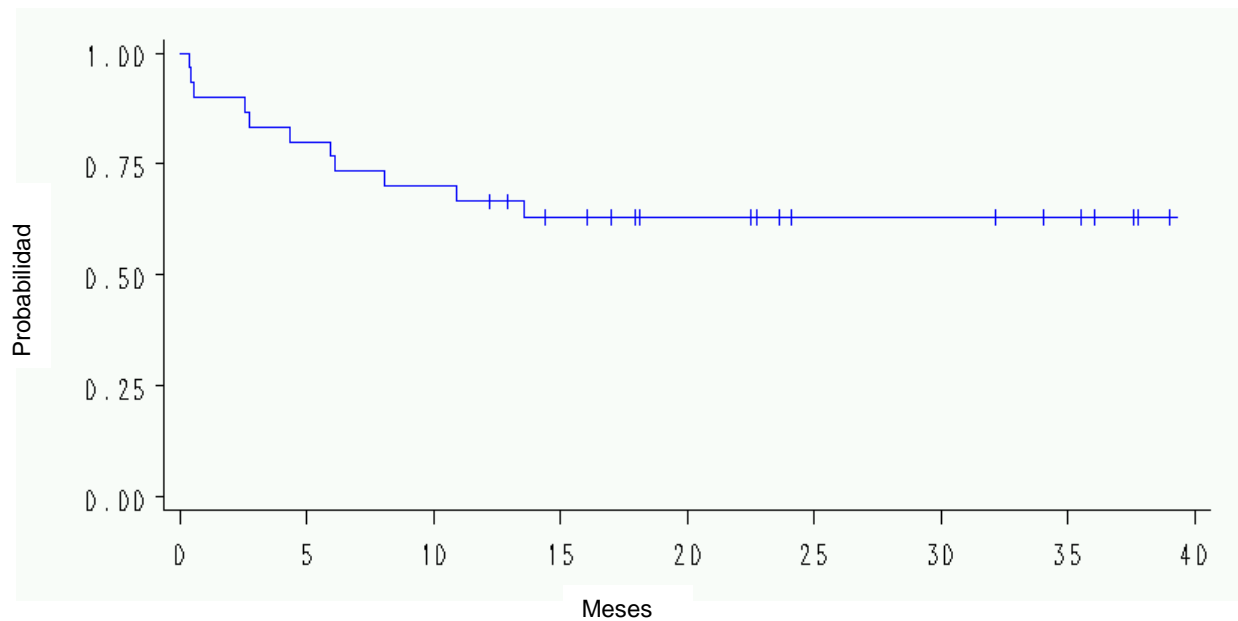
Como se observa, no se alcanza la mediana de la supervivencia global. El porcentaje de supervivencia global a los 2 años es del 65.3% IC95% (47.8%, 82.8%).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Supervivencia libre de progresión

Figura 7. Supervivencia libre de progresión



Eventos: 11.

Censurados: 19.

Como se observa, no se alcanza la mediana de la supervivencia libre de progresión. El porcentaje de supervivencia libre de progresión calculado a los dos años es del 63.0%; IC95% (45.5%, 80.4%).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.4.2 Problemas en el análisis estadístico

11.4.2.1 Ajuste de covariable

No procede. No hay ajustes.

11.4.2.2 Manejo de drop-outs y datos no disponibles

No se ha utilizado ningún método para el tratamiento de pérdidas de datos o de pacientes, se han analizado los datos existentes. En este estudio se tuvo en cuenta un porcentaje de pérdidas del 10% en el cálculo del tamaño muestral. Aunque finalmente debido a otros motivos no se llegó al tamaño muestral necesario para evaluar el objetivo principal del estudio.

11.4.2.3 Análisis intermedios y monitorización de datos

No se ha realizado ningún análisis intermedio. El cierre prematuro del estudio no lo ha permitido aunque tampoco estaba previsto por protocolo.

11.4.2.4 Estudios multicéntricos

No se ha realizado subanálisis por centro debido a que el tamaño muestral no lo permite.

11.4.2.5 Comparacion múltiple

No aplica. No hay comparaciones.

11.4.2.6 Manejo de la muestra de pacientes para el análisis de la eficacia

Se han incluido en el análisis a todos los pacientes que han recibido una dosis de tratamiento. Ver sección 10.1.

11.4.2.7 Equivalencia en estudios con control activo

No aplica. En este estudio no hay control activo.

11.4.2.8 Examen de los subgrupos

No aplica. No hay subgrupos.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

11.4.3 Tabulación de los datos de respuesta individuales

Referirse a tabla de respuesta alcanzada por paciente en la tabla de la sección 11.4.

11.4.4 Dosis del fármaco, concentración y relación con la respuesta

No aplica ya que no hay estudio de dosis ni concentración en este ensayo. Referirse a tabla de respuesta alcanzada por paciente en la tabla de la sección 11.4.

11.4.5 Interacciones entre medicaciones

No aplica. Análisis no previsto en el plan de análisis.

11.4.6 Datos gráficos de pacientes

No se han realizado análisis individuales para cada paciente.

11.4.7 Conclusiones de los datos de eficacia

Tasa de respuesta clínica al tratamiento

Tasa de Respuesta completa.

El principal objetivo del TASPE es eliminar la enfermedad residual, dando lugar a la respuesta completa en el paciente. Esto se puede lograr por dos métodos, uno es el método mieloablatoivo que implica altas dosis de inmuno quimioterapia con o sin radioterapia, seguido de TASPE , y el otro es realizando el trasplante de células de donante compatible (trasplante alogénico). (19).

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento en la variable principal de tasa de respuesta completa. En la tabla 27 se observa la tasa de respuesta de los 30 pacientes que han recibido tratamiento y desarrollan respuesta completa. La tasa de respuesta completa ha sido de un 60%; IC 95% (42.5-77.5).

Estos datos están en correlación con algunos datos encontrados en la literatura. En un estudio unicéntrico realizado en 2007, un grupo de investigadores de la universidad de Bonn, (20) evaluaron la tasa de respuesta de 25 pacientes con LDCGB sometidos a altas dosis de quimioterapia seguido de TASPE. Estos autores describen una tasa global de RC del 56% aunque los pacientes que habían recibido una terapia previa y que presentaban RC en el momento de entrar en el estudio, tuvieron una RC de un 87.5%. En los pacientes sensibles a la primera línea de quimioterapia la RC fue en un 50% de los pacientes y en los sensibles a una segunda línea el porcentaje se elevó a un 80%.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

En otro estudio aunque a pequeña escala y unicéntrico, se observa que 5 de 7 pacientes tratados con Zevalin después de trasplante como método de consolidación, tienen respuesta completa al tratamiento. Estos pacientes presentaban LNH CD20 positivo y no habían respondido por completo a la quimioterapia mieloablative previa. (25).

Con respecto a la respuesta tanto clínica como objetiva para este tipo de pacientes hay pocos datos en la literatura, y la eficacia del tratamiento es medida en la mayoría de los casos por los datos de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad.

En este sentido, los resultados del estudio GELTAMO-Z-BEAM aportan nuevo datos de tasa de respuesta de este tipo de pacientes al tratamiento y demuestran una alta eficacia del tratamiento, en un grupo de pacientes de muy mal pronóstico.

Tasa Global de respuesta clínica

Si tenemos en cuenta la tasa de Respuesta Objetiva que incluye la RC + RP que es uno de los objetivos secundarios del estudio, ésta ha sido de un 70% IC 95% (53.6-86.4).

Los investigadores anteriormente citados de la universidad de Bonn (20), evalúan también el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta parcial en estos pacientes. La respuesta parcial global alcanzada fue de 28%. Como la tasa de RC es de un 56% la tasa de respuesta objetiva se elevaría al 84% aunque los autores no reflejan este dato en su artículo.

Tasa de recaída durante el primer año y Tiempo hasta la progresión

Los resultados de tasa de recaída están reflejados en la tabla 29. La mejor respuesta para la tasa de recaída es del 20% IC 95% (5.7-34.3), evaluados sobre un total de 30 pacientes. Como se observa en la figura 2, no se alcanza la mediana del tiempo hasta la progresión. Por lo tanto es un objetivo que no podemos evaluar con el tiempo de seguimiento alcanzado. Se han producido 8 progresiones o fallecimientos por causa de la enfermedad durante el desarrollo del estudio. El tiempo de seguimiento máximo ha sido de 39 meses, lo cual se considera suficiente dado que en este grupo de pacientes (refractarios) la gran mayoría de eventos ocurren en el primer año. Con respecto al tiempo medio de progresión, como se observa en la figura 2, no se alcanza la mediana. Por lo tanto es un objetivo que no podemos evaluar con el tiempo de seguimiento alcanzado. El número de pacientes que han presentado una progresión o fallecimiento por la enfermedad ha sido de 8 pacientes a lo largo del estudio. Así, el porcentaje de pacientes libres de progresión a los 2 años es de 71.4%; IC95% (54.7-88.1%). Este es un dato muy relevante y positivo obtenido en este estudio.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Supervivencia Libre de progresión y Supervivencia Global.

Con respecto al análisis de supervivencia cabe destacar el tiempo de seguimiento de la muestra global. Se observa en las tablas 31 y 32, que la mediana del tiempo de seguimiento ha sido de 18 meses para la muestra global y de 22.7 meses para la muestra de pacientes vivos y de 8.1 en la muestra de pacientes fallecidos. El número de pacientes fallecidos ha sido de 9.

Como se observa en la figura 3, no se alcanza la mediana de la supervivencia global. El número total de pacientes que han fallecido a lo largo del estudio ha sido 9. Sin embargo podemos observar que el porcentaje de supervivencia global a los 2 años es del 70.0% IC95% (52.5, 87.5%). Siendo un dato realmente muy positivo .

Con respecto a la **supervivencia libre de progresión** se observa en la figura 4 que no se alcanza la mediana para la supervivencia libre de progresión. El número total de pacientes que han presentado una progresión de la enfermedad o han fallecido por cualquier causa a lo largo del estudio han sido 9. El porcentaje de supervivencia libre de progresión a los dos años es del 67.5%; IC95% (50.0, 85.0%). **Estos datos son excelentes y superiores a lo publicado en este grupo de pacientes refractarios**

Datos recientes de la literatura (22) han demostrado una mejora de la Supervivencia Global a dos años de 91% en pacientes con LNH CD20+ agresivo tratados con Zevalin-BEAM previo al trasplante frente a un 62 % de los tratados con solo BEAM, ($p=0.05$).

Estos mismos autores (22) demuestran una supervivencia libre de progresión para un total de 45 pacientes evaluados de un 48% a los 2 años, siendo del 59% para aquellos pacientes tratados con el esquema Z-BEAM frente a los tratados solo con BEAM (37%). Estos autores también describen que los pacientes con un riesgo intermedio tienen una mejor SLP con el tratamiento Z-BEAM (69%) frente al 29% de los pacientes tratados con sólo BEAM $p=0.07$ (20).

En otro estudio comparativo retrospectivo, pacientes con LDCGB en recidiva tratados con Zevalin® más BEAM tuvieron una supervivencia global y libre de enfermedad superior a la de un grupo control similar que había recibido un TASP con BEAM (95% y 88% vs. 48% y 48% a 2 años, respectivamente) (23). Estos resultados son muy superiores a los que cabría esperar en este grupo de pacientes si hubiesen recibido el tratamiento de TASP con acondicionamiento convencional (SLP inferior al 20%, a los 3 años).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Otros autores (24) demuestran que Zevalin fue bien tolerado en 41 pacientes de avanzada edad (>60 años), en los que se realizó trasplante autólogo en LNH de bajo riesgo. Con un seguimiento medio de 18.4 meses (rango 5.5-53.3 meses) la supervivencia global estimada a los dos años fueron de 88.9% y 69.8% respectivamente y la tasa y tipos de toxicidad observados fueron similares a los observados con altas dosis de solo BEAM (24).

12. EVALUACION DE LA SEGURIDAD

12.1 Límite de exposición

Se adjunta la información en el Listado 8

12.2 Acontecimientos adversos

Definiciones:

Acontecimiento adverso: es cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

Acontecimiento adverso grave: es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

Acontecimiento adverso grave inesperado: es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el resumen de las características del producto.

Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI): son todos aquellos acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación ocurridos durante el estudio.

Intensidad

El investigador clasificará la intensidad del acontecimiento adverso de acuerdo con las siguientes definiciones:

Leve: El paciente es consciente de los signos o síntomas, pero los tolera bien.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Moderada: Los signos y síntomas son suficientes para restringir la actividad habitual, aunque no la impiden.

Severa: El paciente es incapaz de realizar sus actividades habituales.

La intensidad máxima de un acontecimiento adverso (leve, moderado, intenso) se evaluará teniendo en cuenta el posible rango de intensidad del síntoma.

Relación con el fármaco

El investigador clasificará la relación de un acontecimiento adverso con el medicamento de acuerdo con las siguientes definiciones:

No: Claramente preexistente o causado por un acontecimiento extraño específico; no empeora con el tratamiento del estudio; no tiene un patrón de respuesta conocido.

Improbable: Remota relación con el fármaco; ausencia de causa externa clara, no sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco.

Posible: Sugerido por el tipo, la evolución temporal, la relación con el producto en investigación y los acontecimientos externos; puede seguir un patrón conocido de respuesta a la sustancia del ensayo, aunque podría haber sido producido por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

Probable: Fuerte sospecha de asociación con la sustancia del ensayo cuando se tienen en cuenta el tipo, la evolución temporal y la relación con la dosificación, la retirada de la provocación y/o la reanudación de la provocación.

Clara: La relación con el producto en investigación ha sido confirmada al retirar la provocación o al reanudarla; la remisión y la recurrencia siguen una secuencia temporal razonable y el acontecimiento no puede ser explicado por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

Los casos cuya relación causal se haya clasificado como posible, probable o clara serán considerados como relacionados.

Los casos cuya relación causal se haya clasificado como improbable o negativa serán considerados como no relacionados.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Registro de los acontecimientos adversos

Todos los acontecimientos adversos se registrarán en la historia clínica del paciente y en los impresos de recogida de datos.

Para cada acontecimiento adverso se registrarán las fechas de comienzo y de resolución, la intensidad y su consecuencia sobre la administración del fármaco del estudio.

Los resultados anómalos de laboratorio no se registrarán en el apartado de acontecimientos adversos, a no ser que constituyan la causa de un evento clínico o de la retirada del tratamiento.

En el anexo 16.2.7 se adjunta la relación de todos los acontecimientos adversos del ensayo, incluyendo los graves.

A continuación se detallan los acontecimientos adversos más frecuentes, su relación con la medicación y posible efecto de toxicidad asociado.

Fiebre post-trasplante

Tabla 35. Fiebre

	N	%
Fiebre	23	76.7

Fuente de datos: Listado 11

Tabla 36. Duración fiebre

	Fiebre
Duración (días)	
N	23
Media	6.4
Mediana	6.0
Desv. Tip.	4.6
Mínimo	1.0
Máximo	16.0

Fuente de datos: Listado 11

Este acontecimiento adverso se presentó en 23 de los 30 pacientes analizados, apareciendo por tanto en un 76.7% de los casos. La aparición de fiebre es en gran parte de los casos debida a infección, tal y como se puede observar en los listados 11 y 12 de seguridad. La duración de la fiebre varia entre 1 día y 16, siendo la media de 6.4 días.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Tratamiento para la recuperación

Tabla 37. Recuperación

	N	%*
Eritropoyetina	4	17.4
G-CSF	20	87.0
Antibiótico		
Aciclovir	1	4.3
Amikacina	8	34.8
Ciprofloxacino	1	4.3
Cefepime	4	17.4
Ceftazidima	1	4.3
Fluconazol	1	4.3
Imipenem	3	13.0
Levofloxacino	3	13.0
Meropenem	9	39.1
Piperacilina + Tazobactam	4	17.4
Sulfametoxazol + Trimetoprim	1	4.3
Teicoplanina	8	34.8
Vancomicina	7	30.4

*Los porcentajes se han calculado del total de paciente con fiebre (n=23)

Fuente de datos: Listado 11 y 12

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Transfusiones

Tabla 38. Transfusiones

Transfusión de hematíes	
Nº de pacientes (N, %)	17 (56.7%)
Unidades trasfundidas	
Media	5.0
Mediana	5.0
Desv. Tip.	1.9
Mínimo	2.0
Máximo	9.0
Transfusión de plaquetas	
Nº de pacientes (N, %)	22 (73.3%)
Unidades trasfundidas	
Media	5.5
Mediana	4.0
Desv. Tip.	3.4
Mínimo	2.0
Máximo	14.0

Fuente de datos: Listado 11

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Recuperación hematológica

Se ha considerado que se ha alcanzado la recuperación hematológica cuando se ha documentado en el formulario de recuperación hematológica del CRD:

- neutrófilos > 500
- plaquetas > 20.000
- neutrófilos > 1.000
- plaquetas > 50.000

Tabla 39. Recuperación hematológica

RECUPERACION HEMATOLOGICA	
Neutrófilos (neutrófilos > 500)	
Nº de pacientes (N, %)	24 (80.0%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	11.3
Mediana	11.0
Desv. Tip.	2.4
Mínimo	9.0
Máximo	21.0
Plaquetas (> 20.000)	
Nº de pacientes (N, %)	25 (83.3%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	15.2
Mediana	13.0
Desv. Tip.	8.0
Mínimo	1.0
Máximo	35.0
Neutrófilos (neutrófilos > 1.000)	
Nº de pacientes (N, %)	25 (83.3%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	15.4
Mediana	11.0
Desv. Tip.	15.7
Mínimo	9.0
Máximo	89.0
Plaquetas (> 50.000)	
Nº de pacientes (N, %)	24 (80.0%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	33.5
Mediana	19.5
Desv. Tip.	40.5
Mínimo	13.0
Máximo	208.0

Fuente de datos: Listado 13

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Recuperación inmunológica

Se ha considerado que se ha alcanzado la recuperación inmunológica cuando se han alcanzado los siguientes valores absolutos de subtipos celulares de linfocitos:

- Células NK ≥ 100 cels/ μ L (al menos en uno de los subtipos, CD56+ o CD16+)
- Linfocitos B ≥ 100 cels/ μ L
- Linfocitos T: CD4+ ≥ 200 cels/ μ L y CD8+ ≥ 200 cels/ μ L

Tabla 40. Recuperación inmunológica

RECUPERACION INMUNOLOGICA	
Células NK ≥ 100 cels/μL	
Nº de pacientes (N, %)	18 (60.0%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	272.3
Mediana	354.0
Desv. Tip.	160.0
Mínimo	88.0
Máximo	375.0
Linfocitos T: CD4+ ≥ 200 y CD8+ ≥ 200 cels/μL	
Nº de pacientes (N, %)	16 (53.3%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	224.3
Mediana	276.0
Desv. Tip.	161.8
Mínimo	43.0
Máximo	354.0
Linfocitos B ≥ 100 cels/μL	
Nº de pacientes (N, %)	15 (50.0%)
Tiempo hasta recuperación	
Media	862.5
Mediana	862.5
Desv. Tip.	546.6
Mínimo	476.0
Máximo	1249.0

(*) Datos no disponibles, Células NK (n=15); Linf T (n=13); Linf B (n=13).

Fuente de datos: Listado 14

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Análisis de toxicidad asociada al tratamiento en el estudio

Se ha considerado toxicidad todo aquel acontecimiento adverso valorado por el investigador como “relacionado con la medicación en el estudio (Rituximab e Y-90 Ibritumomab)”.

Toxicidad

Tabla 41. Toxicidad por paciente Rituximab

Toxicidad	Grado I		Grado II		Grado III		Grado IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GASTROINTESTINAL								
Mucositis	1	3.3	1	3.3	-	-	-	-
Vómitos	-	-	1	3.3	-	-	-	-
INFECCION								
Bacteriemia	-	-	-	-	1	3.3	-	-
Infección oportunista	-	-	-	-	1	3.3	-	-
SINTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	1	3.3	-	-	-	-	-	-
Fiebre	1	3.3	-	-	-	-	-	-
VASCULAR								
Embolia séptica	-	-	1	3.3	-	-	-	-

Fuente de datos: Base de datos

Tabla 42. Toxicidad por paciente Y-90 Ibritumomab

Toxicidad	Grado I		Grado II		Grado III		Grado IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GASTROINTESTINAL								
Diarrea	-	-	-	-	1	3.3	-	-
Mucositis	1	3.3	1	3.3	-	-	-	-
Vómitos	-	-	1	3.3	-	-	-	-
INFECCIÓN								
Bacteriemia	-	-	-	-	1	3.3	-	-
Infección oportunista	-	-	-	-	1	3.3	-	-
SANGRE/MEDULA OSEA								
Anemia	-	-	-	-	1	3.3	-	-
Neutropenia	-	-	-	-	-	-	2	6.7
Trombopenia	-	-	-	-	-	-	1	3.3
SINTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	1	3.3	-	-	-	-	-	-
VASCULAR								
Embolia séptica	-	-	1	3.3	-	-	-	-

Fuente de datos: Base de datos

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

12.3 Éxitos y acontecimientos adversos graves

- **Mortalidad global:** a continuación se describen los pacientes que fallecen por cualquier causa a lo largo del estudio.

11 pacientes (36.7%) de los pacientes han fallecido, 2 de ellos (6.7%) han fallecido durante el estudio y 9 pacientes (30.0%) una vez finalizado el estudio.

Las causas principales de la muerte han sido:

- 7 pacientes por progresión de la enfermedad.
- 1 paciente por infección relacionada con el trasplante.
- 1 paciente por hemorragia cerebral.
- 1 paciente por neumonía comunitaria grave.
- 1 paciente por leucemia aguda secundaria.

A continuación se describen los pacientes que han fallecido y las causas de la muerte:

- Paciente 04-02: Fallece durante el estudio y la causa de la muerte es infección relacionada con el trasplante.
- Paciente 10-01: Fallece durante el estudio y la causa de la muerte es por hemorragia cerebral.
- Paciente 07-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es neumonía comunitaria grave (provocó un shock séptico).
- Paciente 02-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es leucemia aguda secundaria y complicada con hemorragia cerebral.
- Paciente 15-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 14-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 15-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 07-03: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 11-01: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 04-04: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.
- Paciente 12-02: Fallece una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

- **Mortalidad asociada a recaída/progresión:** 7 pacientes (23.3%) han fallecido debido a la progresión de la enfermedad.
- **Mortalidad no asociada a recaída/ progresión:** 4 pacientes (13.3%) han fallecido por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad o recaída.

Tabla 43. Causas éxitus

	N	%*
Mortalidad	11	36.7
Asociada a recaída/progresión	7	23.3
No asociada a recaída/progresión	4	13.3
<i>Relacionada con el trasplante</i>	1	3.3
<i>Otros</i>	3	10.0

(*) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados en el estudio (N=30)

Fuente de datos: Listado 1

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

12.3.1 Listado de Exitus y SAEs

Tabla 23. LISTADO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES.

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
15	Dr. Briones	56 años	Mujer	01	Disease progression	Muerte	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
25/07/08	01/08/08	No	<ul style="list-style-type: none"> Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			11/08/08	ES2008333_0 / 200825434GPV

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
06	Dra. Caballero	62 años	Mujer	01	Meningococco infection	Resuelto	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
15/02/08	22/02/08	No	<ul style="list-style-type: none"> Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			19/01/09	BES-2010-000018_0 / 2010-005198

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
10	Dr. Canales	59 años	Hombre	01	Cerebral Hemorrhage	Muerte	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
17/07/08	24/07/08	No	<ul style="list-style-type: none"> ○ Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. ○ Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			28/07/08	ES2008352_0 200826733GPV

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
04	Dr. Tomas	48 años	Mujer	02	Death to septic shock. Multiorganic failure secondary to sepsis with unknown origin	Muerte	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
22/10/09	29/10/09	No	<ul style="list-style-type: none"> ○ Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. ○ Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			22/11/09	ES2009579_0 / ES2009579_0 / 200940681GPV

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
02	Dr. Panizo	64 años	Hombre	01	Fever and liver disfunction. Septic Emboli (Possible Fungi).	Resuelto	Y-90 Ibritumomab: Si Rituximab: Si
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
08/05/09	15/05/09	No	<ul style="list-style-type: none"> ○ Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. ○ Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			14/06/09	ES20092996_0 / ES20092996_1 / ES20092996_2 / ES20092996_3 / 200923117GPV

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
11	Dr. Torres	42 años	Mujer	01	Cateter-related infection	Resuelto	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
30/10/09	06/11/09	No	<ul style="list-style-type: none"> ○ Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. ○ Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			04/01/10	

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Centro	Investigador	Edad	Sexo	Paciente	Preferred Term	Resultado	Fármaco-Relación evento
12	Dr. Grande	50 años	Mujer	02	Fever	Resuelto	Y-90 Ibritumomab: No Rituximab: No
Fechas del tratamiento			Administración del tratamiento			Fecha inicio	Loal Ref / GPV Id / Comentarios
F. Inicio (Rituximab)	F. Fin (Y90)	Continúa					
25/06/09	02/07/09	No	<ul style="list-style-type: none"> ○ Y-90 Ibritumomab: 0.4 mCi/kg. ○ Rituximab: 250 mg (d -21 and d -14). 			24/08/09	

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

12.3.1.1 Éxitus

Paciente 02-01: Varón de 65 años. Entra en el estudio el 29 de abril de 2009. El estadio a la inclusión fue IV con IPI 2. Sin afectación medular. Recibe el tratamiento de consolidación en 15 de mayo de 2009. Se le realiza la movilización de células de sangre periférica en noviembre de 2008 y se realiza el tratamiento de quimioterapia con esquema BEAM en 27 de mayo de 2009. Posteriormente se realiza el TASPE el 29 de mayo de 2009. Se reporta un acontecimiento adverso (Embolia séptica) que fue considerado por el investigador como un acontecimiento adverso relacionado con la medicación del ensayo (Zevalin/Rituximab). Este RAGI se comunicó a la AEMPS inicialmente el 23 de junio de 2009 y se comunicaron dos seguimiento del acontecimiento el 30 de junio de 2009 y 10 de agosto de 2009 del cual se recupera sin secuela al considerar recuperados los valores hepáticos. El paciente fallece el 31 de agosto de 2010 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es leucemia aguda secundaria y complicada con hemorragia cerebral.

Paciente 04-02: Mujer de 48 años. Entra en el estudio el 13 de octubre de 2009. El estadio a la inclusión fue IV con IPI 1. Se realiza tratamiento de consolidación el 19 de octubre de 2009. Realizando acondicionamiento y posterior TASPE en fecha 11 de noviembre de 2009. El 22 de noviembre de 2009 inicia un acontecimiento adverso grave "shock séptico". Fallece el 23 de noviembre de 2009 a consecuencia de infección relacionada con el trasplante.

Paciente 04-04: Mujer de 61 años. La paciente entra en estudio el 29 de octubre de 2009. En estadio IV sin afectación de MO. Se le realiza la consolidación y esquema BEAM el 19 de noviembre de 2009. Se realiza el TASPE el 3 de diciembre de 2009. El paciente progresa de su enfermedad el 18 de febrero de 2010, por lo que no termina el tratamiento. Fallece el 3 de mayo de 2010 y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Paciente 07-02: Mujer de 63 años. Entra en el estudio el 25 de agosto de 2008. El estadio a la entrada es IV con IPI 2. Sin afectación de MO. Se le realiza tratamiento de consolidación en fecha de 11 de septiembre de 2008. Se le realiza acondicionamiento con BEAM y TASPE el 25 de septiembre de 2008. El 23 de diciembre de 2008 el paciente sufre recaída de la enfermedad presentando una metástasis del linfoma primario. Fallece el 11 de noviembre de 2009 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es neumonía comunitaria grave (por shock séptico).

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente 07-03: Varón de 54 años. El paciente entra en el estudio el 5 de mayo de 2009. Con un estadio II, IPI 1, sin afectación de MO. Se realizó movilización de PH el 16 de marzo de 2009 y se realiza el tratamiento de consolidación el 14 de mayo de 2009. Se realiza acondicionamiento con esquema BEAM y posterior trasplante el 29 de mayo de 2009. El paciente fallece el 3 de agosto de 2010 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Paciente 10-01: Varón de 59 años. El paciente entra en el estudio el 2 de julio de 2008. Estadío IV, IPI 2. Se le realizan dos esquemas de movilización en abril y en junio de 2008. Se le realiza el esquema de acondicionamiento BEAM, pero no se le realiza el trasplante. Finaliza el estudio sin concluir el tratamiento y fallece el 28 de julio de 2008 debido a hemorragia cerebral.

Paciente 11-01: Mujer de 42 años. Entra en estudio el 20 de octubre de 2009. Entra con estadio II e IPI 1. Se le realiza esquema de movilización en agosto de 2008 y tratamiento de consolidación en noviembre de 2009. Se le realiza el acondicionamiento y posterior trasplante en 20 de noviembre de 2009. El 18 de mayo de 2010 se detecta progresión de la enfermedad y se le realiza un nuevo tratamiento con rituximab y COP. Fallece el 29 de mayo de 2010 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Paciente 12-02: Mujer de 50 años. Entra en el estudio el 19 de junio de 2009. El paciente presenta en la entrada al estudio estadio IV y IPI 2. Se realiza movilización el 30 de marzo de 2009. Acondicionamiento el 2 de julio de 2009 y se le realiza el trasplante el 16 de julio de 2009. Se comunica el acontecimiento adverso grave *Fiebre*, no relacionado con el tratamiento, que comienza el 24 de agosto de 2009 y que se resuelve sin secuelas el 7 de septiembre de 2009. El 7 de octubre se evalúa la enfermedad y se observa una progresión de la enfermedad. Fallece el 25 de octubre de 2009 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Paciente 14-01: Varón de 61 años. El paciente entra en el estudio el 28 de marzo de 2008. El paciente presenta un estadio IV y un IPI 4-5. También presenta afectación de MO. Se le realiza acondicionamiento en fecha 11 de abril de 2008 y esquema BEAM con posterior TASPE en 25 de abril de 2008. El paciente presenta una respuesta parcial al tratamiento y progresa de la enfermedad en marzo de 2009. Fallece una vez finalizado el estudio el 11 de junio de 2009 y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente 15-01. Mujer de 56 años. El motivo de fallecimiento fue progresión de la enfermedad. La paciente ingresó en el estudio el día 17 de julio 2008 con afectación de médula ósea. El estadio a la inclusión fue IV. El IPI a la inclusión de 3, con LDCBG variante centrobástica. El estado al trasplante fue no evaluado. Se le administra el tratamiento de consolidación con Zevalin el 1 de agosto de 2008 y posterior tratamiento con quimioterapia en esquema BEAM. No se llegó a realizar el TASPE aunque la movilización había sido previamente realizada, debido a deseo expreso de la familia de que el paciente se retirara del estudio y aconsejado por el investigador debido al mal estado del paciente. Fallece el 14 de agosto como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Paciente 15-02: Mujer de 45 años. Entra en el estudio el 30 de enero de 2009. El estadio II e IPI 0 sin afectación de MO. Se le realiza esquema de movilización en noviembre de 2008. Se realiza la consolidación en febrero de 2009. Se realiza esquema BEAM y TASPE el 26 de febrero de 2009. Fallece el 29 de octubre de 2009 una vez finalizado el estudio y la causa de la muerte es la progresión de la enfermedad.

12.3.1.2 SAES

Se han comunicado 7 AAG en total en el estudio. Son 7 pacientes de 7 centros diferentes. Se adjunta la narrativa de los eventos en el apartado 12.3.2.

12.3.1.3 Otros AEs relevantes

Se adjunta la información sobre el análisis de los acontecimientos adversos relevantes y no relacionados por paciente con los grados de toxicidad asociados, en la siguiente tabla.

Tabla 24. Acontecimientos adversos relevantes no relacionados con el tratamiento.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ALERGIA / INMUNOLOGIA								
Rinitis	1	3.2	-	-	-	-	-	-
CARDIACA ARRITMIA								
Fibrilación auricular	-	-	1	3.2	1	3.2	-	-
Flutter auricular	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Taquicardia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
CARDIACA GENERAL								
Edema	3	9.7	1	3.2	-	-	-	-

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hipertensión	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Incremento presión venosa central	1	3.2	-	-	-	-	-	-
DERMATOLÓGICO / PIEL								
Dermatitis	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dermatitis por radiación	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Eritema	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Herpes Zoster	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Intertrigo	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Lengua negra	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Rash cutáneo	1	3.2	3	9.7	-	-	-	-
Toxicodermia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
DOLOR								
Cefalea	3	9.7	1	3.2	-	-	-	-
Dolor (s.e.)	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dolor boca	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dolor cintura	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Dolor extremidades inferiores	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Dolor hombro	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dolor lumbar	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Dolor muscular	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dolor pierna	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Dolor rodilla-hombro	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Mialgias	-	-	1	3.2	-	-	-	-
GASTROINTESTINAL								
Anorexia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Colitis	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Diarrea	3	9.7	12	38.7	2	6.5	-	-
Disfagia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Dispepsia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Estreñimiento	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Gastritis	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Hematemesis	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Ileo	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Molestias gástricas	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Mucositis	5	16.1	8	25.8	6	19.4	6	19.4
Naúseas	6	19.4	7	22.6	-	-	-	-
Nauseas/Vómitos	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Obstrucción duodenal	-	-	1	3.2	-	-	-	-

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Odinofagia	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Vómitos	4	12.9	4	12.9	-	-	-	-
HEMORRAGIA								
Epistaxis	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Hemorragia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Petequias	1	3.2	-	-	-	-	-	-
INFECCIÓN								
Absceso extremidad inferior	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Bacteriemia	-	-	2	6.5	-	-	1	3.2
Fiebre neutropénica	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Infección (s.e.)	-	-	1	3.2	1	3.2	-	-
Infección <i>Staphylococcus epidermis</i>	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Infección catéter	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Infección <i>Clostridium</i>	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Infección respiratoria	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Infección urinaria	-	-	3	9.7	1	3.2	-	-
Neutropenia febril	-	-	-	-	6	19.4	1	3.2
Sepsis	-	-	-	-	2	6.5	-	-
Shock séptico¹	-	-	-	-	1	3.2	1	3.2
Infección por Meningococo	-	-	-	-	1	3.2	1	3.2
METABÓLICO / LABORATORIO								
Aumento GGT	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Hiperglicemia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Hipoalbuminemia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Hipocalcemia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Hipomagnesemia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Hipopotasemia	1	3.2	-	-	1	3.2	-	-
MUSCULOESQUELÉTICO / PARTES BLANDAS								
Osteoporosis	-	-	1	3.2	-	-	-	-
NEUROLÓGICO								
Ansiedad	1	3.2	1	3.2	-	-	-	-
Depresión	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Desorientación	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Disminución del nivel de consciencia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Hormigueo boca	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Insomnio	2	6.5	-	-	-	-	-	-
Vértigo	1	3.2	-	-	-	-	-	-
PULMONAR								

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Catarro	3	9.7	-	-	-	-	-	-
Faringitis	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Hipo	-	-	1	3.2	-	-	-	-
Neumonitis	-	-	1	3.2	-	-	-	-
RENAL / GENITOURINARIO								
Cistitis	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Tenesmo	-	-	1	3.2	-	-	-	-
SANGRE / MÉDULA OSEA								
Anemia	-	-	1	3.2	-	-	-	-
SÍNDROME								
Síndrome gripal	-	-	1	3.2	-	-	-	-
SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	4	12.9	2	6.5	1	3.2	-	-
Distermia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
Fiebre	11	35.5	4	12.9	2	6.5	-	-
VASCULAR								
Flebitis	1	3.2	-	-	-	-	-	-

12.3.2 Narrativa de los éxitos, SAEs y AEs significativos

Paciente 15-01. Centro 15. H.U. Santa Creu i Sant Pau

Progresión de la enfermedad con resultado de muerte

Mujer de 56 años. Ingresó en el estudio el día 17 de julio 2008 con afectación de médula ósea. El estadio a la inclusión fue IV. El IPI a la inclusión de 3, con LDCBG variante centroblástica. El estado al trasplante no fue evaluado. Se le administra el tratamiento de consolidación con Zevalin el 1 de agosto de 2008 y posterior tratamiento con quimioterapia en esquema BEAM. No se llegó a realizar el TASPE aunque la movilización había sido previamente realizada, debido a deseo expreso de la familia de que el paciente se retirara del estudio y aconsejado por el investigador debido al mal estado del paciente. El día 11 de agosto de 2008 se comunica el AAG *Progresion de la enfermedad* y el paciente fallece el 14 de agosto como consecuencia de la enfermedad.

Paciente 10-01. Centro 10. H. U. La Paz

Hemorragia cerebral

Varón de 59 años. El paciente entra en el estudio el 2 de julio de 2008. Estadio IV, IPI 2. Se le realizan dos esquemas de movilización previos en abril y en junio de 2008. Se le realiza el

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

esquema de acondicionamiento BEAM, pero no se le realiza el trasplante. El 28 de julio de 2008 el paciente es ingresado con un diagnóstico de hemorragia cerebral que finaliza con el fallecimiento del paciente en esa misma fecha. No hubo tratamiento y el investigador consideró no estar relacionado con el tratamiento.

Paciente 02-01. Centro 02. CU de Navarra

Fiebre y disfunción hepática con diagnóstico final de Embolia Séptica

El paciente entra en el estudio el 29 de abril de 2009. El estadio a la inclusión fue IV e IPI 2. Sin afectación medular. Recibe el tratamiento de consolidación en 15 de mayo de 2009. Previamente se le había realizado la movilización de células de sangre periférica en noviembre de 2008 y se realiza el tratamiento de quimioterapia con esquema BEAM el 27 de mayo de 2009. Posteriormente se realiza el TASPE el 29 de mayo de 2009.

El paciente ingresa en el hospital el día 14 de junio de 2009. Presentaba fiebre de origen desconocido y disfunción hepática, con una alteración importante de los valores hepáticos (analítica realizada el mismo día del ingreso). Se le administró al paciente la siguiente medicación para el tratamiento recibido de este acontecimiento adverso: Teicoplanina (400mg, i.v.), Piperacilina/Tazobactam (16 g, i.v.) y Aciclovir (1600mg, p.o.). Se le realiza Ecografía abdominal con diagnóstico de hepatomegalia y barro biliar, TAC abdominal con mínima hepatomegalia. TAC torax, con juicio diagnóstico de embolismo séptico o infección por hongos (aspergilosis). Se le retira el reservorio venoso unicameral que el paciente porta en vena subclavia izquierda el 16 de junio de 2009. El Acontecimiento Adverso fue considerado por el investigador como un acontecimiento adverso **relacionado** con la medicación del ensayo (Zevalin/Rituximab). En el formulario de notificación de Acontecimiento adverso grave recibido se recoge como diagnóstico final del mismo: Embolia Séptica. Este RAGI se comunicó a la AEMPS inicialmente el 23 de junio de 2009 y se comunicaron dos seguimiento del acontecimiento el 30 de junio de 2009 y 10 de agosto de 2009 del cual se recupera sin secuela al considerar recuperados los valores hepáticos.

Paciente 12-02. Centro 12. H.U. 12 de Octubre

Fiebre

El paciente entra en el estudio el 19 de junio de 2009. El paciente presenta en la entrada al estudio un estadio IV e IPI 2. Se había realizado previamente la movilización de PH el 30 de marzo de 2009. Se realiza el acondicionamiento el 2 de julio de 2009 y el trasplante el 16 de julio de 2009. El 24 de agosto de 2009 el paciente es ingresado por fiebre. Se realizan cultivo sanguíneo, urico y de heces dando todos ellos resultado negativo. Se realiza TAC abdominal

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

que indica progresión del linfoma. El paciente es tratado con Meronem (3g/i.v.), Vancomicina (1g/ i.v.) levofloxacin (500 mg/oral) y que se resuelve sin secuelas el 7 de septiembre de 2009.

Paciente 04-02. Centro 04. H MD Anderson

Fallo multiorgánico secundario a sepsis de origen incierto

Mujer de 48 años. Entra en el estudio el 13 de octubre de 2009. El estadio a la inclusión fue IV con IPI 1. Se realiza tratamiento de consolidación el 19 de octubre de 2009. Realizando acondicionamiento y posterior TASPE en fecha 11 de noviembre de 2009. El 22 de noviembre de 2009 el paciente presenta mucositis grado 4, trombopenia, neutropenia severa, insuficiencia renal aguda, fallo hepático y coma hipoglucémico como complicaciones orgánicas secundarias a la sepsis. El AAG se relaciona con el procedimiento del estudio del trasplante y el origen de la infección es incierto ya que se barajan dos posibilidades como origen de la sepsis: una infección del port-a cath o neumonía. El paciente es tratado con Midazolam (iv), Anexato (iv), Dopamina (iv), Aminacina (iv). y Ambisoma (i.v). Se le realizan análisis de laboratorio, cultivo sanguíneo (positivo para pseudomonas cepacia), cultivo de secreción bronquial (positivo para candida krisei), cultivo de orina (positivo para E. coli entococcus), Escaner cerebral (resultado normal), y RX de torax (efusión pleural). Finalmente el paciente fallece el 23 de noviembre de 2009 por fallo multiorgánico a consecuencia de infección relacionada con el trasplante.

Paciente 06-01. Centro 06. H. Clinico de Salamanca

Infección por meningococo. Resulta en hospitalización del paciente. Fecha de inicio el 19 de enero de 2009 y fecha del alta el 30 de enero de 2009. Debido a que la hospitalización del paciente se realizó en otro hospital no hay muchos datos disponibles. El AAG no está relacionado con la medicación a criterio del investigador. Se trató con antibióticos cefotaxina, vancomicina y ampicilina y dexametasona (no tenemos dato de dosis ni duración del tratamiento) y se realizaron cultivos de fluido cerebroespinal que resultó positivo para streptococcus pneumoniae, Rx de tórax que fue normal y TAC craneal que resultó normal. El AAG tuvo un fin de resuelto el 30 de enero de 2009.

Paciente 11-01. Centro 11. H. U. Reina Sofía

Infección relacionada con el catéter

El paciente entra en estudio el 20 de octubre de 2009. Entra con estadio II e IPI 1. Se le realiza esquema de movilización en agosto de 2008 y tratamiento de consolidación en

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

noviembre de 2009. Se le realiza el acondicionamiento y posterior trasplante en 20 de noviembre de 2009. Se comunica el acontecimiento adverso grave Infección relacionada con el catéter que comienza el 4 de enero de 2010 y finaliza el 12 de enero de 2010. Resulta en la hospitalización del paciente el 4 de enero de 2010. Se le realiza cultivo sanguíneo y se diagnostica infección por *Staphylococcus epidermis*. Se le trata con enoxaparina y teicoplanina 400 mg i.v. y fosfomicina 1500mg oral. El paciente es dado de alta el 12 de enero de 2010 con el evento resuelto.

12.3.3 Análisis y discusión de éxitos, SAEs y otros AEs significativos

Se han comunicado en total 7 AAG. Sólo uno está relacionado con el tratamiento. Es el caso del AAG **Fiebre y disfunción hepática con diagnóstico final de Embolia Séptica** en el que el investigador considera que el tratamiento tiene relación con la disfunción hepática. En realidad parece que el origen del acontecimiento es una infección por hongos del reservorio que el paciente lleva implantado para la medicación. En ese sentido, parece difícil desvincular el AAG de la medicación, aunque de una forma indirecta.

En la sección 14.3.2 se encuentran las tablas de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más relevantes y su grado de toxicidad.

Como se puede apreciar no hay un gran porcentaje de acontecimientos relacionados con el tratamiento constituyendo alrededor del 3% los relacionados con los fármacos (rituximab y Zevalin). Los AEs mayoritarios no relacionados con el tratamiento son los gastrointestinales, vómitos, diarreas, mucositis y vómitos. También son comunes los AEs constitucionales como astenia y fiebre.

12.4 Evaluaciones Clínicas de los laboratorios

A lo largo de todo el estudio, los pacientes fueron sometidos a pruebas de laboratorio para evaluar elegibilidad y seguridad. No se utilizó ningún laboratorio central de análisis de muestras y tanto las pruebas de sangre y orina como las radiológicas eran evaluadas en el propio hospital.

Antes de la administración del tratamiento de consolidación.

Evaluación pretrasplante:

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

- Analítica completa que se ajuste al protocolo convencional pretrasplante: hemograma completo, estudio bioquímico que incluya parámetros renales, hepáticos, proteinograma, así como LDH y $\beta 2$ microglobulina.
- TC toraco-abdominal
- Ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica*
- Aspiración o biopsia de médula ósea Inmunofenotipo en médula ósea y en sangre periférica**

Evaluación postrasplante:

- Se realizan extracciones analíticas de seguridad para análisis de hemograma y bioquímica a las 2 semanas tras la administración de Zevalin, y posteriormente hemograma de forma semanal desde la semana 4ª hasta la semana 12ª, o hasta la recuperación de los parámetros hematológicos y posteriormente hemograma de forma semanal durante el primer mes y posteriormente cada 2 semanas.

Evaluación tras el trasplante:

La enfermedad será reevaluada a los tres meses del trasplante.

- Hemograma y bioquímica completo (que incluya función renal y hepática, albúmina y proteínas totales, LDH y $\beta 2$ microglobulina).
- TAC tóraco-abdominal y pélvico.
- Biopsia de médula ósea (en caso de afección previa al trasplante).
- PET o PET/TC.
- El seguimiento de los pacientes será de 5 años a partir de la fecha del trasplante.

Evaluaciones durante el seguimiento:

- En el primer año: Hemograma y bioquímica, TAC cada 3 meses.
- En el segundo, y tercer año: Hemograma y bioquímica, TAC cada 6 meses.
- En el cuarto y quinto año: Hemograma, bioquímica y TAC anual.

En caso de recidiva o progresión de la enfermedad se repetirán todos los estudios indicados en la reevaluación de la respuesta post-trasplante.

12.4.1 Listado de las medidas de laboratorio individuales de cada paciente

Los valores de medida de laboratorio que forman parte del diagnóstico y tratamiento estándar de la enfermedad, son parte de la historia clínica del paciente y no es aplicable para

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

este estudio listarlas en ninguna tabla. Por otra parte no estaba previsto en el plan de análisis hacer ningún análisis de parámetros de laboratorio.

Los únicos datos que se han incorporado al CRD son los de hemograma, que son valores para evaluar la seguridad y de respuesta al tratamiento. No hay comparativas entre grupos, ni estaban previstas en el plan de análisis, al no ser parte de los objetivos del estudio.

El análisis se ha realizado indirectamente a través de la toxicidad hematológica que se refleja en la tabla:

Los laboratorios encargados de hacer estas determinaciones son los pertenecientes a los hospitales participantes. Todos han aportado los rangos de laboratorio y los certificados de acreditación de cumplimiento con la norma ISO 9001.

12.4.2 Evaluación de los parámetros de laboratorio

12.4.2.1 Valores del laboratorio extraordinarios

No se han analizado por no estar contemplado en el plan de análisis establecido.

12.4.2.2 Cambios individuales en los pacientes

No se han analizado por no estar contemplado en el plan de análisis establecido.

12.4.2.3 Anomalías clínicamente significativas individuales

No se han analizado por no estar contemplado en el plan de análisis establecido .

12.5 Constantes vitales hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

No se han observado cambios en las constantes vitales con el tratamiento ni hay relación entre efecto del tratamiento y hallazgos significativos en las constantes vitales o físicos más que los ya enumerados en los acontecimientos adversos relacionados. Sección 12. y tabla sección 14.3.1.

12.6 Conclusiones de la seguridad

12.6 Conclusiones de la seguridad

Los resultados con respecto a la mortalidad, como se observa en la tabla 40 es de un 36.7% para la mortalidad global. Si analizamos la mortalidad relacionada con el trasplante solo está relacionada un 3.3%, luego parece que el riesgo de mortalidad relacionado con el trasplante es bajo. En la mayoría de los casos la mortalidad ha sido relacionada con la

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

progresión de la enfermedad y en ningún caso con el tratamiento farmacológico. Luego parece que el tratamiento Z-BEAM+ TASPE es asumible como seguro.

Respecto de los acontecimientos adversos, en el estudio GELTAMO-Z-BEAM la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos son de toxicidad gastrointestinal, aunque de bajo grado (I-II), de carácter infectivo en un porcentaje bajo (3.3%) y en menor cantidad, aunque si más grave los hematológicos, como neutropenia (grado IV) con un porcentaje de 6.7% o trombopenia grado IV en un porcentaje de 3.3%. En menor porcentaje y en menor grado síntomas constitucionales como astenia y fiebre (grado I, 3.3%). Todos ellos están recogidos en la tabla 39 y 40 de toxicidad.

Respecto a la toxicidad asociada al trasplante, se ha evaluado la aparición y duración de fiebre como acontecimiento adverso principal.

De los 30 pacientes evaluados, 23 (76.7%) presentaron fiebre. La duración media fue de 6.4 días y el tratamiento para la recuperación se puede observar en la tabla 34. En el 87% de los casos se recuperó del evento con tratamiento de G-CSF, un 17.4% con tratamiento de Eritropoyetina junto con tratamiento antibiótico, aunque no en todos los casos, según se puede observar en la tabla 34.

La recuperación hematológica, se puede observar en la tabla 37, que el 80% de los pacientes recuperan el perfil hematológico en un tiempo medio de 11,3 días en el caso de neutrófilos >500 y 83% de los pacientes en 15.4 días para neutrófilos >1.000. En el caso de las plaquetas la recuperación se alcanza en un 83.3% de los pacientes: 15.2 días en el caso de los pacientes con Plaquetas >20.000 y el 80 % de los pacientes con una media de 33.5 días para alcanzar plaquetas >50.000. Se observa que la recuperación de plaquetas es algo más lenta que la de neutrófilos.

En la tabla 38, se refleja la recuperación inmunológica. En este caso la recuperación es más lenta y con menos éxito de porcentaje de pacientes recuperados.

Se han medido 3 tipos celulares como marcadores de recuperación inmunológica:

- Niveles de Células NK ≥ 100 cels/ μ L. Esta recuperación fue del 60% de los pacientes con un tiempo de recuperación medio de 272.3 días.
- Niveles de Linfocitos T: CD4+ ≥ 200 y CD8+ ≥ 200 cels/ μ L. Se alcanzó en un 53.3% de los pacientes con un tiempo medio de recuperación de 224.3 días.
- Niveles de Linfocitos B ≥ 100 cels/ μ L. Se alcanzó en un 50% de los pacientes con un tiempo medio hasta la recuperación de 862.5 días.

Es decir, el tratamiento (Z-BEAM+TASPE) es seguro para la recuperación hematológica aunque afecta en mayor medida a la recuperación inmunológica del paciente.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Las dudas sobre si el tratamiento de 90Y-ibritumomab tiuxetan más BEAM seguido de TASPE, pudiera resultar en un aumento de malignidades secundarias es algo que todavía está por demostrar y se necesitarán estudios a más largo plazo.

En el caso del estudio GELTAMO-Z-BEAM, no se ha dado ningún caso de aparición de malignidades secundarias, o asociables al tratamiento. El único caso que se ha dado en el paciente 02-01 que desarrolló leucemia con una complicación de hemorragia cerebral, que ocurrió más de un año posterior al tratamiento, y en ningún caso se asoció con el tratamiento por parte del investigador principal. No hay datos suficientes para poder establecer ninguna relación con el tratamiento..

13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES

Los linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de tumores malignos linfoproliferativos con un amplio rango de agresividad. La mayoría de los LNH son linfomas de células B, que con el folicular y el difuso de célula B grande constituyen el 50% de los LNH. Los LNH pueden clasificarse como indolentes (4%) o agresivos (60%) (21). El LNH tiene una incidencia a nivel mundial de aproximadamente 287.400 nuevos casos (datos del año 2000), y aproximadamente el 60% se da en hombres. Esto supone el 3% de todos los tipos de cáncer y es el tumor hematológico más frecuente (22). En la Unión Europea, la incidencia estimada para 2006 de los LNH fue de 396.000 nuevos casos, el 3.2% del total de la incidencia del cáncer y el 2.6% de las muertes por cáncer (23). En EEUU el LNH consta como el 4% de todos los tipos de cáncer y el 4% de las causas de muerte. (American Cancer Society, 2010)

La incidencia de los Linfomas no Hodgkin (LNH) ha presentado un aumento constante durante varias décadas en la mayoría de los países. Según los datos del proyecto RELINF (Registro Español de Linfomas) de la Fundación Leucemia y Linfoma, en España, los LNH suponen el 79.3% de todos los linfomas con una tasa de incidencia estandar de 10.1/100.000 habitantes para los hombres y de 8.34/100.000 para las mujeres, con una edad media al diagnóstico de 60 años y en el 69% la enfermedad se presenta en fase avanzada.

Tanto los trasplantes autólogos como alogénicos tienen un gran papel en el manejo de los LNH. En 2008, se realizaron sólo en EEUU aproximadamente 5.500 trasplantes.

Se han publicado trece estudios aleatorizados, prospectivos multicéntricos sobre el papel del TASPE como parte de primera línea de tratamiento para los pacientes con LDCGB. En esos estudios los pacientes recibían inducción inicial con las dosis de quimioterapia convencional y eran asignados aleatoriamente a consolidación con TASPE o dosis

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

adicionales de quimioterapia. Los resultados resultaron contradictorios, con nueve ensayos sin presentar diferencias de resultados entre los brazos de tratamiento mientras que 4 presentaron mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y/o supervivencia total en el brazo de terapia con alta dosis (24). Sin embargo estos estudios se realizaron antes de la era del Rituximab y por lo tanto los resultados no son aplicables a la práctica clínica actual.

En el tratamiento de la enfermedad con recaída el papel del TASPE fue definido por Philip et al (4) en un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que comparó TASPE frente a terapia de rescate. De los 215 pacientes con linfoma con recaída y agresivo, en pacientes con una media de edad de 43 años, 109 se aleatorizaron a 6 ciclos de DHAP o 2 ciclos de DHAP seguidos por altas dosis de quimioterapia y TASPE. Los resultados presentaron una mejora significativa de la SLP y ST. En base a este estudio el TASPE es la terapia de tratamiento estándar para los pacientes menores de 60 años con recaída a una primera línea de tratamiento con LNH agresivo. Los resultados en paciente de más de 60 años son menos evidentes.

La radiación ha sido una terapia utilizada en el pasado. El uso de anticuerpos unidos a radioisótopos se aprobó para el tratamiento del linfoma recurrente. La RIT libera radiación dirigida al linfoma, protegiendo otros órganos de la radiación, así se limita su toxicidad y permite el uso de TASPE en pacientes mayores o en pacientes con comorbilidades y disminución de la función de algunos órganos.

Aunque no hay ensayos comparativos con terapia de radiación estándar los estudios en fase I-II que se han realizado indican que es segura.

Resultados del Estudio GELTAMO-Z-BEAM

El ensayo clínico GELTAMO-Z-BEAM se diseñó en el año 2007 y se comenzó el reclutamiento en 2008. En ese momento, las investigaciones con Zevalin® como terapia de consolidación previa al TASPE en pacientes con LDCGB refractario al tratamiento de quimioterapia en primera línea eran escasas. Resultados preliminares en el grupo de pacientes quimiorrefractarios, mostraron una extraordinaria eficacia sin un incremento significativamente importante de la toxicidad relacionada con el procedimiento.

Por todo ello, se decidió explorar esta combinación en un grupo de pacientes con LDCGB de mal pronóstico, como son aquellos refractarios al tratamiento inicial o de rescate.

RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO

En el estudio GELTAMO-Z-BEAM se incluyeron 31 pacientes desde enero de 2008 hasta febrero de 2010. El reclutamiento no llegó al número de pacientes estimados

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

inicialmente, que era de 42 pacientes. De los 31 pacientes, 30 pacientes recibieron tratamiento de acondicionamiento BEAM (días -6 a -1) precedido de la administración de Rituximab (días -21 y -14) y Zevalin (día -14). En el día 0 se realizó la infusión de PHSP previamente conservados en congelación (Fig 1).

Un total de 28 pacientes fueron trasplantados y previamente recibieron la terapia de consolidación con rituximab e Y⁹⁰-Ibritumumab (Y⁹⁰-Zevalin®) y el esquema BEAM.

El objetivo principal del estudio es evaluar la **eficacia del tratamiento** en la variable principal de tasa de respuesta completa. En la tabla 28 se observa la tasa de respuesta completa.

La tasa de respuesta completa ha sido de un 60%; IC 95% (42.5-77.5). La tasa de Respuesta Objetiva que incluye la RC + RP ha sido de un **70% IC 95% (53.6-86.4)**. La tasa de recaída es del 20% IC 95% (5.7-34.3), evaluados sobre un total de 30 pacientes.

Estos datos están en correlación con algunos datos encontrados en la literatura. En un estudio a pequeña escala unicéntrico, se observa que 5 de 7 pacientes tratados con Zevalin después de trasplante como método de consolidación, tienen respuesta completa al tratamiento. Estos pacientes presentaban LNH CD20 positivo y no habían respondido por completo a la quimioterapia mieloablative previa. (25), Ria et al 2011). Con respecto a los datos de Respuesta total y respuesta clínica son claramente novedosos en este tipo de pacientes y con este esquema de tratamiento, y aportan evidencia científica de la eficacia del tratamiento Z-BEAM+TASPE en este tipo de pacientes, si tenemos en cuenta que en la literatura la mayoría de los autores se centran en la supervivencia global o en la supervivencia libre de progresión y no en la respuesta clínica.

En el estudio GELTAMO-Z-BEAM, la media del tiempo de seguimiento en la muestra global fue de 20,1 ±6.9 meses (rango de 0.3-39.0), el tiempo de seguimiento en la muestra de pacientes vivos ha sido de 24.8 meses (N=19) y en la muestra de pacientes fallecidos ha sido de 10.2 (N=9). Sin embargo debido a la terminación prematura del ensayo el seguimiento total previsto de 5 años se ha visto acortado, aunque algunos de los pacientes han tenido un seguimiento máximo total de 36 meses.

Como se observa en la figura 2, no se alcanza la mediana del tiempo hasta la progresión. Por lo tanto es un objetivo que no podemos evaluar con el tiempo de seguimiento alcanzado. El número de pacientes que han presentado una progresión o fallecimiento por la enfermedad ha sido de 8 pacientes a lo largo del estudio. Así, el porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 71.4%; IC95% (54.7-88.1%).

El tiempo de seguimiento máximo ha sido de 39 meses. En datos encontrados en la literatura, los estudios son realizados con un tiempo de seguimiento entre 2 y 5 años para

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

evaluar el tiempo hasta la progresión aunque hay gran variabilidad en los esquemas de tratamiento y en parte por esto los datos de los diferentes estudios no son comparables (24) Ayala).

Con respecto al análisis de supervivencia como se observa en la figura 3, no se alcanza la mediana de la supervivencia global.

El número total de pacientes que han fallecido a lo largo del estudio ha sido 9. Sin embargo podemos observar que a los 2 años hay un porcentaje de supervivencia global del 70.0% IC95% (52.5, 87.5%). Siendo un dato realmente muy positivo .

Con respecto a la **supervivencia libre de progresión** se observa en la figura 4 que no se alcanza la mediana para la supervivencia libre de progresión. El número total de pacientes que han presentado una progresión de la enfermedad o han fallecido por cualquier causa a lo largo del estudio han sido 9. El porcentaje de supervivencia libre de progresión calculado a los dos años es del 67.5% IC95% (50.0, 85.0%). Estos datos son excelentes y superiores a lo publicado en este grupo de pacientes refractarios

A solicitud del promotor, se desarrollaron **análisis adicionales de supervivencia en los cuales se incluyeron a aquellos pacientes que no habían sido trasplantados. En dichos pacientes se calcularon los tiempos de supervivencia desde la fecha de administración de Zevalin en lugar desde el tiempo del trasplante. Los resultados de las supervivencia son los siguientes: El porcentaje de supervivencia global a los 2 años es del 65.3% IC95% (47.8%, 82.8%). El porcentaje de supervivencia libre de progresión calculado a los dos años es del 63.0%; IC95% (45.5%, 80.4%). El porcentaje del tiempo a la progresión a los 2 años es de 69.0%; IC95% (52.2-85.8%).**

Datos recientes de la literatura²⁰ (26) Shimoni A et al, 2012) han demostrado una mejora de la Supervivencia Global a dos años de 91% en pacientes tratados con Zevalin-BEAM previo al trasplante frente a un 62 % de los tratados con solo BEAM, (p=0.05). Estos mismos autores demuestran una supervivencia libre de progresión para un total de 45 pacientes evaluados de un 48% a los 2 años, siendo del 59% para aquellos pacientes tratados con el esquema Z-BEAM frente a los tratados solo con BEAM (37%). Estos autores también describen que los pacientes con un riesgo intermedio tienen una mejor SLP con el tratamiento Z-BEAM (69%) frente al 29% de los pacientes tratados con sólo BEAM p=0.07 .

Zevalin fue bien tolerado en 41 pacientes de avanzada edad (>60 años), en los que se realizó trasplante autólogo en LNH de bajo riesgo. Con un seguimiento medio de 18.4 meses (rango 5.5-53.3 meses) la supervivencia global estimada a los dos años fueron de 88.9% y 69.8% respectivamente y la tasa y tipos de toxicidad observados fueron similares a los

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

observados con altas dosis de solo BEAM (Krishnan, 2008) 27.

En el estudio GELTAMO-Z-BEAM, los resultados con respecto a la mortalidad, como se observa en la tabla 40 es de un 36.7% para la mortalidad global. Si analizamos la mortalidad relacionada con el trasplante solo está relacionada un 3.3%, luego parece que el riesgo de mortalidad relacionado con el trasplante es bajo. En la mayoría de los casos la mortalidad ha sido relacionada con la progresión de la enfermedad y en ningún caso con el tratamiento farmacológico. Luego parece que **el tratamiento Z-BEAM+ TASPE es asumible como seguro.**

Respecto de los acontecimientos adversos, en el estudio GELTAMO-Z-BEAM la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos son de toxicidad gastrointestinal, aunque de bajo grado (I-II), de carácter infectivo en un porcentaje bajo (3.3%) y en menor cantidad, aunque si más grave los hematológicos, como neutropenia (grado IV) con un porcentaje de 6.7% o trombopenia grado IV en un porcentaje de 3.3%. En menor porcentaje y en menor grado síntomas constitucionales como astenia y fiebre (grado I, 3.3%). Todos ellos están recogidos en la tabla 39 y 40 de toxicidad.

Respecto a la toxicidad asociada al trasplante, se ha evaluado la aparición y duración de fiebre como acontecimiento adverso principal.

De los 30 pacientes evaluados, 23 (76.7%) presentaron fiebre. La duración media fue de 6.4 días y el tratamiento para la recuperación se puede observar en la tabla 34. En el 87% de los casos se recuperó del evento con tratamiento de G-CSF, un 17.4% con tratamiento de Eritropoyetina junto con tratamiento antibiótico, aunque no en todos los casos, según se puede observar en la tabla 34.

La recuperación hematológica, se puede observar en la tabla 37, que el 80% de los pacientes recuperan el perfil hematológico en un tiempo medio de 11,3 días en el caso de neutrófilos >500 y 83% de los pacientes en 15.4 días para neutrófilos >1.000. En el caso de las plaquetas la recuperación se alcanza en un 83.3% de los pacientes: 15.2 días en el caso de los pacientes con Plaquetas >20.000 y el 80 % de los pacientes con una media de 33.5 días para alcanzar plaquetas >50.000. Se observa que la recuperación de plaquetas es algo más lenta que la de neutrófilos.

En la tabla 38, se refleja la recuperación inmunológica. En este caso la recuperación es más lenta y con menos éxito de porcentaje de pacientes recuperados.

Se han medido 3 tipos celulares como marcadores de recuperación inmunológica:

- Niveles de Células NK ≥ 100 cels/ μ L. Esta recuperación fue del 60% de los pacientes con un tiempo de recuperación medio de 272.3 días.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

- Niveles de Linfocitos T: $CD4 \geq 200$ y $CD8 \geq 200$ cels/ μ L. Se alcanzó en un 53.3% de los pacientes con un tiempo medio de recuperación de 224.3 días.
- Niveles de Linfocitos B ≥ 100 cels/ μ L. Se alcanzó en un 50% de los pacientes con un tiempo medio hasta la recuperación de 862.5 días.

Es decir, el tratamiento (Z-BEAM+TASPE) es seguro para la recuperación hematológica aunque afecta en mayor medida a la recuperación inmunológica del paciente.

En los datos de seguridad recogidos en la literatura se ha descrito en algunos pacientes tratados con quimioterapia y a los que se añade tratamiento con radiación total corporal el desarrollo de malignidades secundarias. En un seguimiento a largo plazo de 693 pacientes con linfoma folicular que se trataron con altas dosis de quimioterapia (incluyendo 378 pacientes con radiación corporal total) se demostró que de 39 pacientes que desarrollaron malignidades secundarias, 34 habían recibido radiación corporal como régimen de acondicionamiento, $p=0.04$, es decir parece que la causa más probable sea la radiación corporal total(28).

En otra publicación con 563 pacientes con Linfoma indolente se demostró una alta incidencia de Síndrome Mielodisplásico /Leucemia Mieloide Aguda que se asoció con fludarabina, después de un seguimiento de 16 años. (29). Los autores Jacobs et al. (30) sugieren que el tratamiento con 90Y-ibritumomab tiuxetan en pacientes con TASPE no es más tóxico que en pacientes con LNH con recaída o resistente sin trasplante. Ria et al, aunque en un estudio a pequeña escala, aseguran que la toxicidad en sus pacientes fue mínima y que ninguno de los 7 pacientes experimentó toxicidad asociada que limitara la dosis (25).

Las dudas sobre si el tratamiento de 90Y-ibritumomab tiuxetan más BEAM seguido de TASPE, pudiera resultar en un aumento de malignidades secundarias es algo que todavía está por demostrar y se necesitarán estudios con seguimiento de estos pacientes a más largo plazo.

En el caso del estudio GELTAMO-Z-BEAM, no se ha dado ningún caso de aparición de malignidades secundarias, o asociables al tratamiento

En el estudio GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) se observó que el tratamiento de Zevalin-Y90 combinado con tiuxetan y 131 I-tositumomab mejoró la tasa de supervivencia sin toxicidad adicional cuando se añadió al tratamiento de alta dosis de quimioterapia y trasplante autólogo (31).

El grupo de BMT CTN (The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) realizó un ensayo aleatorizado fase III prospectivo y multicéntrico, comparando altas dosis de BEAM más Rituximab frente a BEAM más dosis convencionales de Tositumomab (Bexxar)

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

seguido de TASPE en pacientes con LDCGB en recaída sensible a quimioterapia. El estudio completó la cantidad de pacientes y seguimientos planeados y los resultados estarían disponibles para finales del 2011. Si estos resultados resultan positivos, este estudio podría cambiar la guías del tratamiento estándar para este tipo de linfoma. (24)

Por lo tanto podemos concluir que el estudio GELTAMO Z-BEAM aporta datos novedosos acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento del paciente con Linfoma Difuso de Célula Grande B Refractario a una primera o segunda línea de quimioterapia, sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de Zevalin+BEAM.

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

4. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS NO INCLUIDAS EN EL TEXTO

14.1 Datos demográficos

Listado 1: Datos demográficos

Paciente	Motivo fin	Éxitus	Motivo éxitus	Edad	Peso	Talla	S. corporal	Sexo	ECOG
05-01	Tto completado	No		52	42.0	155	1.36	Mujer	2
08-01	Tto completado	No		51	83.0	181	2.02	Varón	0
15-01	Progresión de la enfermedad	Sí	Progresión de la enfermedad	56	56.0	148	1.52	Mujer	2
06-01	Tto completado	No		62	79.0	169	1.80	Mujer	1
05-02	Tto completado	No		43	72.0	171	1.84	Varón	0
04-01	Tto completado	No		67	73.0	178	1.92	Varón	0
14-01	Tto completado	Sí	Progresión de la enfermedad	61	82.0	166	1.90	Varón	1
05-03	Tto completado			63	56.0	156	1.54	Mujer	1
10-01	Fallecimiento	Sí	Hemorragia cerebral	59	92.0	184	2.00	Varón	1
07-02	Tto completado	Sí	Neumonía comunitaria grave (que pasó a shock séptico)	63	50.0	156	1.50	Mujer	0
07-01	Tto completado	No		45	73.0	174	1.90	Varón	0
06-02	Tto completado	No		57	55.2	151	1.47	Mujer	2
15-03	Tto completado	No		53	52.0	155	1.49	Mujer	1
15-02	Tto completado	Sí	Progresión de la enfermedad	45	82.0	151	1.85	Mujer	0
12-01	Tto completado	No		30	47.0	156	1.46	Mujer	1
03-01	Tto completado	No		25	120.0	197	2.52	Varón	1
06-03	Tto completado	No		61	80.0	163	1.72	Varón	0
08-02	Tto completado	No		64	108.0	168	2.20	Mujer	0
10-02	Tto completado	No		66	68.3	170	1.80	Varón	0
04-02	Fallecimiento	Sí	Infección relacionada con el trasplante	48	72.0	168	1.84	Mujer	0
04-03	Tto completado	No		37	52.0	156	1.50	Mujer	0
02-01	Tto completado	Sí	Leucemia aguda secundaria y complicada con hemorragia cerebral	64	74.5	170	1.85	Varón	0
07-03	Tto completado	Sí	Progresión de la enfermedad	54	68.4	176	1.80	Varón	0
07-04	Tto completado			40	95.0	181	2.00	Varón	0
11-01	Decisión del investigador	Sí	Progresión de la enfermedad	42	72.0	162	1.76	Mujer	0
04-04	Progresión de la enfermedad	Sí	Progresión de la enfermedad	61	75.0	153	1.73	Mujer	0

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Motivo fin	Éxitus	Motivo éxitus	Edad	Peso	Talla	S. corporal	Sexo	ECOG
07-05	Tto completado	No		57	75.1	170	1.86	Mujer	0
18-01	Tto completado	No		40	77.0	176	1.93	Varón	0
11-02	Tto completado	No		53	64.0	166	1.72	Varón	0
12-02	Tto completado	Sí	Progresión de la enfermedad	50	42.5	155	1.37	Mujer	1

Listado 2: Datos de la enfermedad al diagnóstico

Paciente	F. consentimiento	F. diagnostico	Estadio diag.	Estadio inc.	IPI diag.	IPI inc.	Diagnóstico del LDCGB	Afectación MO	Respuesta (estado al trasplante)
05-01	21JAN2008	03MAY2007	4	2	3	1	LDCGB Variante Centro blastico	No	RP
08-01	08MAY2008	15JUN2006	4	2	2	0	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	PE
15-01	17JUL2008	27JUN2007	4	4	2	3	LDCGB Variante Centro blastico	Sí (100%)	NE
06-01	07FEB2008	21NOV2006	2	1	3	1	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	RP
05-02	03APR2008	15APR2007	4	1	1	0	LDCGB Variante Anaplásico de Célula Grande B	No	PE
04-01	06MAR2008	10JAN2007	3	3	4	3	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	RP
14-01	28MAR2008	04AUG2003	4	4	1	4	LDCGB Variante Centrofolicular grado 3b	Sí (NA)	EE
05-03	30JUN2008	21NOV2007	3	1	3	1	LDCGB Variante rico en Células T/Histocitos	No procede	RC
10-01	02JUL2008	27DEC2007	4	4	3	2	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	NR	NE
07-02	25AUG2008	15NOV2007	4	4	3	2	LDCGB Variante Centrofolicular grado 3b	No	EE
07-01	09APR2008	15MAY2007	4	4	2	2	LDCGB Variante Centro blastico	No	EE
06-02	26NOV2008	18JUN2008	4	4	3	3	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	EE
15-03	03FEB2009	15DEC2006	4	4	2	1	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	NE
15-02	30JAN2009	15JUN2006	3	2	1	0	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	NE

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	F. consentimiento	F. diagnostico	Estadio diag.	Estadio inc.	IPI diag.	IPI inc.	Diagnóstico del LDCGB	Afectación MO	Respuesta (estado al trasplante)
12-01	12MAR2009	21AUG2008	1	1	1	0	LDCGB Variante Linfoma Mediastínico Primario (s.e.)	No	RP
03-01	11MAY2009	15JUL2008	4	ND	3	0	LDCGB Variante rico en Células T/Histocitos	NA	RC
06-03	09NOV2009	15FEB2007	1	4	1	3	Localización ósea	NA	EE
08-02	08JUL2009	28SEP2006	3	2	2	2	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	RP
10-02	02MAR2009	30JUL2007	4	4	3	3	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	EE
04-02	13OCT2009	10MAR2009	4	4	2	1	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	NR	RP
04-03	26OCT2009	21APR2009	4	4	4	2	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	NR	RP
02-01	29APR2009	15NOV2006	4	4	3	2	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	RP
07-03	05MAY2009	04NOV2008	2	2	1	1	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	EE
07-04	08MAY2009	15JUN2008	2	1	0	0	LDCGB Variante Immunoblástico	No	RP
11-01	20OCT2009	29JAN2009	2	2	1	1	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	EE
04-04	05OCT2009	26FEB2009	4	4	4	NR	LDCGB Variante Anaplásico de Célula Grande B	No	RP
07-05	21JAN2010	15JUL2008	2	2	1	1	No disponible	No	RP
18-01	08FEB2010	20APR2008	4	3	1	1	LDCGB transformado a partir de linfoma bajo grado	No	NE
11-02	10NOV2009	26JAN2009	4	2	2	0	Linfoma difuso de célula grande B (s.e.)	No	RP
12-02	19JUN2009	15SEP2008	4	1	2	1	LDCGB Variante Centro blástico	ND	RC

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 3: Localizaciones al diagnóstico

Paciente	Localización	Especificar localización	Bulky ≥ 10 cm
05-01	Ganglionar	Bazo	12.6 cm
		Mesenterio	
		Retroperitoneo	
	Extraganglionar	Hígado	
08-01	Ganglionar	Adenopatía pretraqueal	
		Adenopatía retroesternales	
		Adenopatía subcarinal	
		Adenopatías espacio prevascular	
		Adenopatías inguinales	
		Adenopatías laterocervicales	
		Adenopatías mesentericas	
		Adenopatías supraclaviculares	
		Esplenomegalia	
		Retroperitoneo	
	Extraganglionar	Medula ósea	
15-01	Ganglionar	Laterocervical	
		Mediastínica	
		Supraclavicular	
	Extraganglionar	Medula ósea	
		Retroperitoneo	
06-01	Ganglionar	Mesentérica	
05-02	Ganglionar	Axilar	
		Mediastínica	
		Retroperitoneo	
		Supraclavicular	
	Extraganglionar	Lóbulo medio pulmonar	
04-01	Ganglionar	Adenopatías axilares	
		Adenopatías supraclaviculares	
		Conglomerados adenopáticos retroperitoneales y en raíz mesentérica	
14-01	Ganglionar	Axilar	11.0 cm
		Cervicales supraclaviculares	
		Ilíacas inguinales	
		Mediastínica	

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Localización	Especificar localización	Bulky ≥ 10 cm
		Mesenterio	
05-03	Ganglionar	Abdominales	
		Cervicales	
		Infraparotidea	
		Mediastínica	
		Supraclavicular	
10-01	Ganglionar	Adenopatía en cadenas ilíacas inguinales	
		Adenopatía mesentérica y retroperitoneal	
		Adenopatía supra e intraclavicular	
		Adenopatía yúgulo superior y medio	
		Adenopatías axilares	
		Mediastínica	
	Extraganglionar	Adenopatía en parénquima pulmonar	
		Médula ósea	
07-02	Ganglionar	Adenopatía cadena celíaca	
		Adenopatías mesentéricas	
	Extraganglionar	Masa abdominal retrocava	
07-01	Ganglionar	Abdominales	
	Extraganglionar	Médula ósea	
06-02	Ganglionar	Adenopatía gastrohepática	
		Adenopatía mesentérica	
		Adenopatías ilíacas	
		Adenopatías laterocervicales	
		Adenopatías retroperitoneales	
15-03	Ganglionar	Laterocervical	
		Preauriculares	
	Extraganglionar	Gástrica	
		Ocular	
		Pulmonar	
15-02	Ganglionar	Axilar	
		Laterocervical	
		Mesenterio	
12-01	Ganglionar	Masa Mediastina	
03-01	Ganglionar	Adenopatías abdominales	
		Adenopatías supraclaviculares	

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Localización	Especificar localización	Bulky ≥ 10 cm
	Extraganglionar	Adenopatías yugulares	
		Derrame pleural	
		Esplenomegalia	
		Masa partes blandas	10.0 cm
06-03	Extraganglionar	Óseo en LS	
08-02	Ganglionar	Hiato aórtico	
		Hilio hepático	
		Ilíacas	
		Masa abdominal	
		Mesenterio	
		Pélvica	
	Extraganglionar	Bazo	
		Grasa perirrenal	
		Perirrenal	
10-02	Ganglionar	Adenopatía íleo hepático	
		Adenopatía laterocervical bilateral	
		Adenopatía ligamento gastrohepático	
		Adenopatía retroperitoneal	
		Adenopatía suprarrenal derecha	
		Adenopatías axilares bilaterales	
		Adenopatías cadenas ilíacas	
		Adenopatías fosas claviculares bilateral	
		Adenopatías inguinoclorales	
		Adenopatías mediastínicas e iliares bilaterales	
	Extraganglionar	Médula ósea	
04-02	Ganglionar	Mediastino anterosuperior	
	Extraganglionar	Ilíaco derecho	
04-03	Ganglionar	Mediastino	12.0 cm
		Retrocruaral	
		Supraclavicular	
	Extraganglionar	Derrame pericárdico	
		Derrame pleural	
02-01	Extraganglionar	Amígdala derecha	
		Estómago	
07-03	Ganglionar	Masa retroperitoneal	13.5 cm

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Localización	Especificar localización	Bulky ≥ 10 cm
07-04	Extraganglionar	Mediastino	10.0 cm
11-01	Ganglionar	Inguinal	
		Pélvica	12.0 cm
04-04	Ganglionar	Abdominales	
	Extraganglionar	Costilla, tibia, fémur, húmero	
07-05	Extraganglionar	Adenopatía esplénica	
18-01	Ganglionar	Axilares	
		Inguinales	
		Mediastino	
		Mesentéricas	
		Paraórticas	
		Supraclavicular derecha	
	Extraganglionar	Médula ósea	
11-02	Ganglionar	Abdomen	10.0 cm
		Abdomen (tronco celíaco)	12.2 cm
		Region inguinal	
		Torácicas	
	Extraganglionar	Abdomen (bazo)	
12-02	Ganglionar	Suprarrenal izquierda	
		Bazo	12.0 cm
		Cervicales	
		Mediastínica	
		Retroperitoneo	
		Supraclavicular	
	Extraganglionar	Derrame pleural izquierdo	
		Hígado	

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 4: Tratamientos previos

Paciente	Tratamiento previo
05-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etopósido (R-IFE)
08-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Radioterapia
	Rituximab-Mesna-Ifosfamida-Mitoxantrone-Etopósido (R-MINE)
15-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
06-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
05-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Radioterapia
	Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (DHAP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etoposido (R-IFE)
04-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
14-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab
	Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab (R-FC)
	Rituximab
	Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino (R-GEMOX)
	Rituximab
05-03	Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (Mega CHOP)
	Rituximab-Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (R-Mega CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etoposido (R-IFE)
	Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)
10-01	Rituximab-Fludarabin-Ciclofosfamida (R-Flu-cy)
	Anti-CD20
	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
07-02	Fludarabina-Mitoxantrone-Dexametasona (FMD)
	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido (R-ICE)

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Tratamiento previo
07-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etopósido (R-IFE)
06-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (R-Mega CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etopósido (R-IFE)
15-03	Rituximab-Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona (R-CVP)
	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
15-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
12-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido (R-ICE)
	Radioterapia
03-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
06-03	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino-Dexametasona (R-GemOxDex)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
	Rituximab
08-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Fludarabina-Ciclofosfamida (FC)
	Rituximab-Ifosfamida-Etopósido (R-IFE)
10-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etopósido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
	Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino (R-GEMOX)
04-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido (R-ICE)
	Radioterapia
04-03	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)-Citarabina liposomal
	Radioterapia
02-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)
	Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino (R-GEMOX)
	Rituximab-Ifosfamida-Etopósido (R-IFE)
	Rituximab-Mesna-Ifosfamida-Mitoxantrone-Etopósido (R-MINE)
07-03	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Tratamiento previo
	Rituximab-Dexametasona-Citarabina-Cisplatino (R-DHAP)
	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
07-04	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Radioterapia
	Rituximab-Ifosfamida-Etoposido (R-IFE)
11-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etoposido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
04-04	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab-Etoposido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (R-ESHAP)
07-05	R-CHOP
	R-ICE
18-01	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Rituximab
	Rituximab-Ifosfamida-Carboplatino-Etoposido (R-ICE)
	Rituximab-Gemcitabina-Oxaliplatino (R-GEMOX)
11-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona (R-CHOP)
	Etoposido-Esteroide-Citarabina-Cisplatino (ESHAP)
12-02	Rituximab-Ciclofosfamida-Doxorubicina-Vincristina-Prednisona (R-Mega CHOP)
	Rituximab-Ifosfamida-Etoposido (R-IFE)

Versión: Final 2.0
Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 5: Localizaciones a la inclusión

Paciente	Localización	Especificar localización
05-01	Ganglionar	Portal celíaco
08-01	Ganglionar	Mesentérico
		Paraaórtico
15-01	Extraganglionar	Bazo
		Hepático
		Médula ósea
		Páncreas
	Ganglionar	Hipogástrico
		Mesentérico
		Paratraqueal
06-01	Ganglionar	Mesentérico
05-02	Ganglionar	Cervical posterior
04-01	Ganglionar	Mesentérico
14-01	Extraganglionar	MO
		Riñón
	Ganglionar	Anillo de Waldeyer
		Axilar
		Cervical superior
		Fosa ilíaca derecha
		Mediastínico
		Paraórtico y portal celíaco
		Retrocruar
05-03	Ganglionar	Anillo de Waldeyer
10-01	Ganglionar	Anillo de Waldeyer
		Axilar
		Cadena ilíaca
		Ilio hepático
		Infracarinal
		Mediastínico
		Paracardiacas

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Localización	Especificar localización
		Paratraqueal
		Retroperitoneal
		Tronco celíaco
		Ventana aorto pulmonar
07-02	Extraganglionar	Masa abdominal retrocava
07-01	Ganglionar	Mesentérico
		Retroperitoneal
06-02	Ganglionar	Mesentérico
15-03	Ganglionar	Gástrico
15-02	Ganglionar	Mesentérico
		Retroperitoneal
12-01	Ganglionar	Mediastínico
06-03	Extraganglionar	Masa hepática
08-02	Extraganglionar	Masa partes blandas
	Ganglionar	Adenopatía parailíaca
		Cadena ilíaca
		Cadena ilíaca externa
		Inguinal
		Nodulo adyacente a glúteo mediano
		Nodulo anterior a pala ilíaca
		Region inguinal izquierda
10-02	Extraganglionar	Bazo
	Ganglionar	Axilar y mediastínico
		Cervical izquierdo
		Cervical posterior
		Ganglio submandibular izquierdo
		Ilíaco externo
		Inguinal
		Yugulo digástrico
04-02	Ganglionar	Mediastínico
04-03	Ganglionar	Paraórtica izquierda en cardias
02-01	Extraganglionar	Digestivo
		Masa parafaríngea bilateral
	Ganglionar	Adenopatías hilio hepático espacio portocava y curvatura menor gastrica

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Localización	Especificar localización
		Hilios pulmonares
		Mediastínico
07-03	Extraganglionar	Masa retroperitoneal izquierda
		Psoas
		Retroperitoneal
	Ganglionar	Masa paraórtica retroperitoneal
		Masa retroperitoneal paraórtica
		Psoas
		Retroperitoneal
07-04	Ganglionar	Mediastínico
11-01	Extraganglionar	Hepático
		Pulmón
	Ganglionar	Cadena ilíaca externa
		Pelvica e inguinal
04-04	Ganglionar	Adenopatía adrenal
		Adenopatía paraórtica
		Ilíaca común
		Mediastínico
07-05	Extraganglionar	Digestivo
	Ganglionar	Paraaórtico
18-01	Ganglionar	Ilíaca común
		Mediastínico
		Mesentérico
		Paraaórtico
11-02	Extraganglionar	Lesiones esplénicas múltiples
	Ganglionar	Hilio esolénico
		Masa irregular
		Tronco celíaco
12-02	Ganglionar	Ilíaco externo

Versión: Final 2.0
Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 6: Esquema movilización

Paciente	Esquema movilización
05-01	FEC-G
08-01	Ciclofosfamida
	G-CSF
15-01	R-ESHAP
	G-CSF
06-01	G-CSF
05-02	FEC-G
04-01	Filgrastim
14-01	R-IFE
05-03	FEC-G
10-01	R-ICE
	G-CSF
07-02	Sin esquema de movilización
07-01	R-IFE
06-02	G-CSF
15-03	ESHAP
	Neulasta
15-02	ESHAP
12-01	R-ICE/G-CSF
03-01	G-CSF
	R-ESHAP
06-03	Sin esquema de movilización
07-03	G-CSF
08-02	G-CSF
	G-CSF
07-04	R-IFE
11-01	R-ESHAP+G-CSF
10-02	Ifosfamida + Etopoxido
	G-CSF
04-02	G-CSF
04-04	G-CSF
07-05	CFU-GM+ Células nucleadas + Células mononucleadas

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Esquema movilización
18-01	R-ICE
	G-CSF
11-02	ESHAP+G-CSF
04-03	G-CSF
02-01	G-CSF
	Citarabina + G-CSF
12-02	G-CSF
	IFE

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 7: Extracciones y acondicionamiento

Paciente	Nº extracciones	Dur. Acondicionamiento (días)	Nº infusiones completadas					
			Rituximab	Y-90 Ibritumomab	BCNU	ARA-C	VP16	Melfalán
05-01	1	21	2	1	1	4	4	1
08-01	1	21	2	1	1	4	4	1
15-01	1	20	2	1	1	2	2	0
06-01	2	21	2	1	1	4	4	1
05-02	1	21	2	1	1	4	4	1
04-01	2	21	2	1	1	4	4	1
14-01	3	21	2	1	1	4	4	1
05-03	1	20	2	1	1	4	4	1
10-01	2	-	2	1	0	0	0	0
07-02	1	21	2	1	1	4	4	1
07-01	2	20	2	1	1	4	4	1
06-02	2	21	2	1	1	4	4	1
15-03	1	21	2	1	1	4	4	1
15-02	1	21	2	1	1	4	4	1
12-01	1	20	2	1	1	4	4	1
03-01	2	21	2	1	1	4	4	1
06-03	0	-	0	0	1	4	4	1
08-02	3	21	2	1	1	4	4	1
10-02	1	21	2	1	1	4	4	1
04-02	1	20	2	1	1	4	4	1
04-03	2	21	2	1	1	4	4	1
02-01	3	21	2	1	1	4	4	1
07-03	2	21	2	1	1	4	4	1
07-04	2	21	2	1	1	4	4	1
11-01	1	21	2	1	1	4	4	1
04-04	2	21	2	1	1	4	4	1
07-05	1	21	2	1	1	4	4	1
18-01	2	20	2	1	1	4	4	1
11-02	1	21	2	1	1	4	4	1
12-02	2	20	2	1	1	4	4	1

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 8: Intensidad de dosis

Paciente	Tiempo total	ID Rituximab	IDR Rituximab	ID Y-90	IDR Y-90	ID BCNU	IDR BCNU	ID ARA-C	IDR ARA-C	ID VP16	IDR VP16	ID Melfalán	IDR Melfalán
05-01	21	166.667	1.00000	0.13651	1.02381	98.039	0.98039	509.804	0.95588	254.902	0.95588	45.3431	0.97164
08-01	21	165.017	0.99010	0.12851	0.96386	99.010	0.99010	528.053	0.99010	264.026	0.99010	46.2046	0.99010
15-01	20	180.526	1.08316	0.15000	1.12500	108.224	1.08224	289.211	0.54227	144.605	0.54227	-	-
06-01	21	166.667	1.00000	0.13333	1.00000	100.000	1.00000	533.333	1.00000	266.667	1.00000	46.2963	0.99206
05-02	21	166.667	1.00000	0.13333	1.00000	97.826	0.97826	521.739	0.97826	260.870	0.97826	45.6522	0.97826
04-01	21	166.319	0.99792	0.13288	0.99658	99.826	0.99826	531.944	0.99740	265.972	0.99740	46.5278	0.99702
14-01	21	166.667	1.00000	0.13008	0.97561	100.702	1.00702	536.140	1.00526	268.070	1.00526	47.0175	1.00752
05-03	20	175.000	1.05000	0.14000	1.05000	102.273	1.02273	545.455	1.02273	272.727	1.02273	47.7273	1.02273
10-01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
07-02	21	166.667	1.00000	0.13867	1.04000	100.000	1.00000	533.333	1.00000	266.667	1.00000	46.6667	1.00000
07-01	20	184.211	1.10526	0.13808	1.03562	105.000	1.05000	560.000	1.05000	280.000	1.05000	47.8947	1.02632
06-02	21	170.068	1.02041	0.13333	1.00000	100.000	1.00000	533.333	1.00000	266.667	1.00000	49.8866	1.06900
15-03	21	167.338	1.00403	0.12821	0.96154	97.315	0.97315	519.016	0.97315	259.508	0.97315	45.4139	0.97315
15-02	21	167.207	1.00324	0.13008	0.97561	100.180	1.00180	534.775	1.00270	267.387	1.00270	46.8468	1.00386
12-01	20	179.795	1.07877	0.14000	1.05000	104.281	1.04281	345.205	0.64726	345.205	1.29452	49.1438	1.05308
03-01	21	166.667	1.00000	0.08889	0.66667	79.365	0.79365	423.280	0.79365	211.640	0.79365	37.0370	0.79365
06-03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08-02	21	136.364	0.81818	0.09877	0.74074	83.333	0.83333	448.485	0.84091	224.242	0.84091	37.8788	0.81169
10-02	21	175.926	1.05556	0.15227	1.14202	100.000	1.00000	533.333	1.00000	266.667	1.00000	46.2963	0.99206
04-02	20	174.620	1.04772	0.13611	1.02083	104.810	1.04810	558.478	1.04715	280.000	1.05000	48.8859	1.04755
04-03	21	166.667	1.00000	0.13590	1.01923	100.000	1.00000	533.333	1.00000	266.667	1.00000	46.6667	1.00000
02-01	21	171.171	1.02703	0.13423	1.00671	100.901	1.00901	540.541	1.01351	266.667	1.00000	47.7477	1.02317
07-03	21	166.667	1.00000	0.13158	0.98684	103.148	1.03148	274.815	0.51528	275.556	1.03333	48.1481	1.03175
07-04	21	166.667	1.00000	0.11228	0.84211	100.000	1.00000	266.667	0.50000	266.667	1.00000	46.6667	1.00000
11-01	21	164.773	0.98864	0.14815	1.11111	92.614	0.92614	493.939	0.92614	185.227	0.69460	43.2197	0.92614
04-04	21	166.474	0.99884	0.14222	1.06667	99.807	0.99807	531.792	0.99711	266.667	1.00000	46.6281	0.99917
07-05	21	161.290	0.96774	0.13316	0.99867	100.358	1.00358	267.384	0.50134	267.384	1.00269	46.7742	1.00230
18-01	20	175.181	1.05109	0.14000	1.05000	105.000	1.05000	560.000	1.05000	280.000	1.05000	48.9637	1.04922
11-02	21	178.295	1.06977	0.15833	1.18750	100.000	1.00000	533.333	1.00000	200.000	0.75000	46.6667	1.00000
12-02	20	173.723	1.04234	0.14000	1.05000	111.131	1.11131	153.285	0.28741	306.569	1.14964	52.3723	1.12226

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 9: Trasplante y duración del ingreso

Paciente	F. consentimiento	F. ingreso	F. alta	F. trasplante	Tpo. Hasta trasplante (meses)	Duración hospitalización (días)	Células CD34+
05-01	21/01/2008	07/02/2008	14/03/2008	15/02/2008	0.82	36.00	2.70
08-01	08/05/2008	29/05/2008	19/06/2008	06/06/2008	0.95	21.00	3.07
15-01	17/07/2008						
06-01	07/02/2008	29/02/2008	19/03/2008	07/03/2008	0.95	19.00	3.51
05-02	03/04/2008	16/04/2008	12/05/2008	25/04/2008	0.72	26.00	5.90
04-01	06/03/2008	11/04/2008	08/05/2008	18/04/2008	1.41	27.00	5.41
14-01	28/03/2008	17/04/2008	12/05/2008	25/04/2008	0.92	25.00	4.06
05-03	30/06/2008	24/07/2008	22/08/2008	01/08/2008	1.05	29.00	2.00
10-01	02/07/2008	-	-	-	-	-	-
07-02	25/08/2008	18/09/2008	26/09/2008	25/09/2008	1.02	8.00	3.45
07-01	09/04/2008	01/05/2008	23/05/2008	08/05/2008	0.95	22.00	8.30
06-02	26/11/2008	19/12/2008	16/01/2009	26/12/2008	0.99	28.00	3.19
15-03	03/02/2009	26/02/2009	20/03/2009	05/03/2009	0.99	22.00	18.30
15-02	30/01/2009	19/02/2009	23/03/2009	26/02/2009	0.89	32.00	7.75
12-01	12/03/2009	31/03/2009	21/04/2009	08/04/2009	0.89	21.00	5.09
03-01	11/05/2009	04/06/2009	25/06/2009	12/06/2009	1.05	21.00	3.42
06-03	09/11/2009	04/12/2009	23/12/2009	11/12/2009	1.05	19.00	2.20
08-02	08/07/2009	30/07/2009	23/08/2009	07/08/2009	0.99	24.00	3.62
10-02	02/03/2009	23/04/2009	26/05/2009	08/05/2009	2.20	33.00	6.06
04-02	13/10/2009	04/11/2009	23/11/2009	11/11/2009	0.95	19.00	5.32
04-03	26/10/2009	12/11/2009	10/12/2009	20/11/2009	0.82	28.00	3.33
02-01	29/04/2009	22/05/2009	12/06/2009	29/05/2009	0.99	21.00	2.70
07-03	05/05/2009	19/05/2009	22/06/2009	29/05/2009	0.79	34.00	5.28
07-04	08/05/2009	27/05/2009	26/06/2009	04/06/2009	0.89	30.00	6.90
11-01	20/10/2009	13/11/2009	05/12/2009	20/11/2009	1.02	22.00	7.86
04-04	05/10/2009	26/11/2009	15/12/2009	03/12/2009	1.94	19.00	4.09
07-05	21/01/2010	18/02/2010	25/03/2010	25/02/2010	1.15	35.00	6.60
18-01	08/02/2010	03/03/2010	08/04/2010	12/03/2010	1.05	36.00	3.80
11-02	10/11/2009	27/11/2009	17/12/2009	04/12/2009	0.79	20.00	3.06
12-02	19/06/2009	16/06/2009	07/08/2009	16/07/2009	0.89	52.00	1.76

Versión: Final 2.0
Fecha: 19 de Junio de 2012

14.2 Datos de Eficacia

Listado 10: Supervivencia

Paciente	Trasplante	Éxito	SG	Progresión	TTP	Evento libre prog.	SLP
05-01	Sí	No	37.6316	No	37.6316	No	37.6316
08-01	Sí	No	36.0526	No	36.0526	No	36.0526
15-01	No	Si	-	Si	-	Si	-
06-01	Sí	No	39.0461	No	39.0461	No	39.0461
05-02	Sí	No	37.7632	No	37.7632	No	37.7632
04-01	Sí	No	35.5592	No	35.5592	No	35.5592
14-01	Sí	Si	25.5592	Si	10.9211	Si	10.9211
05-03	Sí	No	34.0461	No	34.0461	No	34.0461
10-01	No	Si	.	No	.	Si	.
07-02	Sí	Si	13.5526	No	13.5526	Si	13.5526
07-01	Sí	No	32.1711	No	32.1711	No	32.1711
06-02	Sí	No	24.1118	No	24.1118	No	24.1118
15-03	Sí	No	23.6513	No	23.6513	No	23.6513
15-02	Sí	Si	8.0592	Si	8.0592	Si	8.0592
12-01	Sí	No	22.5329	No	22.5329	No	22.5329
03-01	Sí	No	18.1250	No	18.1250	No	18.1250
06-03	Sí	No	14.4079	No	14.4079	No	14.4079
08-02	Sí	No	18.1250	No	18.1250	No	18.1250
10-02	Sí	No	22.7303	No	22.7303	No	22.7303
04-02	Sí	Si	0.3947	Si	0.3947	Si	0.3947
04-03	Sí	No	12.8947	No	12.8947	No	12.8947
02-01	Sí	Si	15.0987	Si	5.9211	Si	5.9211
07-03	Sí	Si	14.6053	Si	6.1184	Si	6.1184
07-04	Sí	No	17.0066	No	17.0066	No	17.0066
11-01	Sí	Si	6.2500	Si	4.3092	Si	4.3092
04-04	Sí	Si	4.9671	Si	2.5329	Si	2.5329
07-05	Sí	No	12.2039	No	12.2039	No	12.2039
18-01	Sí	No	16.0526	No	16.0526	No	16.0526
11-02	Sí	No	17.9605	No	17.9605	No	17.9605
12-02	Sí	Si	3.3224	Si	2.7303	Si	2.7303

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

14.3. Datos de seguridad

14.3.1. Acontecimientos adversos

AEs Relacionados con el tratamiento de Y-90 Ibritumomab y Rituximab y grado de toxicidad

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GASTROINTESTINAL								
Mucositis	1	3.2	1	3.2	-	-	-	-
Vómitos	-	-	1	3.2	-	-	-	-
INFECCIÓN								
Bacteriemia	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Infección oportunista	-	-	-	-	1	3.2	-	-
SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
VASCULAR								
Embolia séptica	-	-	1	3.2	-	-	-	-

AEs Relacionados con el tratamiento de Rituximab y grado de toxicidad

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GASTROINTESTINAL								
Mucositis	1	3.2	1	3.2	-	-	-	-
Vómitos	-	-	1	3.2	-	-	-	-
INFECCIÓN								
Bacteriemia	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Infección oportunista	-	-	-	-	1	3.2	-	-
SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
VASCULAR								
Embolia séptica	-	-	1	3.2	-	-	-	-

AEs Relacionados con el tratamiento de Y-90 Ibritumomab y grado de toxicidad

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GASTROINTESTINAL								
Diarrea	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Mucositis	1	3.2	1	3.2	-	-	-	-
Vómitos	-	-	1	3.2	-	-	-	-

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
INFECCIÓN								
Bacteriemia	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Infección oportunista	-	-	-	-	1	3.2	-	-
SANGRE / MÉDULA ÓSEA								
Anemia	-	-	-	-	1	3.2	-	-
Neutropenia	-	-	-	-	-	-	2	
Trombopenia	-	-	-	-	-	-	1	3.2
SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES								
Astenia	1	3.2	-	-	-	-	-	-
VASCULAR								
Embolia séptica	-	-	1	3.2	-	-	-	-

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

Listado 11: Seguridad I/II

Paciente	Fiebre	Nº días fiebre	Eritropoyetina	G-CSG	Nº transfusiones Hematíes	Nº transfusiones plaquetas
05-01	Sí	16	Sí	Sí	8	11
08-01	No	-	No	No	4	3
15-01	No	-	No	No	2	3
06-01	Sí	3	No	Sí	5	6
05-02	Sí	6	No	Sí	4	9
04-01	Sí	12	No	Sí	6	5
14-01	Sí	1	Sí	Sí	-	2
05-03	Sí	9	No	Sí	-	9
10-01	No	-	No	No	4	3
07-02	No	-	No	No	-	14
07-01	Sí	2	No	No	6	3
06-02	Sí	13	No	Sí	6	4
15-03	Sí	5	No	Sí	-	2
15-02	Sí	3	No	Sí	6	7
12-01	Sí	6	No	Sí	3	3
03-01	Sí	3	No	Sí	6	4
06-03	Sí	1	No	Sí	6	9
08-02	Sí	4	No	Sí	4	4
10-02	No	-	No	No	4	3
04-02	No	-	No	No	2	3
04-03	Sí	7	Sí	Sí	-	4
02-01	Sí	8	Sí	Sí	9	10
07-03	Sí	10	No	Sí	-	-
07-04	Sí	9	No	No	-	-
11-01	Sí	3	No	Sí	-	-
04-04	Sí	1	No	No	-	-
07-05	No	-	No	No	-	-
18-01	Sí	14	No	Sí	-	-
11-02	Sí	1	No	Sí	-	-
12-02	Sí	10	No	Sí	-	-

Versión: Final 2.0
 Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 12: Seguridad II/II

Paciente	Antibiótico
05-01	Ceftazidima
	Amikacina
06-01	Piperacilina + Tazobactam
	Teicoplanina
05-02	Cefepima
	Amikacina
04-01	Vancomicina
	Meropenem
14-01	Vancomicina
	Meropenem
05-03	Piperacilina + Tazobactam
	Amikacina
	Vancomicina
07-02	Sulfametoxazol + Trimetoprim
	Aciclovir
	Fluconazol
	Ciprofloxacino
06-02	Teicoplanina
	Amikacina
15-03	Levofloxacino
	Levofloxacino
	Vancomicina
15-02	Imipenem
	Vancomicina
	Cefepima
	Levofloxacino
	Teicoplanina
	Teicoplanina
	Imipenem
12-01	Meropenem
03-01	Piperacilina + Tazobactam
	Imipenem
06-03	Piperacilina + Tazobactam

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Paciente	Antibiótico
08-02	Teicoplanina
	Amikacina
	Amikacina
04-03	Meropenem
	Amikacina
02-01	Vancomicina
	Cefepima
07-04	Meropenem
	Teicoplanina
11-01	Cefepime
	Teicoplanina
04-04	Meropenem
	Amikacina
18-01	Meropenem
	Teicoplanina
11-02	Meropenem
12-02	Meropenem
	Vancomicina

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 13: Recuperación hematológica

Paciente	F. consentimiento	F. >500 neutrófilos	F. >20.000 plaquetas	F. >1000 neutrófilos	F. >50.000 plaquetas
05-01	21JAN2008	Sí	Sí	Sí	Sí
08-01	08MAY2008	-	-	-	-
15-01	17JUL2008	-	-	-	-
06-01	07FEB2008	Sí	Sí	Sí	Sí
05-02	03APR2008	Sí	Sí	Sí	Sí
04-01	06MAR2008	Sí	Sí	Sí	Sí
14-01	28MAR2008	Sí	Sí	Sí	Sí
05-03	30JUN2008	Sí	Sí	Sí	Sí
10-01	02JUL2008	-	-	-	-
07-02	25AUG2008	-	Sí	Sí	Sí
07-01	09APR2008	Sí	Sí	Sí	Sí
06-02	26NOV2008	Sí	Sí	Sí	Sí
15-03	03FEB2009	Sí	Sí	Sí	Sí
15-02	30JAN2009	Sí	Sí	Sí	Sí
12-01	12MAR2009	Sí	Sí	Sí	Sí
03-01	11MAY2009	Sí	Sí	Sí	Sí
06-03	09NOV2009	Sí	Sí	Sí	Sí
08-02	08JUL2009	Sí	Sí	Sí	Sí
10-02	02MAR2009	-	-	-	-
04-02	13OCT2009	-	-	-	-
04-03	26OCT2009	Sí	Sí	Sí	Sí
02-01	29APR2009	Sí	Sí	Sí	Sí
07-03	05MAY2009	Sí	Sí	Sí	Sí
07-04	08MAY2009	Sí	Sí	Sí	Sí
11-01	20OCT2009	Sí	Sí	Sí	Sí
04-04	05OCT2009	Sí	Sí	Sí	Sí
07-05	21JAN2010	Sí	Sí	Sí	Sí
18-01	08FEB2010	Sí	Sí	Sí	Sí
11-02	10NOV2009	Sí	Sí	Sí	Sí
12-02	19JUN2009	Sí	Sí	Sí	Sí

Informe Final de Ensayo Clínico
GELTAMO Z-BEAM LDCGB

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

Listado 14: Recuperación inmunológica

Paciente	F. consentimiento	Células NK ≥ 100 cels/ μ L	Linfocitos B ≥ 100 cels/ μ L	Linfocitos T: CD4+ ≥ 200 y CD8+ ≥ 200 cels/ μ L
05-01	21JAN2008	Sí	Sí	Sí
08-01	08MAY2008	-	-	-
15-01	17JUL2008	-	-	-
06-01	07FEB2008	Sí	Sí	Sí
05-02	03APR2008	Sí	Sí	Sí
04-01	06MAR2008	-	-	-
14-01	28MAR2008	Sí	Sí	Sí
05-03	30JUN2008	Sí	Sí	Sí
10-01	02JUL2008	-	-	-
07-02	25AUG2008	Sí	Sí	Sí
07-01	09APR2008	Sí	Sí	Sí
06-02	26NOV2008	-	-	-
15-03	03FEB2009	Sí	Sí	Sí
15-02	30JAN2009	Sí	Sí	Sí
12-01	12MAR2009	Sí	-	Sí
03-01	11MAY2009	Sí	Sí	Sí
06-03	09NOV2009	-	-	-
08-02	08JUL2009	-	-	-
10-02	02MAR2009	-	-	-
04-02	13OCT2009	-	-	-
04-03	26OCT2009	-	-	-
02-01	29APR2009	Sí	-	-
07-03	05MAY2009	Sí	Sí	Sí
07-04	08MAY2009	Sí	Sí	Sí
11-01	20OCT2009	Sí	-	-
04-04	05OCT2009	-	-	-
07-05	21JAN2010	Sí	Sí	Sí
18-01	08FEB2010	-	-	-
11-02	10NOV2009	Sí	Sí	Sí
12-02	19JUN2009	Sí	Sí	Sí

Versión: Draft 1.0

Fecha: 30 de Marzo de 2012

14.3.2. Listado de exitus y otros AAG relevantes

14.3.3 Otros AEs relevantes

Todos los AEs están listados en la tabla 14.3.1

14.3.4 Listado de valores anómalos de laboratorio por paciente

No se han analizado ya que no estaba contemplado en el plan de análisis de datos

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

15. REFERENCIAS

1. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329, 98. 1993.
2. Villela I, López-Guillermo A, Montoto S, et al. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer* 91, 1557. 2001.
3. Philip T, Armitage J, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin lymphoma. *N Eng J Med* 316, 1493. 1987.
4. Philip T, Guglielme C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 333, 1540. 1995.
5. Caballero M, Pérez-Simón J, Iriando A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 425 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative group. *Ann Oncol* 14, 140. 2003.
6. Rodríguez J, Caballero M, Gutiérrez A, et al. Autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol* 15, 1504. 2004.
7. Vose J, Zhang M, Rowlinson P, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving a complete remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 19, 406. 2001.
8. Josting A, Reiser M, Rueffer U, et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 18, 332. 2000.
9. Fritzberg A, Meares C. Metallic radionuclides for radioimmunotherapy. In: PAF, Abrams AR (ed.). *Radioimmunotherapy of Cancer*. Marcel Decker Inc, New York, p57. 2000.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

10. Witzig T. Radioimmunotherapy with Yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. In: Hillmen P, Witzig T (eds.). Immunotherapy of Lymphoid Malignancies. Clinical Publishing, Oxford, p101. 2005.
11. Witzig T, Gordon I, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 20, 2453. 2002.
12. Buff M, Royer A, Ely P, et al. ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan and rituximab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Blood 108, 2752a. 2006.
13. Zinzani P, Tani M, Fanti S, et al. A Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients. Blood 108, 2431a. 2006.
14. Gordon L, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood 103, 4429. 2004
15. Gopal A, Gooley T, Maloney D, et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a multivariable cohort analysis. Blood 102, 2351. 2003.
16. Fung H, Forman S, Nademanee A, et al. A new preparative regimen for older patients with aggressive CD20-positive B-cell lymphoma utilizing standard dosing ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy combined with high-dose BEAM followed by hematopoietic cell transplantation: targeted intensification without increased transplant-related toxicity. Blood 102, 248a. 2003.
17. Nademanee A, Forman S, Molina A, et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Blood 106, 2896. 2005.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

18. Shimoni A, Zwass, Oksman Y, et al. ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) followed by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation results in improved survival of patients with chemo-refractory non-Hodgkin's lymphoma expected to have poor outcome with standar pre-transplant conditioning. *Blood* 108, 3052a. 2006.
19. Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A, Gianni AM, NaglerA. Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: in pursuit of a complete response. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 2:41-51. Review
20. Mey UJ, Jha V, Strehl JW, Gorschluter M, Rabe C, Hoebert E, Popp H, Schmidt-Wolf IG. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. *Ger Med Sci*. 2007 Jun 19;5:Doc02
21. Chamrathy MR, Williams SC, Moadel RM. Radioimmunotherapy of NonHodgkin's Lymphom: From the "Magic Bullets to Radioactivae Magic Bullets". *Yale Journal of Biology and Medicine*. 84:391-407, 2011.
22. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.: Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 37 (Suppl 8):S4-S66, 2001.
- 23 Ferlay J, Autier P, Boniol M, *et al.*: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18:581-592, 2007.
- 24 Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphomas. *Cancer Control*. 18(4): 246-257. 2011
25. Ria R, Musto P, Reale A, Guariglia R, Iodice G, Dammacco F, Vacca A. ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2011 Jun;52(6):891-5. Epub 2011 May 13
26. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, Yeshurun M, Levi I, Or R, Patachenko P, Avigdor A, Zwas T, Nagler A. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer*. 2012 Jan 17
27. Krishnan A, Nademanee A, Raubitschek A, et al. A comparison of BEAM and ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in adittion to BEAM (Z-BEAM) in older patients undergoing

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

autologous stem cell transplant for B-cell lymphomas: impact of radioimmunotherapy on transplant outcomes. *Blood* 108, 3043a. 2006.

28. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, Gisselbrecht C, Fouillard L, Milpied N, Haioun C, Slavin S, Conde E, Fruchart C, Ferrant A, Leblond V, Tilly H, Lister TA, Goldstone AH. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. EBMT Lymphoma Working Party.

Leukemia. 2007 Nov;21(11):2324-31.

29. Weaver CH, Peterson FB, Appelbaum FR, et al. High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem cell support in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:2559-2566.

30. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J, McCook B, Torok F, Avril N. Full-dose 90Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 1;11(19 Pt 2):7146s-7150s

31. Decaudin D, Mounier N, Tilly H, Ribrag V, Ghesquières H, Bouabdallah K, Morschhauser F, Coiffier B, Le Gouill S, Bologna S, Delarue R, Huynh A, Bosly A, Brière J, Gisselbrecht C. (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with BEAM (Z -BEAM) conditioning regimen plus autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory low-grade CD20-positive B-cell lymphoma. A GELA phase II prospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Apr;11(2):212-8.

Versión: Final 2.0

Fecha: 19 de Junio de 2012

16. APÉNDICES