

Título del ensayo clínico: “Lenalidomida y dexametasona (Ld) versus Claritromicina/Lenalidomida [Reylimid®]/Dexametasona (BiRD) como tratamiento inicial del Mieloma Múltiple”

Código de protocolo: GEM-CLARIDEX

Número de EudraCT: 2015-001183-19

Informe final – 20/02/2024

Fármaco en estudio:	Lenalidomida, Dexametasona, Claritromicina
Fase del estudio:	III
Promotor:	Fundación PETHEMA CIF: G-81245706 Representante: Dr. Juan José Lahuerta C/ Santa Balbina, 2, Oficinas 3-4-5 28023 ARAVACA (Madrid) Fax: +34 91 6266232 Correo electrónico: gerencia@fundacionpethema.es
Coordinador del ensayo en España:	<i>Dra. M^a Victoria Mateos Manteca</i>
Coordinador del ensayo en Estados Unidos:	<i>Dr. Ruben Niesvizky</i>
Fecha de autorización:	30/09/2015
Finalizado:	31/10/2023

El presente ensayo clínico ha sido realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos y con las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	3
1. ASPECTOS ÉTICOS.....	5
1.1. COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	5
1.2. REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	5
1.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	5
2. IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR, LOS INVESTIGADORES Y LA INFRAESTRUCTURA ADMINISTRATIVA	5
2.1. DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR	5
2.2. INVESTIGADORES Y CENTROS	5
2.3. IDENTIFICACIÓN DE LA CRO	6
3. INFORME CIENTÍFICO	6
3.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
3.2. OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO.....	8
3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	8
3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	8
3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	9
3.5. ENMIENDAS RELEVANTES.....	12
3.6. CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO	17
3.7. MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
3.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	21
3.8.1. PACIENTES Y TRATAMIENTO	21
3.8.2. EFICACIA	22
3.8.3. SEGURIDAD	25
3.9. CONCLUSIONES	28
ANEXO 1: LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES	30
ANEXO 2: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	31
ANEXO 3: DESVIACIONES MAYORES	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
BiRd	Claritromicina / lenalidomida [Revlimid®] / dexametasona
BLTD	Claritromicina, dosis bajas de talidomida y dexametasona
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DDR	Duración de la Respuesta
ECOG	Grupo Oncológico Cooperativo del Este
EFS	Supervivencia Libre de Evento (LSE)
EMR	Enfermedad Mínima Residual
HR	Cociente de Riesgo
IC	Intervalo de Confianza
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
IDR	Intensidad de Dosis Relativa
IMWG	Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma
IR	Insuficiencia Renal
ITT	Intención de Tratar
LDH	Lactato Deshidrogenasa
MBRP	Muy Buena Respuesta Parcial
MCG	Mujer con Capacidad de Gestación
mg	miligramo
MM	Mieloma Múltiple
NCI-CTCAE	Instituto Nacional del Cáncer–Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos
NYHA	Sociedad de Cardiología de la Ciudad de Nueva York
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
po	Vía Oral (<i>per os</i>)
RAN	Recuento Absoluto de Neutrófilos
RC	Remisión Completa
RCe	Respuesta Completa Estricta
Rd	Lenalidomida y dexametasona

RP	Respuesta Parcial
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
TC	Tomografía Computarizada
THP	Tiempo Hasta Progresión

1. Aspectos éticos

1.1. Comités éticos de investigación clínica

El estudio ha sido evaluado por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) correspondientes a los centros participantes o CEICs regionales, actuando el CEIC del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de Navarra como CEIC de referencia para el dictamen único de aprobación.

1.2. Realización del ensayo clínico

El ensayo clínico se ha realizado de acuerdo con la legislación vigente, al Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero y a la Declaración de Helsinki 2013 y las Normas de Buena Práctica Clínica.

1.3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Se invitó a participar a los pacientes durante la visita de evaluación de los criterios de inclusión. La participación en el ensayo fue completamente voluntaria, y los mismos podían decidir si participar o no y cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento durante el ensayo, sin que por ello cambiase en absoluto la relación con el médico ni se produjese perjuicio alguno en el tratamiento.

2. Identificación del promotor, los investigadores y la infraestructura administrativa

2.1. Datos relativos al promotor

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

Dirección: C/ Santa Balbina, 2, Oficinas 3-4-5

28023 ARAVACA (Madrid)

Fax: +34 91 6266232

Persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo:

Nombre: Dr. Juan José Lahuerta

2.2. Investigadores y centros

Investigadores coordinadores en España:

Nombre: Dr. M^a Victoria Mateos Manteca
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Investigadores coordinadores en Estados Unidos:

Nombre: Dr. Ruben Niesviykyz
Hospital Presbiteriano de Nueva York/Centro Médico Weill Cornell, Nueva York.

Investigadores y centros participantes en el estudio:

La lista de centros participantes en el ensayo clínico se adjunta en el Anexo correspondiente.

2.3. Identificación de la CRO

Nombre: CABYC

Dirección: Avenida Somosierra, 12; 28703 San Sebastián de los Reyes, Madrid (España)

Teléfono: +34 91 659 04 33

Fax: +34 91 654 89 69

3. Informe científico

Este ensayo clínico fue un estudio multicéntrico de fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para estudiar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, con y sin claritromicina, en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante y que no hubiesen recibido tratamiento previo.

3.1. Justificación del estudio

El MM es una enfermedad incurable. Por ello, el principal objetivo del tratamiento en pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a trasplante es conseguir un intervalo inicial prolongado libre de enfermedad antes de la recidiva para prolongar la supervivencia del paciente y mejorar su calidad de vida¹.

La administración de lenalidomida en combinación con la dexametasona como terapia continua se considera el tratamiento estándar para pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a trasplante. A esta conclusión se llegó después de la publicación de los resultados del estudio FIRST^{2,3}, un ensayo de fase III con 1623 pacientes en el que se comparó la administración de lenalidomida en combinación con la dexametasona (llamado régimen Rd) como tratamiento continuo versus Rd por un tiempo limitado (18 ciclos) seguidos de melfalán, prednisona y talidomida durante 18 ciclos. Se demostró que aquellos pacientes que recibieron Rd de forma continuada presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) mayores que aquellos que recibieron Rd por un tiempo limitado seguidos de melfalán, prednisona y talidomida. Además, el tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y no hubo advertencia alguna sobre el desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias³.

En estudios posteriores, y basándose en las propiedades inmunomoduladoras de la claritromicina y sus efectos en el aumento de la vida sérica de corticoides, se observó que la claritromicina tenía un efecto sinérgico con la actividad anti-mieloma y antiangiogénica de la talidomida y dexametasona^{4,5}. En un ensayo clínico de fase II se demostró que la adición de claritromicina a la combinación de talidomida y dexametasona mejoraba la respuesta en

pacientes con MM de nuevo diagnóstico y en recaída/refractarios. De los 40 pacientes evaluables, cinco (13%) mostraron una remisión completa (definida por la desaparición completa del componente monoclonal) y las tasas de respuestas completas, parciales y menores fueron del 40%, 13%, y 27%, respectivamente. Con el fin de profundizar en el conocimiento de los efectos de la claritromicina en MM, el grupo GEM/PETHEMA realizó un estudio de fase II con 500mg de claritromicina dos veces al día, 25mg diarios de lenalidomida durante 21 días de un ciclo de 28 días, y una dosis de 40mg de dexametasona a la semana, lo que se denomina régimen BiRd. Con este tratamiento se logró una tasa de respuesta global del 90,3%, y una tasa de respuesta del 30%. Un análisis retrospectivo de casos pareados comparando pacientes tratados con BiRd versus Rd mostró que la adición de claritromicina a Rd aumentaba significativamente las tasas de respuesta, con 90,3% vs 79,1% de pacientes que alcanzaron respuesta parcial (RP) o mayor, y el 45,8% vs 13,9% de pacientes que alcanzaron remisión completa. Con el fin de confirmar la superioridad del tratamiento BiRd en comparación con Rd en términos de tasas de respuesta y de supervivencia, se propuso el presente estudio abierto aleatorio de fase III. En este estudio se comparó la eficacia del tratamiento Rd vs BiRd en pacientes con MM de recién diagnóstico y no elegibles para trasplante en cuanto a sus tasas de respuesta y de supervivencia. Nuestra hipótesis era que la adición de claritromicina conduciría a una mayor tasa de respuesta, menor tiempo hasta la respuesta, y menor toxicidad que un tratamiento basado únicamente en lenalidomida y dexametasona.

En los pacientes que presentaban insuficiencia renal (IR) en el momento del diagnóstico, se les ajustó la dosis de lenalidomida según el grado de IR presentado por los pacientes. La lenalidomida se administra por vía oral, se absorbe rápidamente y se elimina principalmente por la vía renal. En pacientes con IR, la tasa de aclaramiento de este compuesto es menor, lo que resulta en un aumento de la concentración del fármaco en la sangre y una prolongación de su vida media, derivando todo ello en un mayor grado de inmunosupresión. En cuanto a la claritromicina en pacientes con IR, sólo se redujo su dosis en aquellos pacientes cuyo filtrado glomerular era inferior a 30, ya que la claritromicina se elimina mayoritariamente (70%) por metabolismo hepático. En estos pacientes, la dosis diaria se redujo a 500mg.

- 1 Kyle, R. A. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* **308**, 314-316 (1983). <https://doi.org/10.1056/nejm198302103080604>
- 2 Weber, D. M. *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* **357**, 2133-2142 (2007). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070596>
- 3 Benboubker, L. *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* **371**, 906-917 (2014). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551>
- 4 Fost, D. A. *et al.* Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* **103**, 1031-1035 (1999). [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70175-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70175-2)
- 5 Coleman, M. *et al.* BLT-D (clarithromycin [Biaxin], low-dose thalidomide, and dexamethasone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* **43**, 1777-1782 (2002). <https://doi.org/10.1080/1042819021000006303>

3.2. Objetivos del ensayo clínico

3.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal era:

- Comparar la eficacia del régimen BiRd frente al régimen Rd

3.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios eran:

- Evaluar la eficacia de la combinación de claritromicina, lenalidomida (Revlimid®) y dexametasona (BiRd), en comparación con lenalidomida y dexametasona (Rd) solamente, como tratamiento de inducción para pacientes con MM de nuevo diagnóstico, no elegibles para trasplante y sin tratamiento previo para MM
- Comparar la Tasa de Respuesta Global (TRG) de BiRd frente a Rd
- Determinar y comparar lo siguiente: duración de la respuesta (DDR), supervivencia libre de eventos (EFS, por sus siglas en inglés), tiempo hasta progresión (THP), y SG de BiRd frente a Rd
- Evaluar la seguridad y toxicidad en cada brazo de tratamiento
- Determinar la intensidad de dosis relativa para cada componente del tratamiento del estudio
- Evaluar y comparar la enfermedad mínima residual tras el tratamiento con BiRd comparándola con la del tratamiento Rd
- Determinar y comparar la eficacia de BiRd frente a Rd desde el inicio del estudio hasta el segundo episodio de progresión de la enfermedad (SLP2)
- Evaluar, determinar y comparar los cuestionarios de calidad de vida de BiRd frente a Rd

3.3. Variables del estudio

Variable primaria:

- Supervivencia libre de progresión (SLP), que se definió como el tiempo desde inclusión aleatoria en uno de los regímenes de tratamiento hasta la aparición de la enfermedad o muerte.

Variables secundarias:

- Tasa de respuesta, definida según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés)
- Supervivencia libre de eventos (SLE), definiéndose un evento por la salida del paciente del estudio por cualquier motivo, incluyendo la progresión de la enfermedad, la falta de respuesta al tratamiento, la intolerancia a la medicación o la muerte.
- SG
- Duración de la Respuesta
- SLP2
- Calidad de vida medida mediante la Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Escala FACIT Fatigue), como parte de un cuestionario sobre la calidad de vida.
- Toxicidad de ambos regímenes de tratamiento, tal y como se define en el CTCAE V4.0

3.4. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- El paciente tuvo que firmar voluntariamente y ser capaz de entender el consentimiento informado por escrito
- El paciente deberá tener ≥ 65 años en el momento de la firma del consentimiento
- El paciente debía haber sido diagnosticado con un MM y no haber sido tratado previamente. El diagnóstico de MM se realizó de acuerdo con la siguiente definición: presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en médula ósea o plasmocitoma óseo o extramedular evidenciado mediante biopsia, y uno o más de los acontecimientos definitorios del mieloma. Los acontecimientos definitorios del mieloma se listan a continuación:
 - Evidencia de daño orgánico final que pueda atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, en concreto:
 - Hipercalcemia: calcio sérico $> 0,25\text{mmol/L}$ ($> 1\text{mg/dL}$) por encima del límite superior de normalidad, o $> 2,75\text{mmol/L}$ ($> 11\text{mg/dL}$)
 - IR: aclaramiento de creatinina $< 40\text{mL}$ por minuto, o creatinina sérica $> 177\mu\text{mol/L}$ ($> 2\text{mg/dL}$)

- Anemia: valor de hemoglobina $> 20\text{g/L}$ por debajo del límite inferior de normalidad, o valor de hemoglobina $< 100\text{g/L}$
- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía, tomografía computarizada (TC) o PET- TC
 - Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:
 - Porcentaje de células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 60\%$
 - Ratio entre cadenas ligeras libres en suero involucradas y no involucradas ≥ 100
 - > 1 lesión focal en Resonancia Magnética de cuerpo entero o de columna y pelvis
- El paciente no debía de haber recibido tratamiento anti-mieloma en los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio a excepción de los corticoides con una dosis máxima permitida equivalente a tres pulsos de dexametasona (40 mg diarios durante 4 días equivalen a un pulso)
- Los pacientes podrían haber recibido previamente tratamiento antirresortivo adyuvante (es decir, pamidronato o ácido zoledrónico) como tratamiento estándar, o radioterapia como tratamiento paliativo para el dolor y/o compresión de la médula espinal
- El paciente tenía una enfermedad medible definida por $> 0.5 \text{ g/dL}$ de proteína monoclonal sérica, $> 10 \text{ mg/dL}$ de cadenas ligeras libres en suero involucradas (bien sean kappa o lambda), siempre y cuando la proporción de cadenas ligeras libres en suero sea anormal, excreción urinaria de proteína M $> 0.2\text{g} / 24 \text{ horas}$ y/o plasmocitoma(s) medible(s) de al menos 1cm en su dimensión mayor medidos bien sea por una Exploración con TC o por Resonancia Magnética
- El paciente tenía un Estado Funcional de Karnofsky $\geq 60\%$ ($> 50\%$ si se debe a la implicación ósea del mieloma)
- El paciente podía recibir anticoagulantes de forma profiláctica, tal y como se detalla en el apartado 9.1 del protocolo (los pacientes intolerantes a la aspirina podrán utilizar warfarina, acenocumarol o heparina de bajo peso molecular)
- Si la paciente era una mujer con Capacidad de Gestación (MCG), debería tener una prueba de embarazo negativa en suero o en orina, con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL, realizada en los 10-14 días anteriores, y otra vez durante las 24 horas previas al inicio del tratamiento con lenalidomida, y tuvo que comprometerse, bien a abstenerse de mantener relaciones heterosexuales, o a comenzar a utilizar DOS métodos aceptados de control de natalidad, uno muy eficaz y otro adicional eficaz AL MISMO TIEMPO, al menos 28 días antes de comenzar el tratamiento con lenalidomida. Las MCGs también

tuvieron que consentir con la realización de las pruebas de embarazo durante el tratamiento. Los varones tuvieron que estar de acuerdo en utilizar preservativos de látex durante el contacto sexual con MCGs incluso aunque se hubiesen sometido con éxito a una vasectomía

- El paciente tenía una esperanza de vida ≥ 3 meses
- Los pacientes debían cumplir los siguientes parámetros de laboratorio:
 - Recuento absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1.0 \times 10^9/L$
 - Hemoglobina ≥ 7 g/dL
 - Recuento de plaquetas $\geq 75.000/mm^3$ ($> 30 \times 10^9/L$ si hay gran infiltración de la médula ósea)
 - SGOT/AST en suero < 3.0 x límite superior de normalidad
 - SGPT/ALT en suero < 3.0 x LSN
 - Bilirrubina total en suero < 2.0 mg/dL ($34 \mu mol/L$)

Criterios de exclusión:

Los pacientes en los que se constataste alguno de los siguientes criterios no se incluirían en el ensayo clínico:

- El paciente tenía un MM con enfermedad no medible (proteína monoclonal o cadenas ligeras libres en sangre u orina no medibles, o plasmocitoma no medible en una exploración radiológica)
- El paciente tenía un historial previo de otras neoplasias. Se exceptuaban aquellos pacientes que hubieran estado libre de enfermedad durante ≥ 5 años antes del momento de la inclusión en el estudio, excepto para casos de carcinoma basocelular o de células escamosas de la piel, carcinoma in situ de cérvix o de mama, o cáncer localizado de próstata con una puntuación de Gleason < 7 , con niveles estables de antígeno prostático específico
- El paciente había tenido un infarto de miocardio en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio, o una insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA, una fracción de eyección $< 35\%$, angina incontrolada, arritmias ventriculares graves no controladas, evidencias electrocardiográficas de isquemia aguda, evidencia de intervalo QTC prolongado en electrocardiograma de pretratamiento, o anormalidades activas del sistema de conducción
- El paciente era una mujer embarazada o en período de lactancia
- El paciente estaba infectado con VIH
- El paciente presentaba una infección activa por hepatitis B o hepatitis C

- El paciente presentaba infecciones bacterianas o virales activas, o cualquier problema médico coexistente que aumentaría significativamente los riesgos de recibir este esquema de tratamiento
- El paciente era incapaz de tomar de forma fiable medicaciones orales
- El paciente tenía hipersensibilidad conocida a dexametasona, claritromicina, lenalidomida o talidomida
- El paciente presentaba antecedentes de acontecimientos tromboembólicos en las últimas 4 semanas previas a su inclusión en el estudio
- El paciente tenía cualquier enfermedad médica o psiquiátrica significativa o presentaba un estado que, en opinión del investigador, podría interferir en el cumplimiento del protocolo o en la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado
- El paciente había sido tratado anteriormente de MM
- El paciente presentaba amiloidosis AL sintomática, tanto primaria (aislada) como secundaria (en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple)

3.5. Enmiendas relevantes

Enmienda n. 1 del 1 de diciembre de 2015

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante Nº1 con objeto de actualizar los centros participantes y sus Investigadores Principales en el estudio. La Clínica de la Universidad de Navarra, así como la Dra. Paula Rodríguez Otero, son reemplazados por el Complejo Hospitalario de Navarra, con el Dr. Jose María Arguiñano Pérez actuando como nuevo Investigador Principal.

Enmienda n. 2 del 20 de julio de 2016

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante Nº2 con objeto de modificar el Protocolo y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado.

Cambios en el Protocolo del estudio

Se actualiza el listado de centros e investigadores en la página 9 del Protocolo, donde figura como Investigador Principal del Hospital Virgen de Valme el Dr. Eduardo Ríos Herranz, quien es sustituido por la Dra. María del Carmen Couto Caro como nueva Investigadora Principal.

Asimismo, se amplían los criterios de exclusión, añadiéndose el siguiente texto: “Pacientes con amiloidosis AL sintomática, tanto primaria (aislada) como secundaria (en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple).”

También se modifica en el protocolo el apartado 9.3.1 relativo a los tratamientos. En concreto se suprime un comprimido diario de SeptimForte® para la profilaxis de la neumonía por

Pneumocystis carinii comenzando con el ciclo 2 bien sea de la terapia con BiRd o con Rd y clotrimazol cada 12 horas para profilaxis de la candidiasis oral.

En cuanto a los seguimientos de los casos que alcanzan la respuesta completa estricta (RCe), se modifica el texto para realizar cada tres meses una cuantificación de las cadenas ligeras libres en suero y en orina de 24 horas.

Adicionalmente se modifica el Anexo relativo a las propuestas para estudios biológicos, añadiéndose 10cc de SUERO (en GELOSA) para estudiar los componentes solubles del sistema inmune, tanto en las muestras tomadas en el momento del diagnóstico como en el segundo, noveno y decimoctavo ciclos de seguimiento.

Cambios en la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado

Se modifica la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado del estudio aprobada por el CEIC de Referencia, versión 1, de fecha 26 de mayo de 2015, suprimiendo información relativa a los riesgos asociados a la lenalidomida, medicamento de investigación del ensayo. Asimismo, se añade información relativa al uso de este fármaco y los riesgos de embarazo para mujeres a las que se les desaconseja la toma de píldoras anticonceptivas y tratamientos hormonales de sustitución.

Se incluye en esta modificación los centros donde se procesarán todas las muestras centralizadas del estudio al igual que los centros donde se extraerán y conservarán las muestras para el banco de muestras biológicas y estudios genéticos relacionados.

Todas estas modificaciones se reflejan en la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 2, de fecha 15 de julio de 2015.

Se aprovecha la presente enmienda para actualizar el Manual del Investigador, versiones 19 y 20.

Enmienda n. 3 del 2 de enero de 2017

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°3 con objeto de modificar el Protocolo.

Se amplía la lista de abreviaturas y se modifica el diseño del estudio en lo relativo a los criterios establecidos anteriormente para el tratamiento de pacientes con IR y la dosis de lenalidomida recibida. En la sección relativa a la justificación del estudio y sus antecedentes, se añade un nuevo apartado explicando el impacto de la IR en la toma de lenalidomida y claritromicina y las medidas que se llevarán a cabo para ajustar la dosis en pacientes con IR.

En esta enmienda se modifican los criterios de inclusión relativos a la tasa de aclaramiento de la creatinina y se modifica el sexto apartado del Protocolo relativo a las evaluaciones del pre-

tratamiento. El séptimo y octavo apartados del Protocolo relativos a los agentes terapéuticos y su toxicidad y efectos secundarios también se ven modificados para recoger como la IR puede influenciar en los parámetros farmacocinéticos de la lenalidomida y como los efectos secundarios derivados de la toma de este fármaco pueden verse incrementados en pacientes con IR. Finalmente, en el noveno apartado del Protocolo relativo al plan terapéutico (tratamiento y modificación de la dosis) se realizan modificaciones para ajustar la dosis de la lenalidomida y claritromicina, añadiéndose una tabla con dosis recomendadas de lenalidomida para pacientes con MM dependiendo de su grado de IR.

Se aprovecha esta enmienda para modificar ligeramente la sección relativa la gradación y comunicación de acontecimientos adversos (AE) y se amplía la bibliografía. También se modifica el Anexo I, ajustándose los parámetros bioquímicos que definen los criterios de respuesta y la enfermedad estable o meseta. En el mismo apartado, se altera ligeramente uno de los parámetros que define la enfermedad progresiva. También se modifica en esta enmienda el Anexo X, en el cual se especifican propuestas para estudios biológicos, añadiéndose en este anexo sangre periférica y suero en gelosa.

Teniendo en cuenta los cambios mencionados anteriormente, se genera una nueva versión de Protocolo, versión 5, de fecha 2 de enero de 2017.

Enmienda n. 4 del 15 de enero de 2018

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N^º4 con objeto de modificar el Protocolo, versión 5, de fecha 2 de enero de 2017.

Se amplían los centros participantes en el estudio, así como sus investigadores principales asociados. En concreto, se añaden:

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Cristina Encinas
- Hospital Clínico de Valencia: Anabel Teruel
- Hospital Universitario Central de Asturias: Ángel Ramírez Payer
- Hospital Insular Las Palmas de Gran Canaria: José David González San Miguel
- Hospital Virgen de la Arrixaca: Valentín Cabañas Perianes
- Hospital de Txagorritxu: Ernesto Pérez Persona
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: Arancha Bermúdez
- Hospital de Galdakao: Jose Enrique de la Puerta
- Hospital del SAS de Jerez: Sebastián Garzón López

- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC): Ana María Vale López

Se enumera el Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín como centro adicional en caso de que fuera necesario, con la Dra. Alexia Suarez Cabrera como Investigadora Principal. Se actualiza también la información del punto de contacto del promotor.

Además, se modifica las secciones del protocolo relativas al diseño del estudio y número de pacientes, ajustándose en ambos casos el número de pacientes que se planeaban reclutar en Estados Unidos: de los 153 pacientes iniciales que se habían planeado incluir, éstos se reducen a 55. Asimismo, el número de pacientes que se planeaban incluir en España asciende de 153 a 285. La fecha prevista de finalización del estudio y el tiempo previsto para el reclutamiento se ven también modificados, ampliándose de 2-3 años a 4-5 años y de 2 años a 3.5 años, respectivamente. El apartado décimo cuarto del protocolo referente a las consideraciones estadísticas para determinar el tamaño de la muestra o tasa de reclutamiento también se ve modificado ligeramente para reflejar los cambios matemáticos que llevan a un aumento de 340 pacientes en 3.5 años.

Teniendo en cuenta los cambios mencionados anteriormente, se genera una nueva versión de Protocolo, versión 5, de fecha 15 de enero de 2018.

Enmienda n. 5 del 30 de mayo de 2018

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante Nº4 con objeto de modificar el Protocolo y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado.

Cambios en el Protocolo del estudio

Se modifica el Protocolo del estudio, versión 6 de fecha 15 de enero de 2018, modificando los centros participantes, así como sus investigadores asociados. En concreto, se realizaron los siguientes cambios:

- El Hospital Universitario Central de Asturias con Ángel Ramírez Payer es reemplazado por el Hospital de Povisa con César Soto como Investigador Principal
- El Hospital Insular Las Palmas de Gran Canaria con Jose David González San Miguel es sustituido por el Hospital Virgen de la Concha con Roberto Hernández Investigador Principal
- El Hospital de Galdakao con Jose Enrique de la Puerta es sustituido por el Hospital del Henares con Juan Francisco del Campo Investigador Principal
- También se ha sustituido el Investigador Principal del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Arancha Bermúdez por Guillermo Martín Sánchez

Además, se modifica ligeramente el apartado del Protocolo relativo a la terminación anticipada del estudio, donde se elimina 'Celgene' y se deja únicamente 'equipo de investigación o el Comité de Monitorización' como evaluadores del grado de toxicidad. El rol de Celgene también se ve modificado en los apartados del Protocolo relativos a las Enmiendas y al Comité de Monitorización de los Datos de Seguridad.

Finalmente, se modifican los datos telefónicos del punto de contacto para el envío de muestras al laboratorio central y se corrigen una serie de errores gramaticales que se encontraron en el texto.

Cambios en la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado

Se modifica el texto relacionado con los riesgos asociados a la lenalidomida para que su comprensión sea más sencilla para el paciente. Del mismo modo, se modifica la descripción de los efectos secundarios según su frecuencia y se modifican los parámetros con los que se mide dicha frecuencia: muy frecuentes (la probabilidad de aparición es igual o mayor del 10%), frecuentes (la probabilidad de aparición es entre el 1% y menos del 10%) y poco frecuentes (la probabilidad de aparición es entre el 0,1% y menos del 1%).

Además, se modifican los "riesgos comunicados tras la comercialización de la lenalidomida" y se añade el posible efecto de la lenalidomida en la conducción y uso de máquinas. También se modifica el texto referente a "Nuevos cánceres".

Se aprovecha esta enmienda para modificar la tercera versión de la *Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado*, con fecha de 20 de julio del 2016 por la versión cuarta, de fecha del 15 de enero de 2018.

Enmienda n. 6 del 30 de mayo de 2018

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°6 con objeto de modificar un centro liberador de la lenalidomida, éste es, Almac Clinical Services (Ireland), debido a la situación provocada por el BREXIT. Después de la autorización recibida por parte de la Agencia Española del Medicamento, se generan las versiones actualizadas del Protocolo (versión 6, con fecha de 30 de mayo del 2018) y de la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado (versión 5, con fecha del 30 de mayo del 2018).

Enmienda n. 7 del 16 de octubre de 2020

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°7 con objeto de modificar el Protocolo y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado.

Cambios en el Protocolo del estudio

Se modifica el Protocolo del estudio, versión 7 con fecha de 30 de mayo de 2018, reemplazándose Dr. Juan José Lahuerta Palacios por Dr. Joaquín Martínez López como Investigador Principal del Hospital 12 de octubre. Se genera el nuevo Protocolo, versión 8, con fecha de 16 de octubre de 2020.

Cambios en la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado del estudio

Se modifica la Hoja de Información al Paciente incorporando la nueva información de bioseguridad asociada a la lenalidomida, uno de los fármacos estudiados en este ensayo clínico. Se incluyen riesgos cuya aparición se determina como “muy poco frecuentes”, es decir, riesgos cuya probabilidad de aparición es entre el 0.01% y menos del 0.10%. Todos estos cambios se consolidan en la versión 6 de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, con fecha de 16 de octubre de 2020.

Enmienda n. 8 del 22 de julio de 2022

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°8 con objeto de modificar el protocolo versión 8 con fecha de 16 de octubre de 2020 por la versión 9 con fecha del 22 de julio de 2022. En concreto, se actualizan los Investigadores Principales de los siguientes centros:

- Hospital Virgen del Rocío: el Dr. Jesús Martínez Sánchez es reemplazado por la Dra. Marta Reinoso Segura como nueva Investigadora Principal
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves: el Dr. Rafael Ríos Tamayo cesa en su función de Investigador Principal y es reemplazado por la Dra. Esther Clavero Sánchez
- Centro Dr. Peset: el Dr. Javier de la Rubia Comos es sustituido por la Dra. María de la Paz Ribas García como Investigadora Principal
- Hospital de Tzagarritxu: el Dr. Ernesto Pérez Persona es reemplazado por Dr. Buenaventura Buendía Ureña como Investigador Principal

Todos estos cambios se recogen en la versión 9 del Protocolo, con fecha de 22 de julio de 2022.

3.6. Características del ensayo

Este ensayo fue un estudio multicéntrico de fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para estudiar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, con y sin claritromicina, en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante y que no hubiesen recibido tratamiento previo. Los pacientes elegibles se asignaron aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir un tratamiento consistente en claritromicina, lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (brazo BiRd), o lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (brazo

Rd).

Los pacientes del **brazo BiRd** recibieron un tratamiento con lenalidomida, dexametasona, y claritromicina hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Figura 1). En cada ciclo, cuya duración fue de 28 días, los pacientes recibieron una dosis de 25mg de lenalidomida que se administraba por vía oral desde el día uno hasta el día 21, seguido de un período de descanso de siete días (días 22-28). Asimismo, se les administró una dosis diaria de 25mg de claritromicina por vía oral. Una vez por semana, los pacientes recibieron una dosis de 40 mg de dexametasona por vía oral (días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo).

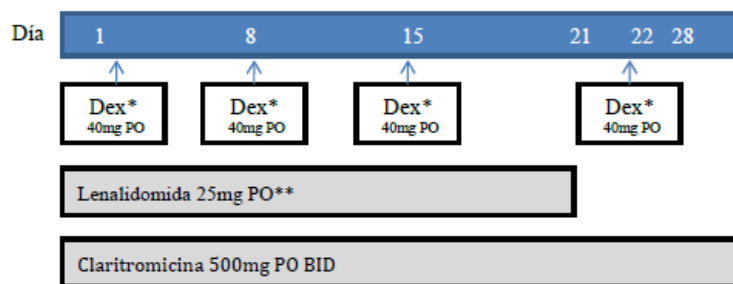


Figura 1. Representación de la medicación recibida por los pacientes del brazo BiRd.

Los pacientes del **brazo Rd** recibieron un tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Figura 2). La pauta y modo de administración de ambos fármacos era idéntica a la establecida para los pacientes del régimen BiRd.

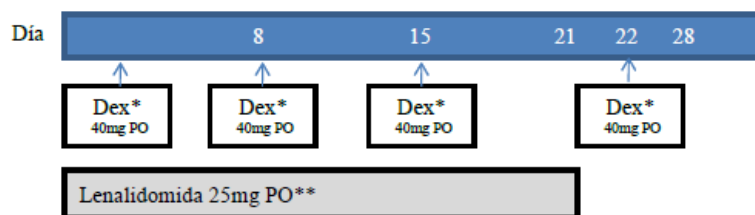


Figura 2. Representación de la medicación recibida por los pacientes del brazo Rd.

En pacientes con IR de ambos regímenes, la dosis de lenalidomida se ajustó al grado de IR. Del mismo modo, los pacientes mayores de 75 años fueron tratados con una dosis de dexametasona de 20mg independiente del tipo de régimen al que hubiesen sido asignados.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes para determinar la tasa de respuesta al tratamiento, toxicidad, y recoger información relativa a la SG, SLE, y SLP. También se tomaron muestras de orina y sangre cada 28 días (al inicio de cada ciclo) para determinar la presencia de proteínas monoclonales y la concentración cadenas ligeras libres en suero. La EMR y el estado

inmune del paciente se realizó bien por citometría de flujo o PCR de acuerdo con los procedimientos descrito en el Anexo X del protocolo. Del mismo modo, se calculó la intensidad de dosis relativa (IDR) para cada paciente según los criterios establecidos en el protocolo. La calidad de vida se evaluó mediante cuestionarios que incluían la Escala FACIT Fatigue. El análisis de toxicidad se basó en los acontecimientos adversos que fueron evaluados de acuerdo con la versión cuarta de la NCI CTCAE. En caso de que la toxicidad hubiera impedido la dosificación de una de las medicaciones del estudio, el régimen de tratamiento se continuó con el resto de las medicaciones asignadas. Los pacientes que no pudieron recibir todos los fármacos del brazo de tratamiento asignado se retiraron del estudio.

3.7. Métodos para el análisis estadístico

En este ensayo se previó incluir un total de 340 pacientes (285 en España y 55 en Estados Unidos) a lo largo de aproximadamente cuatro años y medio y teniendo en cuenta una tasa de abandono del 10%. Este número de pacientes se calculó usando como referencia los resultados de SLP del ensayo clínico FIRST, en el cual se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento Rd tenían una SLP de aproximadamente 25.5 meses. Para alcanzar una potencia estadística del 90% que permitiera detectar un incremento del 75% en la mediana de SLP (44.6 vs 25.5 meses) y una significancia bilateral de 0.05, el número total de pacientes necesarios era de 286.

El cálculo de la **variable principal**, es decir, **las distribuciones de SLP para cada brazo de tratamiento**, se llevó a cabo mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Los intervalos de confianza al noventa y cinco por ciento para las SLPs se calcularon utilizando fórmulas de Greenwood. La **comparación de SLPs** entre ambos brazos de tratamiento se realizó mediante una prueba de log-rank. Para dicha comparación se utilizó la población de **pacientes por intención de tratar (ITT)**, que incluía a todos los pacientes registrados que comenzaron el tratamiento en el ensayo clínico. Se realizó también un análisis secundario para comparar los pacientes “evaluables”, es decir, aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de elegibilidad, habían iniciado el tratamiento, y no fueron discontinuados prematuramente por incumplimiento o retirada del paciente.

El análisis de las **variables secundarias** incluía la comparación de las **TRGs** y las **tasas de respuestas completas**. Se calcularon los intervalos de confianza al noventa y cinco por ciento para la proporción de pacientes con respuesta objetiva en cada grupo a través de proporciones binomiales. La comparación de las TRGs de cada brazo de tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba exacta de Fisher. Para la evaluación de la **toxicidad** se identificaron los AEs y se estimó la frecuencia de pacientes que experimentaron cada uno de ellos.

En el análisis de la **seguridad de la administración del tratamiento** se han incluido todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

3.8. Análisis de resultados

3.8.1. Pacientes y tratamiento

Entre diciembre de 2015 y diciembre de 2018 se reclutaron un total de 286 pacientes con MM de recién diagnóstico, no elegibles para trasplante y sin haber recibido tratamiento previo. Estos pacientes fueron aleatoriamente asignados al régimen de tratamiento BiRd (143 pacientes) o al régimen de tratamiento Rd (143 pacientes).

A continuación, se presentan las características de los pacientes pertenecientes a la población ITT.

Característica	Grupo Rd (n=143)	Grupo BiRd (n=143)
Edad media (intervalo), años	75 (65-91)	76 (65-93)
Distribución de edad (intervalo), %		
<75 años	65 (45.5)	59 (41.3)
≥75 años	78 (54.5)	84 (58.7)
Sexo , n, %		
Masculino	71 (49.7)	64 (44.8)
Femenino	72 (50.3)	79 (55.2)
Estado funcional según escala ECOG , n (%)		
0	36 (25.9)	41 (29.3)
1	68 (48.9)	66 (47.1)
2	33 (23.7)	29 (20.7)
Estadío Cáncer según ISS , n, (%)		
I	36 (25.1)	33 (23.0)
II	53 (37.0)	59 (41.2)
III	54 (37.7)	51 (35.6)
Estadío Cáncer según R=ISS , n, (%)		
I	15 (12.8)	17 (14.4)
II	79 (67.5)	83 (70.3)
III	23 (19.6)	18 (15.2)
Tipo de Indicador , n, (%)		
IgG	74 (52.1)	84 (58.7)
IgA	47 (33)	37 (25.8)
Bence Jones	21 (14.7)	17 (11.8)
Anomalías citogenéticas , n/total, (%)		
Riesgo estándar	106/131 (80.9)	108/130 (83.1)
Alto riesgo	25/131 (19.1)	22/130 (16.9)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, cuya escala refleja el grado de incapacidad de los pacientes de 0 a 5, con valores crecientes correspondientes a un mayor grado de incapacidad de realizar sus funciones de la vida diaria; ISS: International Staging

System (ISS), escala que se utiliza para medir el estadio de la enfermedad y se obtiene a partir de la combinación de los niveles de séricos de $\beta 2$ -microglobulinas y albúmina. Los tres estadios se definen por: I ($\beta 2$ microglobulinas <3.5 mg/L y albúmina $=3.5$ g/dL), II (valores entre estadio I y estadio III), y III ($\beta 2$ -microglobulina $=5.5$ mg/L). A mayor estadio, más avanzada se encuentra la enfermedad. La escala R-ISS se obtiene a partir de la combinación de ISS, anomalías cromosómicas (CA, por sus siglas en inglés) detectadas por hibridación in situ fluorescente de la interfase después de purificar las células plasmáticas CD138 y niveles séricos de lactato dehidrogenasa (LDH). La escala R-ISS I incluye el estadio I de la escala ISS, no riesgo elevado de CA [del(17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16)], y niveles normales normal de LDH (valores menores del máximo establecido para valores normales); el estadio R-ISS III se define por un estadio ISS III con riesgo elevado de CA o niveles elevados de LDH; el estado R-ISS II incluye las restantes combinaciones posibles. El riesgo de anomalías citogenéticas se midieron en base a la hibridación in situ fluorescente de CD138 de muestras de médula ósea obtenidas en el momento de la diagnosis. Riesgo elevado se definió por la presencia de al menos una de las siguientes anomalías: del17p, t(4;14), or t(14;16).

De todos los pacientes reclutados, 135 (94%) del grupo BiRd y 140 (98%) del grupo Rd completaron al menos un ciclo del tratamiento programado. La duración media del tratamiento fue de 15 meses (intervalo de 0.2-44 meses) para el grupo BiRd, con un número medio de 10 ciclos (intervalo de 1-48 ciclos). Los correspondientes valores para el grupo Rd son de 15.9 meses (0.4-46 meses) y un número medio de 14 ciclos (intervalo de 1-47). A fecha de 7 de febrero de 2020, 108 pacientes (75.5%) del grupo BiRd y 82 pacientes (57.3%) del grupo Rd habían discontinuado su participación en el estudio, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa para cesar el tratamiento en ambos grupos.

3.8.2. Eficacia

De acuerdo con el análisis por ITT, a los 19 meses (intervalo de 0-54 meses) del inicio del tratamiento, un total de 132 pacientes fallecieron o mostraron progresión de la enfermedad. El porcentaje de pacientes vivos sin signos de progresión de la enfermedad a los 19 meses de seguimiento fue de 53.4% (con un intervalo de confianza [IC] al 95% de 44.5-62.2) y de 61.9% (95% IC, 53.5-70.3) en los grupos BiRd y Rd, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre las SLP medias de ambos grupos (Figura 3), con un cociente de riesgo (HR por sus siglas en inglés) de progresión de enfermedad o muerte de 1.293 (95% IC, 0.919–1.818, $p = 0.14$) para los pacientes del grupo BiRd en comparación con los del Rd.

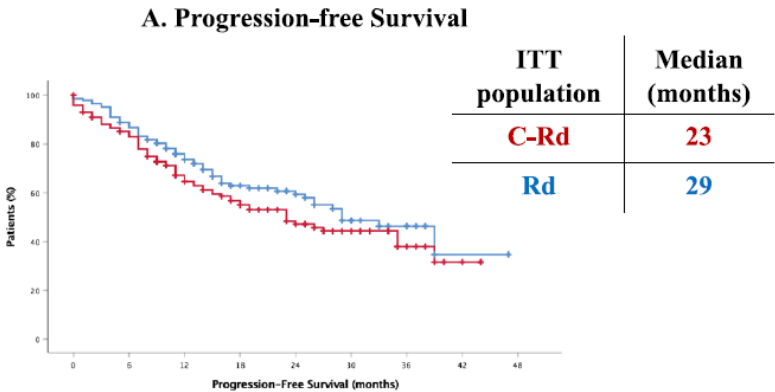


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en los pacientes de la población ITT.

El análisis de los pacientes por subgrupos de edad demostró que, en pacientes mayores o de 75 años de edad, la SLP media del grupo BiRd era inferior a la de los del grupo Rd (19 vs 28 meses, respectivamente; $p=0.05$). Sin embargo, esta tendencia desaparecía cuando se realizaba el análisis en pacientes menores de 75 años, siendo la SLP comparable para ambos brazos (NR vs 33 meses; $p=ns$) (Figura 4).

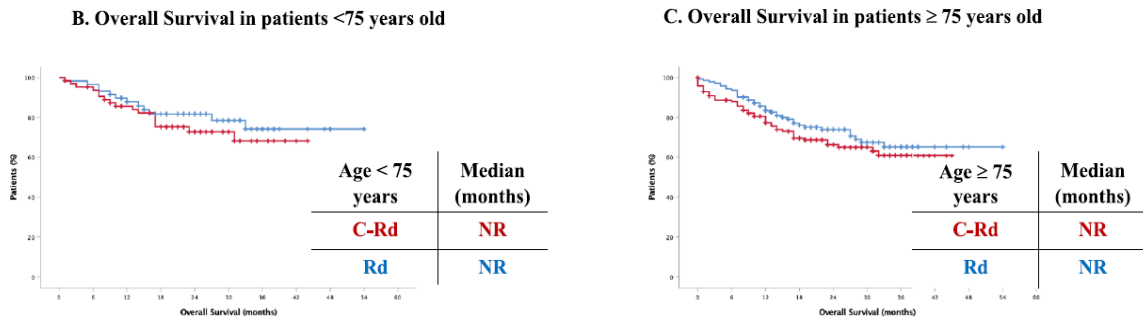


Figura 4. Análisis de la supervivencia libre de progresión en los pacientes <75 años y en pacientes ≥75 años.

El tiempo hasta progresión (THP) medio a los 39 meses de seguimiento en los pacientes incluidos en la ITT fue de 39 meses en ambos brazos ($p=0.962$). De entre los pacientes <75 años que habían sido asignados al grupo Rd, el THP medio fue de 39 meses, mientras que en los del grupo BiRd, éste no llegó a alcanzarse ($p=0.601$). Sin embargo, en los pacientes ≥75 años del grupo BiRd, el THP medio fue de 35 meses, y éste no llegó a alcanzarse en el grupo Rd ($p=0.559$).

El porcentaje de pacientes con remisión completa (RC) o mayor fue superior con el tratamiento BiRd que con el Rd (22.6% vs 14.4%, $p=0.048$). Entre los 29 pacientes que alcanzaron RC y en los que se evaluó el grado de enfermedad mínima residual (EMR), no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (4/15 [27%] pacientes en el BiRd grupo vs 5/14 [36%] pacientes en el grupo Rd, $p=ns$). Tampoco se detectaron diferencias significativas entre ambos brazos en el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta parcial muy buena (RPMB) o mejor: 52.9% en el grupo BiRd vs 46.1% en el grupo Rd.

La TRG dentro de la población ITT fue de 71.5% y de 76.4% pacientes dentro de los regímenes BiRd y Rd, respectivamente. En la siguiente tabla se exhiben la TRG y las distintas categorías de respuesta observadas en ambos grupos.

Categoría de respuesta	Tratamiento BiRd (n=143)	Tratamiento Rd (n=143)	P
TRG, n(%)	71.5%	76.4%	
≥ RC	33 (23%)	21 (14%)	0.048
RCe	31(22%)	18(12%)	0.029
RC	2 (1%)	3 (2%)	0.144
RPMB	77 (53%)	67 (46%)	0.500
RPB	44 (30%)	46 (32%)	0.449
RP	27 (19%)	44 (31%)	0.014
EE	27 (19%)	31 (21%)	0.330
Enfermedad progresiva	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0.750
No evaluable	0 (3%)	3 (2%)	0.124

TRG: tasa de respuesta global; RC: remisión completa; RCe: respuesta completa estricta; RPMB: respuesta parcial muy buena; RPB: respuesta parcial buena; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable. Los tipos de respuesta se evaluaron siguiendo las instrucciones del IMWG (Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma).

En ambos grupos el tiempo medio hasta la primera respuesta fue de 28 días, y el tiempo medio transcurrido hasta la RC en los pacientes que recibieron el tratamiento BiRd y Rd fue de 5.5 y 5.4 meses, respectivamente.

A los 19 meses de seguimiento después de haberse iniciado el tratamiento, 84 pacientes habían fallecido: 46 pacientes en el grupo BiRd y 38 pacientes en el grupo Rd, lo que equivale respectivamente a un 32.1% y 26.5% del total de pacientes de cada grupo. La supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de las dos cohortes hasta este momento (Figura 5).

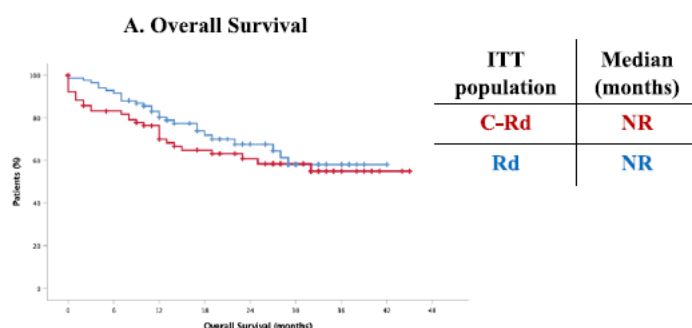


Figura 5. Análisis de la supervivencia libre de progresión en los pacientes <75 años y en pacientes ≥75 años.

3.8.3. Seguridad

A continuación, se presentan los datos sobre el perfil de seguridad en los pacientes asignados al régimen BiRd o Rd y en función de la edad. En la parte superior de la siguiente tabla se incluyen todos los acontecimientos adversos (AAs) de todas las graduaciones, mientras que en la parte inferior se muestran únicamente los AAs de grados tres y cuatro.

	Todos los pacientes			Pacientes ≤ 75 años			Pacientes > 75 años		
AA o SNPM, n, %	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	<i>P</i>	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	<i>P</i>	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	<i>P</i>
Hematológicos									
Neutropenia	34 (24)	51(36)	0.038	15(23)	14(24)	1	19 (24)	37 (44)	0.013
Anemia	26 (18)	28(20)	0.080	7 (14)	8 (14)	0.784	19 (24)	20 (24)	1
Trombocitopenia	21 (15)	22 (15)	1	9 (14)	7 (12)	0.794	12 (15)	15 (18)	0.833
No Hematológicos									
Astenia	40 (28)	44 (31)	0.697	17 (26)	12 (20)	0.526	23 (29)	32 (38)	0.319
Relacionado con Esteroides	58 (41)	40 (28)	0.034	28 (34)	17 (29)	0.134	30 (38)	23 (27)	0.180
Infecciones	78 (55)	76 (53)	0.906	32 (49)	28 (47)	0.859	46 (59)	48 (57)	0.874
Neumonía	11 (8)	19 (13)	0.176	6 (9)	7 (12)	0.771	5 (6)	6 (7)	0.748
Trombosis y Embolismo pulmonar	9 (6)	11 (8)	0.817	5 (8)	5 (8)	1	4 (5)	6 (7)	0.748
Diarrea	22 (15)	24 (17)	0.872	10 (15)	10 (17)	1	12 (15)	14 (17)	0.834
Segunda neoplasia invasiva primaria	4 (3)	1 (1)	0.371	1 (1)	0 (0)	1	3 (4)	1 (1)	0.353

AA: acontecimiento adverso; SNPM: segunda neoplasia maligna primaria.

Tabla 4	Todos los pacientes			Pacientes ≤ 75 años			Pacientes > 75 años		
AA o SNPM, n, %	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	P	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	P	BiRd (n=143)	Rd (n=143)	P
Hematológicos									
Neutropenia	17 (12)	28 (19)	0.104	6 (9)	7 (12)	0.771	11 (14)	21 (25)	0.114
Anemia	4 (3)	10 (7)	0.169	1 (2)	5 (8)	0.101	3 (4)	5 (6)	0.721
Trombocitopenia	7 (5)	4 (3)	0.541	2 (3)	1 (2)	1	5 (6)	3 (3)	0.483
No Hematológicos									
Astenia	16 (11)	4 (3)	0.009	5 (8)	1 (2)	0.211	11 (14)	3 (3)	0.024
Relacionado con Esteroides	22 (15)	9 (6)	0.021	7 (11)	5 (8)	0.766	15 (19)	5 (6)	0.006
Infecciones	43 (30)	36 (25)	0.428	17 (26)	15 (25)	1	26 (33)	21 (25)	0.299
Neumonía	10 (7)	14 (10)	0.523	6 (9)	6 (10)	1	4 (5)	8 (9)	0.373
Trombosis y Embolismo pulmonar	2 (1)	6 (14)	0.282	0 (0)	4 (7)	0.049	2 (2)	2 (2)	1
Diarrea	4 (3)	5 (3)	1	2 (3)	2 (3)	1	2 (2)	3 (3)	1
Segunda neoplasia invasiva primaria	4 (3)	1 (1)	0.371	1 (1)	0 (0)	1	3 (4)	1 (1)	0.353

AA: acontecimiento adverso; SNPM: segunda neoplasia maligna primaria.

Los AAs de grado tres y cuatro más frecuentes observados en todos los pacientes fueron la neutropenia (con frecuencias del 12% y 19% en el grupo BiRd y Rd, respectivamente, $p=ns$), astenia (11% vs 3%, $p=0.009$), y relacionadas con esteroides (15% vs 6%, $p=0.021$). Entre los AAs relacionados con esteroides se incluían casos de temblores, ansiedad, insomnio, nerviosismo, hiperglicemia, confusión, cataratas, erupciones cutáneas y afonía. La incidencia de infecciones de grado 3-4 fue similar entre ambos grupos, con un 30% de todos los pacientes del grupo BiRd y un 25% de todos los pacientes del grupo Rd desarrollando infecciones, $p=ns$.

Al analizar la toxicidad del tratamiento dividiendo las cohortes por edad, se observó que entre los pacientes ≤ 75 años de edad, los AAs de grado 3-4 eran igual de frecuentes en los dos brazos. Sin embargo, en pacientes >75 años, las tasas de astenia (14% vs 3%, $p=0.024$), AAs relacionados con esteroides (19% vs 5%, $p=0.006$) e infecciones (33% vs 25%, $p=ns$) eran superiores en el grupo BiRd en comparación con el grupo Rd.

Entre los pacientes del grupo BiRd, el 55.9% sufrió al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) mientras que entre los pacientes del grupo Rd, el porcentaje fue del 47.6%. El tipo de AAG registrado más frecuentemente en ambos grupos fueron las infecciones: el 24% de los pacientes del grupo BiRd y el 28% de los pacientes del grupo Rd manifestaron al menos una infección en el transcurso del estudio. En total, el 25% de los pacientes del grupo BiRd y el 19.5% de los pacientes del grupo Rd interrumpieron el tratamiento de manera prematura debido a AAs. En concreto en el caso de infecciones, un paciente de cada grupo se vio obligado a interrumpir prematuramente el tratamiento.

A lo largo de este estudio se registraron un total de 90 muertes, 50 en el grupo BiRd y 40 en el grupo Rd, con una tasa similar de muertes debidas a la progresión de la enfermedad: 14 pacientes en el grupo BiRd y 18 pacientes en el grupo Rd. De entre éstas, 36 muertes (25%) del grupo BiRd y 22 muertes (15%) del grupo Rd fueron debidas a AAGs. El AA que más frecuentemente resultó en la muerte del paciente fueron las infecciones, dando lugar al fallecimiento de 14/143 pacientes (10%) y 7/143 pacientes (5%) de los grupos BiRd y Rd, respectivamente.

De entre los pacientes de la cohorte BiRd, cuatro pacientes (3%) desarrollaron segundas neoplasias malignas primarias: tumores sólidos en cuatro pacientes y un cáncer hematológico. En la cohorte Rd, sólo un paciente (1%) desarrolló un tumor sólido.

La IDR media de la claritromicina fue del 80%. La IDR de la lenalidomida fue del 72.1% en los pacientes del grupo BiRd y del 83.3% en los pacientes del grupo Rd. En cuanto a la dexametasona, la IDR fue del 62.8% en el grupo BiRd y del 84.3% en el grupo Rd. El porcentaje de pacientes que se vieron obligados a modificar la dosis de lenalidomida fue del 54.5% en el grupo BiRd y 51% en el grupo Rd. En relación a la dexametasona, el porcentaje de pacientes que tuvieron que modificar su dosis fue del 49.6% en el grupo BiRd y 46.5% en el grupo Rd. Un paciente del régimen BiRd se vio obligado a discontinuar la toma de lenalidomida; 6 pacientes del régimen BiRd y 4 pacientes del régimen Rd cesaron la toma de dexametasona y un total de 16 pacientes discontinuaron la toma de claritromicina.

3.9. Conclusiones

Estudios retrospectivos y de fase II habían mostrado previamente que la que la administración de claritromicina en combinación con fármacos inmunomoduladores tales como la talidomida, pomalidomida o la lenalidomida en pacientes con MM recidivante o de nuevo diagnóstico constituía un tratamiento superior que aquellos a base únicamente de fármacos inmunomoduladores. No obstante, hasta el presente ensayo, no se había realizado ningún estudio de fase III donde se comparase la eficacia y seguridad de añadir claritromicina a fármacos inmunomoduladores en el tratamiento para pacientes de MM de recién diagnóstico y no elegibles para autotrasplante. Con ese objetivo, se decidió realizar el presente estudio de fase III y se hipotetizó que la adición de claritromicina a lenalidomida y dexametasona (régimen BiRd) resultaría en una SLP mayor que aquella de los pacientes tratados únicamente con lenalidomida y dexametasona (régimen Rd). En contraste con nuestra hipótesis y los resultados de estudios anteriores, nuestro estudio demostró que el régimen BiRd no resultaba en una SLP media mayor que la observada en pacientes tratados con el régimen Rd (23 meses en el grupo BiRd vs 29 meses en el grupo Rd), pese a que la RC del régimen BiRd fue superior a la del régimen Rd (22.6% vs 14.4%, $p=0.048$). En lo que respecta al perfil de seguridad, los AAs de grado 3-4 más frecuentemente observados fueron la neutropenia e infecciones, con incidencias similares en ambos brazos de tratamiento: 12% (BiRd) vs 19% (Rd) y 30% vs 25%, respectivamente.

Estos resultados podrían explicarse parcialmente debido a la edad de la cohorte de nuestro ensayo clínico: más de la mitad de los pacientes incluidos en este estudio tenían ≥ 75 años. Dentro de este subgrupo de pacientes, la SLP de aquellos que habían sido tratados con BiRd fue menor que la de los pacientes tratados con Rd (19 vs 28 meses, $p=0.05$). Sin embargo, el THP medio detectado en los pacientes BiRd mayores o de 75 años de edad fue similar al de los del grupo Rd, sugiriendo la existencia de un mayor número de muertes debidas al tratamiento. De hecho, el número de muertes no debidas a la progresión de la enfermedad entre pacientes de 75 años o mayores fue mayor en el grupo BiRd (26/50) que en el Rd (16/40). Esta tendencia puede explicarse debido al efecto estabilizador de la claritromicina en la vida media de los esteroides, ralentizando su desaparición del cuerpo humano y pudiendo ocasionar una sobreexposición de esteroides en estos pacientes.

En conclusión, serán necesarios más estudios dirigidos a adaptar la dosis de la claritromicina y los esteroides a la edad y el estado funcional del paciente para optimizar los beneficios de este tratamiento en pacientes con MM no elegibles para autotrasplante. Asimismo, los resultados

de nuestro estudio resaltan la importancia de realizar estudios de fase III para confirmar la validez de los resultados obtenidos en estudios de fase I/II.

Fdo.:

Dra. M^a Victoria Mateos Manteca

Coordinadora del ensayo

Anexo 1: Listado de centros participantes

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	PACIENTES INCLUIDOS
Complejo Hospitalario de Navarra	Dr. Jose María Arguiñano Pérez	9
Hospital Costa del Sol (Marbella)	Dra. Ricarda García Sánchez	6
Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)	Dra. Laura Rosiñol Dachs	10
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)	Dra. Marta Reinoso Segura	8
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	Dra. Marta Sonia González Pérez	3
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Dr. Albert Oriol Rocafiguera	18
Hospital Clínic de Barcelona	Dr. Joan Bladé Creixentí	28
Hospital de Cabueñes (Gijón)	Dra. María Esther González García	27
Hospital de León	Dr. Fernando Escalante Barrigón	17
Hospital G. Universitario Morales Meseguer (Murcia)	Dr. Felipe de Arriba de la Fuente	20
Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla)	Dra. María del Carmen Couto Caro	8
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)	Dr. Joaquin Martínez López	10
Hospital Universitario de Canarias	Dr. Miguel Teodoro Hernández García	31
Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)	Dr. Adrián Alegre Amor	9
Hospital Universitario de Salamanca	Dra. María Victoria Mateos Manteca	19
Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)	Dra. Paz Ribas García	14
Hospital General de Castellón	Dra. Adriana Gascón Buj	0
Hospital Universitario Politécnico La Fe (Valencia)	Dr. Isidro Jarque Ramos	6
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)	Dra. Esther Clavero Sánchez	13
Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona)	Dra. Mercedes Gironella Mesa	14
Hospital Gregorio Marañón	Dra. Cristina Encinas	2
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Dra. Anabel Teruel	1
Hospital Txagorritxu	Dr. Buenaventura Buendía Ureña	4
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Dr. Guillermo Martín Sánchez	3
Hospital del SAS de Jerez	Dr. Sebastián Garzón López	4
CHUAC	Dra. Ana María Vale López	2

Anexo 2: Acontecimientos Adversos Graves

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Complejo Hospitalario de Navarra	10_341-1	Rd	Neumonía nosocomial	27.08.2016	10.09.2016	Grado 3/Severo. Hospitalización prolongada	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	17-341-1	Rd	Bacteriemia y fallo renal	27.09.2016	26.10.2016	Grado 3/Severo. Hospitalización prolongada	Improbable	Suspensión temporal de la medicación
	26,341-2	BiRd	Fiebre, neutropenia y linfocitopenia	06.11.2016	17.11.16	Grado1/Hospitalización	Poco probable	Suspensión temporal de la medicación
	42,341-2	BiRd	Diarrea	15.01.2017	19.01.17	Grado3/Hospitalización	Probable	Suspensión temporal de la medicación
	46.AAG_341-1	Rd	Neumonía	27.01.2017	Inicial y Final	Grado4 /Muerte	Probable a dexametasona y lenalidomida	Medicación suspendida por diarrea previa
	190.AAG_341-6	BiRd	Moderado fallo renal agudo + hiperpotasemia + envenenamiento digital y colecistitis por ultrasonido	28.01.2018	27.02.18	Grado3/Hospitalización	Probable a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	191.AAG_341-8	BiRd	Muerte	31.01.2018	Inicial y Final	Grado 4 / Muerte	Probable a lenalidomida, dexametasona y claritromicina	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	212.AAG_341-2	BiRd	Fiebre por infección urinaria	03.03.2018	12.03.2018	Grado3/Hospitalización	Probable a Lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	223.AAG_341-6	BiRd	Fallo cardiaco congestivo descompensado	24.03.2018	08.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	241.AAG_341-6	BiRd	Amiloidosis	19.04.2018	Inicial y Final	Evento médico importante	No relacionado	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	324.AAG_341-2	BiRd	Carcinoma de células basales	6.9.2018	6.9.2018	Grado3 / Evento médico importante	Probable a lenalidomida	Dosis continua sin cambios

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
			Carcinoma de células basales	26.11.2018	Inicial y Final	Grado3 / Evento médico importante	Probable a lenalidomida	
	407. AAG_341-4	Rd	Síndrome febril secundario al tratamiento de estudio	21.03.2019	05.04.2019	Grado2/Hospitalización	Probable a Lenalidomida y Dexametasona	El paciente no vuelve a recibir la medicación del estudio (Lenalidomida,Dexametasona)
	509. AAG_341-4	Rd	Astenia	26.09.2019	Inicial y Final	Grado 3 / Evento médico importante	Probable a la medicación del estudio	Suspensión permanente de la medicación
	533.AAG_341-11	BiRd	Hipocalcemia	10.12.2019	16.12.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	574. AAG_341-11	BiRd	Fiebre	03.08.2020	17.08.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación desde 03/08/2020
	617. AAG_341-11	BiRd	adenocarcinoma de hígado	26.05.2021	ongoing	Grado 4/ amenaza de vida	proable a lenalidomida	Discontinua permanentemente del tratamiento por este AE
Hospital Costa del Sol	47.AGG_342-1	Rd	Shock Septico	09.12.2016	29.12.2016	Grado4 / Amenazante para la vida	No relacionado	Discontinuada permanentemente debido a AAG
	80.AAG_342-5	Rd	nauseas, vomito, bradicardia	24.05.2017	03.07.2017	Grado3/Hospitalización	Probable a Lenalidomida y posible a dexametasona	Suspensión permanente de Lenalidomida
	102.AAG_342-2	Rd	Trombosis venosa profunda	26.07.2017	01.08.2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	NA
	304.AAG_342-6	BiRd	Diverticulitis perforada	13.08.2018	22.08.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	619. AAG_342-6	BiRd	Dolor pélvico	25.05.2021	26.06.2021	Grado 2 - moderado/ Hospitalización	No relacionado	Completamente resuelto
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	29_343-1	Rd	Rotura de cadera izquierda	16.11.2017	13.01.2017	Grado 3/Severo. Hospitalización/Hospitalización prolongada	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	30_343-1	Rd	Sangrado gastrointestinal superior secundario a lesión gastrointestinal	16.11.2017	13.01.2018	Grado3 /Hospitalización	Probable a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
	74, AAG_343-1	Rd	Hospitalización prolongada debido a una cirugía programada	22.02.2017	20.03.2017	Grado3 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	143.AAG_3 43-5	Rd	Infección del tracto urinario	20.10.2017	25.10.2017	Grado 3/Hospitalización	Posible a lenalidomida, poco probable a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	180.AAG_3 43-2	Rd	Influenza A	07.01.2018	16.01.2018	Grado 3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida y Dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	196. AAG_343-2	Rd	Infarto isquémico agudo	30.01.2018	05.02.2018	Grado 3/Hospitalización	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	269.AAG_3 43-9	BiRd	Estado confusional	29.05.2018	05.06.2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	288. AAG_343-10	BiRd	Fallo cardíaco	04.07.2018	05.07.2018	Grado4/Amenaza de vida	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	294. AAG_343-9	BiRd	Neumonía	09.07.2018	Inicial y Final	Grado4/Muerte	No relacionado	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	312. AAG_343-1	Rd	Neumonía	23.08.2018	07.09.2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	NA
	399,AAG_3 43-12	BiRd	Empeoramiento de la función renal, hipopotasemia, hipocalcemia	06.03.2019	06.03.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	416.AAG_3 43-12	BiRd	Hipocalcemia severa	05.04.2019	10.04.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	422.AAG_3 43-6	BiRd	Diverticulitis aguda con perforación	08.04.2019	21.04.2019	Grado4/Amenaza de vida	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	456.AAG_3 43-2	Rd	Neumonía	16.06.2019	24.06.2019	Grado4/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	472.AAG_3 43-14	BiRd	Coma diabético	21.07.2019	23.07.2019	Grado 4/Hospitalización/Amenaza de vida	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
	480.AAG_3 43-8	Rd	Celulitis pie izquierdo y fallo cardíaco	06.08.2019	Inicial y Final	Grado 4/Muerte	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	498.AAG_3 43-8	Rd	Muerte debido a fallo cardíaco multiorgánico secundario por infección de celulitis.	19.08.2019	Inicial y Final	Grado 4/Muerte	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	548.AAG_3 43-2	Rd	Disnea	07.01.2020	30.01.2020	Grado 4/Hospitalización y amenaza de vida	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	550.AAG_3 43-12	BiRd	Neumonía e Influenza H1N1	16.01.2020	23.01.2020	Grado 2/Hospitalización y amenaza de vida	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	555.AAG_343-14	BiRd	Fractura cadera	03.02.2020	13.02.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	556.AAG_343-12	BiRd	Neumonía	24.02.2020	06.03.2020	Grado 4/Amenaza de vida	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	650.AAG_3 43-14	BiRd	Sepsis de origen pulmonar , con neumonia bilateral	10.02.2020	Ongoing	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
Hospital Universitario Virgen del Rocío	13-344-1	BiRd	infección urinaria	15.09.2016	26.09.2016	Grado 2/Moderate Hospitalización/Hospitalización prolongada	Posible a Lenalidomida, dexametasona y caritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	79.AAG_34 4-5	BiRd	Sepsis	21.06.2017	27.06.2017	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	84.AAG_34 4-3	Rd	Colecistitis litíásica aguda	01.07.2017	Inicial y Final	Grado3/Hospitalización	No relacionado	NA
	96-344-2	BiRd	Deterioro Renal	26.07.2017	22.08.2017	Grado 3/Severo. Hospitalización/Hospitalización prolongada	Posible a Claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	254.AAG_3 44-5	BiRd	Insuficiencia renal aguda	01.05.2018	08.05.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
			Fallo renal	08.05.2018	Final de la participación del paciente en el estudio	Grado 4/ Hospitalización/Incapacidad o discapacidad persistente o	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
						significativa/evento médico importante		
	495.AAG_344-6	BiRd	Toxicidad debida a claritromicina	09.07.2018	27.07.2018	Grado 3/Incapacidad o discapacidad persistente o significativa	Posible a Dexametasona y Claritromicina	Lenalidomida sin cambios, Dexametasona reducida y Claritromicina suspendida permanentemente
	656.AAG_344-8	Rd	Neumonía	15.03.2023	11.04.2023	Grado 2 / Moderado Hospitalización	No relacionado	Hospitalización Tratamiento antibiotico Dexametasona y Lenalidomida sin cambios
	543.AAG_344-1	BiRd	Reactivación de Hepatitis Viral (HBV)	30.12.2019	ongoing	Grado 3/severo	No relacionado	Dosis continua sin cambios
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	33_345-1	BiRd	Neumonía	21.11.2016	02.12.2016	Grado 3/ Hospitalización	No relacionado	Resuelto
	49, AAG_345-2	Rd	Neumonía	13.02.2017	13.02.2017	Grado 3/ Hospitalización	Posible a lenalidomida y dexametasona.	Suspensión temporal de la medicación
	54. AAG_345-2	Rd	Fallo renal agudo	13.02.2017	Inicial y Final	Grado 3/ Hospitalización	Probable a Lena y poco probable a Dexametasona	Suspensión permanente de la medicación
Hospital Germans Trias i Pujol	116_346-2	Rd	Neutropenia febril	08.09.17	13.09.17	Grado 2 / Moderado Hospitalización	Posible a Lenalidomida y Dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	157.AAG_346.3	BiRd	Edema pulmonar agudo	04.12.2017	20.12.2017	Grado 2 / Moderado Hospitalización	No relacionado	NA
	182. AAG_346.3	BiRd	Insuficiencia respiratoria	08.01.2018	22.01.2018	Grado 2 / Moderado Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	192.AAG_346-3	BiRd	Rash cutaneo	20.01.2018	10.02.2018	Grado 3/Evento médico importante	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	195. AAG_346.3	BiRd	Síncope	01.02.18	16.02.2018	Grado 2 / Moderado Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	213.AAG_346.7	BiRd	Infección respiratoria	05.03.2018	13.03.2018	Grado 2 / Moderado Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	217.AAG_346.4	Rd	Infección respiratoria	09.03.2018	Inicial y Final	Grado 4/Muerte	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	239.AAG_346.10	BiRd	Infección Respiratoria	16.02.2018	24.04.2018	Grado 2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	272.AAG_346-3	BiRd	Neutropenia febril	03.06.2018	05.06.2018	Grado 2/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	274.AAG_3 46-7	BiRd	Shock séptico	05.06.2018	21.06.2018	Grado4/Hospitalización	Probable a Lenalidomida y posible a dexametasona y claritromicina	Suspensión definitiva de Lenalidomida y temporal de Dexametasona y Claritromicina
	285.AAG_3 46-8	Rd	Embolismo pulmonar	24.06.2018	02.07.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Suspensión temporal de Lenalidomida y Dexametasona
	287.AAG_3 46-13	BiRd	Diarrea	04.07.2018	11.07.2018	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	332.AAG_3 46-19	Rd	Shock séptico	24.10.2018	Inicial y Final	Grado4/Muerte	No relacionado	NA
	347.AAG_3 46-5	Rd	Fiebre	10.12.17	06.01.2018	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	351.AAG_3 46-18	Rd	Isquemia intestinal	10.12.17	ongoing	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	382.AAG_3 46-18	Rd	Infección respiratoria debido a virus influenza A	06.02.2019	15.02.2019	Grado2/Moderado	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	434.AAG_3 46-5	Rd	Adenocarcinoma de colon	18.04.2019	ongoing	Grado 3/Evento médico inportante	Posible a lenalidomida y poco probable a dexametasona y claritromicina	NA
	496.AAG_3 46-15	BiRd	Infección respiratoria por Streptococcus pneumoniae	20.08.19	13.09.19	Grado 3/Hospitalización	No Relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	499.AAG_3 46-20	BiRd	Fallo cardíaco	14.08.2019	29.08.2019	Grado 3/Hospitalización	No Relacionado	Suspensión temporal de Claritromicina
	565. AAG_346-17	Rd	Compresión de la médula espinal	29.03.2020	ongoing	Grado 3/Hospitalización	No Relacionado	Discontinuación permanente desde 03/06/2020
	591. AAG_346-14	BiRd	Adenocarcinoma colon	07.06.2019	ongoing	Grado 3/Evento médico importante	Posible a lenalidomida, dexametasona y claritromicina	Medicación suspendida permanentemente debido a este evento adverso
	652.AAG_3 47-30	Rd	Sepsis de origen urinario por E.coli	16.04.2023	ongoing	Grado 3/Severo Hospitalización	No relacionado	Hospitalización Tratamiento antibiótico Medicación GEM-CLARIDEX retenido

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Clínic de Barcelona	653.AAG_3 47-05	BiRd	Sepsis por S.Aureus	03.05.2023	09.06.2023	Grado 3/ Severo Hospitalización	No relacionado	Hospitalización Tratamiento antibiótico Medicación GEM-CLARIDEX retenido
	654.AAG_3 47-29	Rd	Masa pancreática	16.05.2023	02.06.2023	Grado 3/ Severo Hospitalización	Posiblemente relacionado	Hospitalización Suspensión temporal tratamiento ensayo clínico.
Hospital de Cabueñes	233.AAG_3 48-2	BiRd	Infarto isquémico	19.05.2018	25.05.2017	Grado2/Hospitalización	Posible a Lenalidomida y dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	207.AAG_3 48-26	BiRd	Infección respiratoria y contusión en el hombro	15.01.2018	06.02.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	482.AAG_3 48-4	Rd	Neumonía lóbulo superior izquierdo	11.05.2017	03.06.2017	Grado3.Hospitalización	No relacionado	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	483.AAG_3 48-14	Rd	Disnea y fiebre	16.10.2017	16.10.2017	Grado3.Hospitalización	No relacionado	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	484.AAG_3 48-12	BiRd	Fallo cardiaco con Infección respiratoria	09.01.2018	09.01.2018	Grado3.Hospitalización	No relacionado	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	485.AAG_3 48-18	Rd	Toxicidad al tratamiento	02.11.2017	02.11.2017	Grado3.Hospitalización	Definitiva	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	487.AAG_3 48-22	BiRd	Neurotoxicidad	14.02.2018	04.04.2018	Grado3.Discapacidad y evento médico importante	Definitivo a Lenalidomida y Probable a Dexametasona y Claritromicina	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	524.AAG_3 48-28	BiRd	Neumonía	24.10.2019	20.11.2019	Grado 2.Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	642.AAG_3 48-9	Rd	Fractura por caída	06.09.2022	ongoing	Grado 3 . Severo - Hospitalización e importancia médica relevante	No está relacionado. Continúa sin cambios	No está relacionado. Continúa sin cambios
Hospital de León	77.AAG_34 9-1	BiRd	Infección respiratoria	13.05.2017	23.05.2017	Grado2.Hospitalización	No relacionado	Ninguna
	144.AAG_3 54-4	BiRd	Síndrome confusional	27.10.17	31.10.17	Grado2 .Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	145.AAG_3 49-14	BiRd	Shock Séptico	27.10.2017	Inicial y Final	Grado 5.Muerte	Probable a Lenalidomida y dexametasona	Discontinuado permanentemente debido a este AE

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital de León	149.AAG_3 49-16	BiRd	Hiperglucemia	19.11.17	27.11.17	Grado2 /Hospitalización	Probable a dexametasona y poco probable a claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	169.AAG_3 49-16	BiRd	Insuficiencia respiratoria	26.12.17	29.01.18	Grado3/Hospitalización y evento médico importante	Poco probable a Lenalidomida, Dexametasona y Claritromicina	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento. El paciente no recibe más la medicación del estudio.
	193.AAG_3 49-4	Rd	Neumonía	30.01.2018	22.03.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	209.AAG_3 49-3	Rd	Dislocación de la prótesis de cadera izquierda	15.02.2018	23.02.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	228.AAG_3 49-3	Rd	Dislocación de la prótesis de cadera izquierda	25.02.2018	28.02.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	244.AAG_3 49-21	BiRd	Sepsis de origen urinario	20.04.2018	28.04.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a lenalidomida, dexametasona y claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	275.AAG_3 49-17	BiRd	Pancreatitis aguda	04.06.2018	04.06.2018	Grado3/Amenaza de vida + Hospitalización + Evento médico importante	Poco probable (Claritromicina)	Suspensión temporal de la medicación
	276.AAG_3 49-23	Rd	Infección respiratoria	07.06.2018	19.06.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	370.AAG_3 49-23	Rd	Análítica compatible con insuficiencia cardíaca congestiva	20.01.2019	20.01.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	451.AAG_3 49-3	Rd	Bloqueo atrioventricular completo	29.05.2019	04.06.2019	Grado3/Hospitalización- Evento médico importante	No relacionado	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	500.AAG_3 49-28	Rd	Agitación psicomotriz	05.08.2019	07.08.2019	Grado3/ Evento médico importante	Probable a la medicación del estudio	Suspensión temporal de Lenalidomida y reducción de Dexametasona
	526.AAG_349-27	Rd	Hematuria	21.11.2019	09.01.2020	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital de León	557.AAG_349-3	Rd	Cuarto episodio de dislocación de la cadera izquierda	11.02.2020	27.02.2020	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Sin cambios
	559.AAG_349-8	Rd	COVID19 Positivo	01.04.2020	10.04.2020	Grado 3	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	560.AAG_349-25	Rd	COVID19 Positivo	17.04.2020	17.04.2020	Grado 3	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	562.AAG_349-25	Rd	Fractura de cadera	08.05.2020	08.05.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	El paciente ya no recibe la medicación de estudio
	564.AAG_349-1	BiRd	Colecistitis con cálculos biliares	09.05.2020	28.05.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	585.AAG_349-28	Rd	Disatría	02.10.2020	04.10.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Sin cambios
	629.AAG_349-3	BiRd	Muerte sin causa aparente	15.12.2021	15.12.2021	Muerte	No relacionado	la causa está por determinar.
Hospital G. Universitario Morales Meseguer	05_351-1	BiRd	Deterioro de condición general	02.08.2016	Completamente resuelto 05.08.16	Grado 3/Severo. Hospitalización/Hospitalización prolongada	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	55.AAG_351-4	Rd	Infección del tracto Urinario	26.02.2017	09.03.2017	Grado 3	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	60.AAG_351-3	BiRd	Fallo renal agudo	31.03.2017	10.04.2017	Grado3 /Hospitalización	Discontinuada permanentemente debido a AAG	Completamente resuelto
	83.AAG_351-2	BiRd	Fiebre no neutropénica. Neumonía con foco en lóbulo medio	03.07.2017	03.07.2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de Claritromicina
	111.AAG_351-5	BiRd	Lesión cerebral traumática	04.09.2017	13.09.17	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de Claritromicina
	150.AAG_351-5	BiRd	Fallo Respiratorio Agudo	26.11.2017	19.12.2017	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	170.AAG_351-6	Rd	Hipotensión	28.12.2017	ongoing	Grado 2/Hospitalización	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital G. Universitario Morales Meseguer	211.AAG_3 51-15	BiRd	Disfagia	01.03.2018	16.03.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	220.AAG_3 51-14	BiRd	Síndrome agudo coronario con elevación del segmento ST: infarto menor	10.03.2018	15.03.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Sin cambios
	227.AAG_3 51-15	BiRd	Neumonía	31.03.2018	19.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	NA
	236.AAG_3 51-14	BiRd	Neumonía	12.04.2018	24.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	237.AAG_3 51-14	BiRd	Fracturas por compresión vertebral	12.04.2018	24.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	255.AAG_3 51-16	BiRd	Deterioro de la función renal	02.05.2018	09.05.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a lenalidomida, poco probable a dexametasona y claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	258.AAG_3 51-16	BiRd	Deterioro de la función renal	15.05.2018	18.05.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	262.AAG_3 51-6	Rd	Neutropenia febril, probable foco urinario	19.05.2018	25.05.2018	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida y dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	263.AAG_3 51-16	BiRd	Diarrea	22.05.2018	ongoing	Grado3/Hospitalización	Posible a lenalidomida. No relacionado a dexametasona ni claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	279.AAG_3 51-17	BiRd	Fiebre neutropénica. Probable foco urinario	16.06.2018	16.06.2018	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	298.AAG_3 51-6	Rd	Fiebre sin foco	30.07.2018	10.08.2018	Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	299.AAG_3 51-13	Rd	Diarrea	07.08.2018	13.08.2018	Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	01.AAG_35 1-6	Rd	Fiebre nosocomial sin foco	13.08.2018	17.08.2018	Grado3 / Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital G. Universitari o Morales Meseguer	311.AAG_3 51-18	Rd	Sepsis de origen respiratorio. Pneumonia	24.08.2018	31.08.2018	Grado3 / Hospitalización	Posible a Lenalidomida y Dexamasona	Suspensión temporal de la medicación
	321.AAG_3 51-21	BiRd	Fiebre	03.10.2018	17.10.2018	Grado3 / Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	330.AAG_3 51-22	Rd	Neumonía en lado derecho y lobulos pulmonares medios e inferiores	29.10.2018	09.11.2018	Grado3/Hospitalización	Improbable a la medicación de estudio	Suspensión temporal de la medicación
	336.AAG_3 51-10	Rd	Angina de pecho hemodinámica secundaria a fibrilacion auricular con respuesta ventricular rápida	17.11.2018	20.11.2018	Grado3/Hospitalización	Improbable a la medicación de estudio	Suspensión temporal de la medicación
	337.AAG_3 51-21	BiRd	Exantema generalizado y empeoramiento en estado general	20.11.2018	07.12.2018	Grado3/Hospitalización	Probable a Lena y Clari.	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	339.AAG_3 51-1	Rd	Ataque isquémico transitorio	20.11.2018	23.11.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida.	NA
	349.AAG_3 51-10	Rd	Neumonia LII	08.12.2018	14.12.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	NA
	350.AAG_3 51-5	BiRd	Insuficiencia renal aguda probablemente farmacológica	10.12.2018	22.12.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	357.AAG_3 51-13	Rd	Proctalgia	18.12.2018	19.12.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	373.AAG_3 51-5	BiRd	Exacerbación de la insuficiencia renal crónica de causa mixta	25.01.2019	29.01.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenamidomida y poco probable a Claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	379.AAG_3 51-16	BiRd	Angina inestable	22.05.2018	01.06.2018	Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	381.AAG_3 51-5	BiRd	Infección respiratoria	27.01.2019	06.02.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital G. Universitario Morales Meseguer	386.AAG_3 51-1	BiRd	Influenza A	15.02.2019	15.02.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	415.AAG_3 51-19	BiRd	Choque séptico respiratorio	03.04.2019	4.04.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	432.AAG_3 51-7	Rd	Neumonía	30.04.2019	06.05.2019	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	506.AAG_3 51-6	Rd	Neutropenia febril	10.09.2019	10.09.2019	Grado 3/Hospitalización	Posible	Suspensión temporal de la medicación
	517. AAG_351-2	BiRd	Herida complicada con exposicion del tendon en pie izquierdo	08.09.2019	08.09.2019	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	527. AAG_351-4	Rd	Bronquitis Aguda	02.12.2019	12.12.2019	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	569. AAG_351-9	Rd	Síndrome confusional multifactorial, probablemente debido a infección urinaria	04.07.2020	14.07.2020	Grado 4 - amenaza de vida /Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	576.AAG_3 51-4	Rd	SARS-COV-2 Positivo	08.09.2020	17.09.2020	Grado 2/Evento médico importante	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	581. AAG_351-6	Rd	Neumonía del lóbulo inferior izquierdo	09.10.2020	19.10.2020	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
Hospital Universitario Virgen de Valme	620. AAG_351-4	Rd	Parálisis del nervio craneal VI	14.07.2021	22.07.2021	Grado 3 - Severo/ Hospitalización	No relacionado	Discontinúa permanentemente debido a este Acontecimiento Adverso
	85.AAG_35 2-4	BiRd	Síndrome hiperosmolar	04.07.2017	Inicial y Final	Grado 4/Amenaza de vida Hospitalización/Hospitalización prolongada/Muerte	Definitivo a Lenalidomida y Probable a Dexametasona	Suspensión temporal de Lenalidomida y Dexametasona
	126.AAG_3 52-2	Rd	Lesión renal aguda	27.09.2017	08.10.2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	NA
	140.AAG_3 52-2	Rd	Sospecha de infección fúngica invasiva	04.10.2017	15.10.2017	Grado4/Muerte	No relacionado	NA

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario Virgen de Valme	152.AAG_3 52-6	Rd	Infección Respiratoria	29-11-2017	12-12-20107	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	153.AAG_3 52	Rd	Vómitos	26-11-2017	15-12-20107	Grado 4/amenaza de vida	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	162.AAG_3 52-6	Rd	Flu	18-12-2017	24-12-2017	Grado 2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	172.AAG_3 52-5	Rd	Flu	24-12-2017	29-12-2017	Grado 4/Hospitalización +Muerte	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	174.AAG_3 52-6	Rd	Bacteremia debido a S. hominis	01-01-2018	08-01-2018	Grado 2/Hospitalización	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	177.AAG_3 52-6	Rd	Reacción Transfusión	28-11-2017	28-11-2017	Grado 2/Acontecimiento médico importante	No relacionado	La dosis continua sin cambios
	322.AAG_3 52-10	BiRd	Presíncope	8-10-2018	15-10-2018	Grado2 / Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	518. AAG_352-10	BiRd	Muerte	11.09.2019	Inicial y Final	Grado 4/ Muerte	No relacionado	NA
Hospital Universitario o 12 de Octubre	07_353-3	Rd	Tromboembolism o pulmonar	07-08-16	05-09-16 resuelto con secuelas	Grado 3/Severo. Hospitalización/Hospitalización prolongada	Probable a lenalidomida e improbable a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	99_353-7	BiRd	Descompensación Glicémica	25-07-17	27-07-17	Grado 4/Amenaza de vida. Hospitalización/Hospitalización prolongada	Probable	Suspensión temporal dedexametasona
	108.AAG_3 53-8	Rd	Shock cardiogénico y rash	29-08-17	08-09-17	Grado 3/Hospitalización	Probable a Lenalidomida	Continua sin cambios
	110.AAG_3 53-7	Rd	Edema pulmonar agudo	01-09-17	08-09-17	Grado3/Hospitalización y amenaza de vida	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	135_353-8	Rd	Insuficiencia cardiaca descompensada	13.10.2017	13.10.2017	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Continua sin cambios
	142.AAG_3 53-8	Rd	Estreñimiento	24.10.2017	24.10.2017	Grado 2/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Continua sin cambios
	156.AAG_3 53-8	Rd	Estreñimiento	04.12.2017	04.12.2017	Grado 2/Hospitalización	Definitivo a Lenalidomida	Continua sin cambios

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario 12 de Octubre	283.AAG_3 53-10	BiRd	Epistaxis	15-06-2018	17-06-2018	Grado1/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de Claritromicina
	345.AAG_3 53-9	Rd	Enfermedad progresiva	29-11-2018	09-12-2018	Grado4/Hospitalización	No relacionado	Discontinua permanentemente debido a este acontecimiento
	433.AAG_3 53-19	BiRd	Insuficiencia cardiaca descompensada	02/05/2019	10/05/2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	452.AAG_3 53-14	Rd	Estenosis aórtica sintomática severa	05/06/2019	11/06/2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Discontinuado permanentemente debido a este AE
	515.AAG_3 53-19	BiRd	Insuficiencia aórtica degenerativa	05/06/2019	11/06/2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Discontinuado permanentemente debido a este AE
	540.AAG_3 53-19	BiRd	Dolor pleurítico costal izquierdo	06/12/2019	13/12/2019	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	545.AAG_3 53-19	BiRd	Infección respiratoria	08.01.2020	08.01.2020	Grado 2/ Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	572. AAG_353-10	BiRd	Cáncer de piel de células escamosas	27/06/2019	27/06/2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	NA
Hospital Universitario de Canarias	645_AAG_354-10	BiRd	Infección respiratoria	03.11.2022	03.11.2022	Grado 3/ Severo Hospitalización	Posible relación con lenalidomida.	Medicación GEM-CLARIDEX retenida
Hospital Universitario de la Princesa	25.355-1	BiRd	Infección Respiratoria	27-10-2016	24/11/2016	Grado 2/ Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	65.AAG_35 5-6	Rd	EPOC	24/04/2017	26/04/2017	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Ninguna
	94.355-5	BiRd	Hepatotoxicidad	11/07/2017	01/09/2017	Grado 3/ Evento médico importante	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	122.AAG_3 55-4	Rd	Rectorragia	10-09-2017	14-09-2017	Grado2/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Suspensión temporal de lenalidomida.
	181.355-6	Rd	neumonía	14-12-2017	19-12-2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	203. AAG_355-7	Rd	infección respiratoria	17/02/2018	08/03/2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario de la Princesa	610.AAG_355-7	Rd	Fallo cardiaco	16/02/2021	08/03/2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	315.AAG_355-1	BiRd	Fractura de fémur	30/08/2018	05/09/2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión
	354.AAG_355-6	Rd	EPOC	30/08/2018	05/09/2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	355.AAG_355-6	Rd	Fractura de cadera	09.04.2021	09.04.2021	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	403.AAG_355-11	Rd	Efusión pleural derecha	12.03.2019	12.03.2019	Grado3/Hospitalización	Improbable	Suspensión temporal de la medicación
	622.AAG_355-6	Rd	Hernia inguinal	19.08.2021	19.08.2021	Grado 2 - moderado/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
				26.10.2021	26.10.2021	Grado 2 - moderado/Hospitalización	No relacionado	Suspensión permanente de la medicación
	627.AAG_355-9	BiRd	Neoplasia de colon	26.10.2021	26.10.2021	Grado 3 - severo/Acontecimiento médico relevante	No relacionado	Discontinúa permanentemente debido a este Acontecimiento Adverso
Hospital Universitario de Salamanca	19-356-2	Rd	Sepsis	29-09-2016	29-09-2016	Grado 3/Severo. Hospitalización/Hospitalización prolongada	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	64.AAG_356-6	BiRd	Tromboembolismo pulmonar	21.04.2017	21.04.2017	Grado 3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida y claritromicina	Suspensión temporal de Dexametasona. Lenalidomida y Claritromicina continúan sin cambios
	66.AAG_356_2	Rd	Sepsis de foco respiratorio y urinario	25.04.2017	25.04.2017	Grado 4/Amenaza de vida Hospitalización/Hospitalización prolongada	Posible a dexametasona. No relacionado Lenalidomida	Discontinuación permanente de lenalidomida dexametasona por AA
	98.AAG_356-6	BiRd	Deterioro estado general	28.07.2017	28.07.2017	Grado2 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	105.AAG_356-06	BiRd	Deterioro estado general	25.08.2017	25.08.2017	Grado2 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	107.AAG_356-10	Rd	Shock séptico o foco abdominal	28.08.2017	28.08.2017	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	138.AAG_356-03	Rd	Sangrado gastrointestinal	13.10.2017	13.10.2017	Grado2 /Hospitalización	Poco probable a Dexametasona	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario de Salamanca	201.AAG_356-15	Rd	Insuficiencia renal aguda	12.02.2018	12.02.2018	Grado 3/Hospitalización	Posible a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	219.AAG_356-3	Rd	Neutropenia febril	20.03.2018	20.03.2018	Grado2 /Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	235.AAG_356-14	BiRd	Sepsis	13.04.2018	13.04.2018	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	260.AAG_356-15	Rd	Ictus cerebral	21.05.2018	21.05.2018	Grado 3/Hospitalización	Posible a lenalidomida. No relacionado a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	265.AAG_356-14	BiRd	Estado epiléptico	28.05.2018	28.05.2018	Grado2 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	291.AAG_356-14	BiRd	Dolor abdominal	10.07.2018	10.07.2018	Grado2 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	303.AAG_356-11	Rd	Sepsis	17.08.2018	17.08.2018	Grado 3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	561.AAG_356-19	Rd	Síndrome febril sin foco	04.05.2020	04.05.2020	Grado 3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	649.AAG_356-11	Rd	Infección respiratoria (vías altas)	08.02.2023	08.02.2023	Grado 3/ Severo Hospitalización	Posiblemente relacionada con lenalidomida y dexametasona	Hospitalización Tratamiento con antibiótico. Medicación GEM-CLARIDEX retenida.
Hospital Universitario Dr. Peset	02_357-1	BiRd	Gastroenteritis	27.06.2016	Muerte	Grado 4/Amenaza de vida /Hospitalización prolongada	Posible a lenalidomida y probable a claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
	61.AAG_357-6	Rd	Respiratory infeccion	05.04.2017	05.04.2017	Grado 3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	62.AAG_357-3	BiRd	Malestar general	19.04.2017	19.04.2017	Grado2 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la claritromicina
	82.AAG_357-03	BiRd	Síndrome febril con probable foco respiratorio	03.07.2017	03.07.2017	Grado1 /Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	87.AAG_357-5	BiRd	Infección Respiratoria	10.07.2017	10.07.2017	Grado1 /Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	100.AAG_357-6	Rd	SCASEST	07.08.2017	07.08.2017	Grado 3/Hospitalización	Posible a lenalidomida y dexametasona.	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
			Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación ST					
Hospital Universitario Dr. Peset	103.AAG_3 57-3	BiRd	Síndrome confusional	16.08.2017	16.08.2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	127.AAG_3 57-5	BiRd	Lesiones hepáticas	29.09.2017	29.09.2017	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	171.AAG_3 57-9	Rd	herida quirúrgica dehisciente	02.01.2018	02.01.2018	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	197. AAG_357-2	BiRd	Muerte por parada cardiorrespiratoria	06.02.2018	Muerte	Grado 4 / Muerte	Poco probable	NA
	214.AAG_3 57-9	Rd	Fallo renal agudo	08.03.2018	08.03.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	226.AAG_3 57-11	Rd	Neumonía	05.04.2018	05.04.2018	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	243.AAG_3 57-9	Rd	Abceso cerebral	20.04.2018	20.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	361.AAG_3 57-14	Rd	Infarto agudo de miocardio	02.01.2019	Muerte	Grado 4 / Muerte	Posible a Lenalidomida	Suspensión permanente
	376.AAG_3 57-15	Rd	Neutropenia febril	04.02.2019	04.02.2019	Grado4/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	383.AAG_3 57-13	Rd	neumonía	11.02.2019	11.02.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	431.AAG_3 57-6	Rd	Ictus	30.04.2019	30.04.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la lenalidomida
	449. AAG_357-5	BiRd	Metástasis hepática de primera neoplasia de colon	03.06.2019	Muerte	Grado 4 / Muerte	No relacionado	Discontinuado permanentemente debido a este AE
	469.AAG_3 57-16	BiRd	Gastroenteritis aguda	17.07.2019	17.07.2019	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	508.AAG_3 57-16	BiRd	Neumonía atípica	25.09.2019	25.09.2019	Grado2/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la lenalidomida
	537.AAG_3 57-6	Rd	Leucemia aguda	20.12.2019	20.12.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	El paciente se encuentra fuera del estudio

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario Dr. Peset	554.AAG_357-15	Rd	Neutropenia febril	07.02.2020	07.02.2020	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	599.AAG_357-10	BiRd	Neumonía-COVID19	11.02.2021	11.02.2021	Grado2/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
Hospital Universitario Politécnico La Fe	81.AAG_358-0	BiRd	Riesgo de niveles inestables de glucosa	27.06.2017	27.06.2017	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	234.AAG_358-4	BiRd	Mal estado clínico	13.04.2018	13.04.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	270.AAG_358-05	BiRd	Dolor incapacitante	04.06.2018	04.06.2018	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	364.AAG_358-6	Rd	Infección respiratoria de vía baja	07.01.2019	07.01.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Dosis continua sin cambios
	454.AAG_358-7	BiRd	Fallo renal agudo	13.06.2019	13.06.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	505.AAG_358-7	BiRd	Bronquitis Aguda	04.09.2019	04.09.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión permanente de la lenalidomida
	519.AAG_358-7	BiRd	Diverticulitis aguda	25.10.2019	25.10.2019	Grado 4/Amenaza de vida	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	534.AAG_358-7	BiRd	Infección pulmonar	11.12.2019	11.12.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
Hospital Virgen de las Nieves	01_359-2	BiRd	Pancreatitis aguda	05.06.2016	05.06.2016	Grado3/Severo	Posible a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	48, AAG_359-5	BiRd	Respiratory infeccion, left lower limb celulitis	09.02.2017	09.02.2017	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida	Suspensión permanente de la lenalidomida
	123.AAG_359-7	BiRd	Fallo renal y cardiaco- Sepsis	25.09.2017	25.09.2017	Grado3/Severo	Posible a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	175.AAG_359-7	BiRd	Infección Virus Influenza A secundaria a trombocitopenia	04.01.2018	04.01.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Dosis continua sin cambios
	183.AAG_359-1	BiRd	neumonia	16.01.2018	16.01.2018	Grado3/Severo	Posible a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Virgen de las Nieves	205.AAG_3 59-7	BiRd	Tumor cerebral sintomático	22.02.2018	22.02.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	257.AAG_3 59-9	BiRd	Fallo renal (con hipercalcemia) secundaria	10.05.2018	10.05.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona, claritromicina y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	316.AAG_3 59-9	BiRd	Fractura cadera derecha	10.09.2018	10.09.2018	Grado4/Hospitalización	Posible a dexametasona	Suspensión temporal de la medicación
	325.AAG_3 59-11	Rd	neumonía	22.10.2018	22.10.2018	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	362.AAG_3 59-1	BiRd	Absceso perianal	03.01.2019	03.01.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Dosis continua sin cambios
	395.AAG_3 59-9	BiRd	Sepsis	04.03.2019	04.03.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a lenalidomida	Suspensión permanente de lenalidomida y claritromicina
	414.AAG_3 59-4	Rd	Intervención quirúrgica hernia	08.04.2019	08.04.2019	NA	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	470.AAG_3 59-13	Rd	Sepsis de probable origen urinario	22.07.2019	22.07.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	532.AAG_3 59-12	Rd	Taquicardia ventricular tipo torsade de pointes	11.12.2019	11.12.2019	Grado3/Hospitalización	Poco probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	573. AAG_359-4	Rd	Segunda neoplasia (Adenocarcinoma de colón)	28.07.2020	28.07.2020	Grado 4/Evento médico importante	Posible a dexametasona y lenalidomida	Discontinua permanentemente debido a este AA
	584.AAG_3 59-13	Rd	Absceso perianal	03.11.2020	03.11.2020	Grado3/Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Completamente resuelto
	600.AAG_3 59-8	Rd	Alteración del lenguaje	11.02.2021	11.02.2021	Grado 4 - Amenaza de vida /Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Medicación continua sin cambios
	624. AAG_359-8	Rd	Sepsis de probable origen urinario	14.09.2021	14.09.2021	Grado 4 - Amenaza de vida /Hospitalización	Posible a dexametasona y lenalidomida	Completamente resuelto
Hospital Universitario Vall d'Hebrón	623. AAG_360-12	BiRd	reactivación de Herpes Zoster	25.08.2021	25.08.2021	Grado 3 / Severo	No relacionado	Dosis continua sin cambios

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario Vall d'Hebrón	641.AAG_360-12		Diarrea G4	30.08.2022	30.08.2022	Grado 4/Amanaza la vida - Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
Hospital Gregorio Marañón	549.AAG_731-2	BiRd	Obstrucción intestinal suboclusiva	20.01.2020	20.01.2020	Grado3/Hospitalización	Poco probable a lenalidomida y claritromicina	Suspensión temporal de la medicación
Hospital Clínico Universitario de Valencia	430.AAG_732-1	Rd	Diarrea	30.04.2019	30.04.2019	Grado3/Hospitalización	Poco probable a lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	606.AAG_732-1	Rd	Foco dental séptico	22.03.2021	22.03.2021	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	616.AAG_732-1	Rd	Histoplasmosis sistémica	23.04.2021	23.04.2021	Grado3/Hospitalización		Suspensión temporal de la medicación
Hospital Txagorritxu	367.AAG_735-3	Rd	Gripe A	16.01.2019	16.01.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	390.AAG_735-1	Rd	Neumonía	19.02.2019	19.02.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Dosis continua sin cambios
	463.AAG_735-3	Rd	Fever/ Arthralgia	10.07.209	10.07.209	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	525.AAG_735-1	Rd	Neumonía Respiratoria	26.11.2019	26.11.2019	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	546.AAG_735-1	Rd	neumonía y fallo renal	08.01.2020	08.01.2020	Grado3/Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	558.AAG_735-3	Rd	Fiebre	04.03.2020	04.03.2020	Grado3	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
	598.AAG_735-2	BiRd	Neumonía bilateral por COVID-19	11.02.2021	11.02.2021	Grado 4 - amenaza de vida /Hospitalización	No relacionado	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	377.AAG_736-03	BiRd	Fallo renal	04.02.2019	04.02.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a Lenalidomida	Suspensión temporal de la medicación
	404.AAG_736-1	Rd	Celulitis facial secundaria a foliculitis de la barba	15.03.2019	15.03.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenamidomida y dexametasona	Dosis continua sin cambios
	467.AAG_736-1	Rd	Fractura del cóndilo femoral externo izquierdo	16.07.2019	16.07.2019	Grado 3/Hospitalización- Discapacidad o incapacidad persistente o significativa	No relacionado	Dosis continua sin cambios

CENTRO	CÓDIGO SAE	RAMA TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	FECHA FIN SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO	ACCIÓN TOMADA
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	481.AAG_736-3	BiRd	Disfagia	12.08.2019	12.08.2019	Grado3/Hospitalización	Posible a Lenalidomida y no relacionado a dexametasona y claritromicina	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	502.AAG_736-1	Rd	Infección Respiratoria	26.08.2019	26.08.2019	Grado 2 / Hospitalización	No relacionado	Suspensión temporal de la medicación
Hospital del SAS de Jerez	344.AAG_738-2	Rd	Fiebre	29.11.2018	29.11.2018	Grado3/Hospitalización	Poco probable a la medicación. Asociado con infección	Suspensión temporal de la medicación
CHUAC	368.AAG_739-1	BiRd	Sobreinfección respiratoria	17.01.2019	17.01.2019	Grado3/Hospitalización	Poco probable	Suspensión temporal de la medicación. Dosis de claritromicina continúa sin cambios
	410.AAG_739-1	BiRd	Temblores	27.03.2019	27.03.2019	Grado 3/discapacidad o incapacidad persistente o significativa	Improbable a la medicación del estudio	Reducción de dexametasona y suspensión temporal de claritromicina
	425.AAG_739-1	BiRd	Embolismo pulmonar	23.04.2019	23.04.2019	Grado3/Hospitalización	Probable a lenalidomida, poco probable a dexametasona y no relacionado a claritromicina.	Reducción de dexametasona y Suspensión temporal de claritromicina
	478.AAG_739-1	BiRd	Progresión del mieloma	01.08.2019	Muerte	Muerte	NA	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso
	479.AAG_739-1	BiRd	Muerte	01.08.2019	Muerte	Muerte	NA	Discontinúa permanente debido a este acontecimiento adverso

Anexo 3: Desviaciones mayores

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Universitario de Salamanca	1	29.03.2017	<p><u>Paciente 356-2:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se tiene información del peso y talla en el apartado de exploración basal. - No se han realizado las analíticas correspondientes a los días 8, 15 y 22 del C1. - Calidad de vida C4. - No se tiene información de la evaluación de la respuesta del C2. Además no se tienen los valores de las cadenas ligeras en la evaluación de la respuesta del C1, de la inmunofijación en orina para los ciclos 2, 3, 4 y 5, ni de la inmunofijación en suero para este último ciclo. <p>La monitora recuerda que estas pruebas son fundamentales para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, el SC comenta que en el caso de la evaluación de la respuesta C2, el paciente 356-2 no llevó la orina 24h. Además realizar la inmunofijación en orina no es procedimiento habitual del laboratorio.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	2	29.03.2017	<p><u>Paciente 356-3:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fechas de diagnóstico de las enfermedades relevantes del historial médico del paciente. - No se tienen los valores de la inmunofijación en orina para los ciclos 1, 2 y 3. Ni de las cadenas ligeras en la evaluación de la respuesta de los ciclos 2 y 3. <p>La monitora recuerda que estas pruebas son fundamentales para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, el SC comenta que la inmunofijación en orina no es procedimiento habitual del laboratorio.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	3	29.03.2017	<p><u>Paciente 356-5:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fechas de diagnóstico de las enfermedades relevantes del historial médico del paciente. - No se tienen los valores de la inmunofijación en orina para el ciclo 1 de tratamiento. <p>La monitora recuerda que estas pruebas son fundamentales para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, el SC comenta que la inmunofijación en orina no es procedimiento habitual del laboratorio.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	4	04.10.2017	<p><u>Paciente 356-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p>Ciclos 6 y 8 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina.</p> <p>Ciclos 7 y 9 – Evaluación de la respuesta: No se determina ni la Inmunofijación en orina ni las cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	5	04.10.2017	<p><u>Paciente 356-9:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p>Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección</p> <p>Ciclo 2 – Evaluación de la respuesta – No se determina el CM en orina.</p>

Hospital Universitario de Salamanca	6	10.05.2018	<p><u>Paciente 356-2:</u> Para este paciente no se determinan la siguiente prueba requerida por protocolo: - No se tiene el valor de la Inmunofijación en orina para el ciclo 7. La monitora recuerda que estas pruebas son fundamentales para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, el SC comenta que la inmunofijación en orina no es procedimiento habitual del laboratorio.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	7	10.05.2018	<p><u>Paciente 356-3:</u>Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo:- Valores de la inmunofijación en orina para los ciclos 4, 5 y 10-17.- Cadenas ligeras en la evaluación de la respuesta de los ciclos 4, 11 y 17.La monitora recuerda que estas pruebas son fundamentales para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, el SC comenta que la inmunofijación en orina no es procedimiento habitual del laboratorio.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	8	14.08.2018	<p><u>Paciente 356-5:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclo 2, 8, 10, 12, 16 y 17 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina. - Ciclo 4: – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina y las bandas oligoclonales. - Ciclo 5, 6, 7, 9, 11 y 14 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina y las cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	9	14.08.2018	<p><u>Paciente 356-6:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero y orina.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	10	14.08.2018	<p><u>Paciente 356-7:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclo 3 y 4 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	11	26.02.2019	<p><u>Paciente 356-13:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclo 2 y ciclo 5 – Evaluación de la respuesta: Componente Monoclonal en orina. - Ciclo 3: – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	12	26.02.2019	<p><u>Paciente 356-14:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclo 1, ciclo 2 y ciclo 3 – Evaluación de la respuesta: Componente Monoclonal en orina.</p>
Hospital Universitario de Salamanca	13	26.02.2019	<p><u>Paciente 356-16:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Selección – Exploración basal: Fracción de eyección. --Evaluación ósea. --PET-TAC. - Ciclo 1 – calidad de vida.</p>

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Complejo Hospitalario de Navarra	1	42720	<u>Evaluación de la respuesta:</u> Para este paciente no se tiene información del CM en orina en el C2. Según informa la Study Coordinator en la evaluación de la respuesta del C2 para el paciente 341-1 no pudo realizarse el CM en orina porque el paciente se encontraba ingresado, con hematuria, y con un suero lavador, por lo que no era posible recoger la orina de 24h ya que no iba a ser representativa.
Complejo Hospitalario de Navarra	2	42720	<u>Paciente 341-2:</u> Durante la visita de monitorización se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: No se conoce el valor requerido en el eCRD de "SUV máx". Según informa la Study Coordinator la prueba realizada fue TAC por lo que dicho valor no va a estar disponible. Se desconoce el valor del CM en suero en la evaluación de la respuesta del C2. Según informa la Study Coordinator estas pruebas fueron solicitadas al laboratorio local, no obstante, no se procedió al análisis de las mismas por parte del laboratorio local del centro.
Complejo Hospitalario de Navarra	3	42944	<u>Paciente 341-3:</u> Por error se dispensa Fortecortin 4 mg (8 comprimidos) comercial. Fortecortin 4 mg Lote: u0206; caducidad 01/2020.
Complejo Hospitalario de Navarra	4	43081	<u>Paciente 341-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Visita Final: No se determina el CM en suero y orina.
Complejo Hospitalario de Navarra	5	43081	<u>Paciente 341-5:</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: -Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección.
Complejo Hospitalario de Navarra	6	43081	<u>Paciente 341-6:</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: -Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el CM en orina.
Complejo Hospitalario de Navarra	7	43342	<u>Paciente 341-1:</u> Al paciente no se le realizan las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 5: CM en suero y orina.
Complejo Hospitalario de Navarra	8	43342	<u>Paciente 341-2:</u> Al paciente no se le realizan las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: – Ciclo 2: No se determina el CM en suero. – Ciclo 8: No se determina las cadenas ligeras libres en suero. – Ciclo 19: No se determina el CM en suero y no se realiza el cuestionario de calidad de vida. – Ciclo 20: No se determina las cadenas ligeras libres en suero
Complejo Hospitalario de Navarra	9	43342	<u>Paciente 341-2:</u> El día 1 del ciclo 26 (14 de agosto de 2018), al paciente 341-2 se le dispensan 56 comprimidos de Klacid® 500 mg lote 1088309; Cad. 08/2018. Dicha medicación no es proporcionada por el promotor sino que se trata de medicación comercial.
Complejo Hospitalario de Navarra	10	43342	<u>Paciente 341-6:</u> El día 1 del ciclo 6 (7 de marzo de 2018), al paciente 341-6 se le dispensan 4 ampollas de Fortecortin® 40mg, dicho formato de dispensación se encuentra fuera de la medicación del estudio.

Complejo Hospitalario de Navarra	11	43342	<p><u>Paciente 341-10:</u> El día 1 del Ciclo 1 (19 de junio de 2018), al paciente 341-10 se le dispensa un envase de Lenalidomida 10 mg lote 17F0061 que, a fecha de la dispensación, estaba caducado. La fecha de caducidad de dicho lote es 03/2018.</p> <p><u>Paciente 341-10:</u> El día 1 del Ciclo 3 (14 de agosto de 2018), al paciente 341-10 se le dispensan 14 comprimidos de Klacid® 500 mg lote 1088309; Cad. 08/2020. Dicha medicación no es proporcionada por el promotor sino que se trata de medicación comercial.</p>
Complejo Hospitalario de Navarra	12	43342	<p><u>Paciente 341-10:</u> El día 17/09/2018 el Servicio de Farmacia confirma vía e-mail a la monitora del ensayo que, al paciente 341-10 en el Ciclo 1, el médico le prescribió una dosis de Fortecortín 40 mg en ampollas (cada ampolla son 40mg/5ml).</p>
Complejo Hospitalario de Navarra	13	43508	<p><u>Paciente 341-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 25: No se realiza ECOG ni se determina el CM en orina. - Ciclo 26: No se realiza ECOG ni se determina el CM en orina. - Ciclo 27: No se realiza ECOG ni se determina el CM en suero y orina. - Ciclo 28: No se realiza ECOG ni se determina el CM en suero y orina. - Visita Final: No se determina el CM en orina.
Complejo Hospitalario de Navarra	14	43508	<p><u>Paciente 341-4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: No se determina la Fracción de eyección
Complejo Hospitalario de Navarra	15	43570	<p>El 25 de febrero se destruyó por error, junto a la medicación devuelta por el paciente, los siguientes envases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 envase de Dexametasona de 8mg Lote E200900 Cad. 04/21 - 1 envase de Klacid 500 mg Lote 1096991 Cad. 02/21
Complejo Hospitalario de Navarra	16	43570	<p><u>Paciente 341-4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 19, 20, 21, 22, 23 y 25: No se determina la IF en suero.
Complejo Hospitalario de Navarra	17	43570	<p><u>Paciente 341-5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 1: No se determina el CM en suero
Complejo Hospitalario de Navarra	18	43570	<p><u>Paciente 341-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 3: No se determina la IF en suero. - Ciclo 5: No se determinan el CM en suero ni el CM en orina. - Ciclo 6: No se determina el CM en suero. <p>Visita final: No se determinan el CM en suero ni los signos vitales</p>
Complejo Hospitalario de Navarra	19	43570	<p><u>Paciente 341-8:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: No se determina la Fracción de eyección - Ciclo 1: No se determina el CM en orina, CM en suero, bandas oligoclonales ni cadenas ligeras libres en suero. - Visita final: No se determinan los signos vitales, valores hematológicos ni bioquímicos. Tampoco se determina el CM en orina, CM en suero, bandas oligoclonales ni cadenas ligeras libres en suero
Complejo Hospitalario de Navarra	20	43570	<p><u>Paciente 341-9:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: No se determina la Fracción de eyección - Ciclo 1, 5, 6: No se determina el CM en orina.
Complejo Hospitalario de Navarra	21	44081	<p><u>Paciente 341-11:</u> El día 07/09/2020 la farmacéutica responsable del estudio informa a la CRA de que el día 20/08/2020 al paciente 341-11 se le dispensa por error lenalidomida 5mg en vez de lenalidomida 10mg, que fue lo prescrito por el investigador.</p>

Complejo Hospitalario de Navarra	22	43746	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-9:</u> - Ciclos 8 – Estado del paciente: ECOG Evaluación de la respuesta: CM en orina - Ciclo 15- Evaluación de la respuesta: CM en orina - Visita Final: ECOG. - Progresión/Recaída: No se indica la fecha de la respuesta al tratamiento de rescate.
Complejo Hospitalario de Navarra	23	43746	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-10:</u> - Selección – Exploración basal: Fracción de eyección. Analítica basal: b2 microglobulina. - Ciclos 2 al 7 – Estado del paciente: ECOG.
Complejo Hospitalario de Navarra	24	43746	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-11:</u> - Ciclo 5 -Evaluación de la respuesta: CM en suero. - Ciclos 2 al 9 – Estado del paciente: ECOG.
Complejo Hospitalario de Navarra	25	44097	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-2:</u> - Ciclos 26 y 27: Calidad de vida.
Complejo Hospitalario de Navarra	26	44097	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-6:</u> - Ciclo 6: Calidad de vida.
Complejo Hospitalario de Navarra	27	44097	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-10:</u> - Visita final- Visita final: signos vitales. - Ciclo 16- Evaluación de la respuesta: signos vitales.
Complejo Hospitalario de Navarra	28	44097	No se determinan las siguientes pruebas: <u>Paciente 341-11:</u> - Selección- Exploración basal: fracción de eyección. - Ciclo 15: Calidad de vida.
Complejo Hospitalario de Navarra	29	44246	No se realiza la siguiente prueba: <u>Paciente 341-6</u> - Selección: PEC TAC

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Universitario 12 de Octubre	1	23.02.2018	<p><u>Paciente 353-9:</u> El Servicio de Genética informa de que la muestra de aspirado de médula del screening de la paciente 353-9 es insuficiente para hacer un estudio genético completo. El pasado 18 de Octubre de 2017 se le realizó un aspirado de médula a esta paciente con la que fue diagnosticada de mieloma y en este caso sí se pudo hacer un estudio genético completo. Surge la duda sobre si sería posible utilizar estos resultados genéticos del 18/10/2017 para evitar repetirlos de nuevo.</p> <p>Las coordinadoras del estudio, a fecha 23 de febrero de 2018, aceptan los resultados previos para evitar repetir el aspirado de médula ósea.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	2	10.04.2017	<p><u>Paciente 353-6:</u> Este paciente que firmó consentimiento el 04/04/2017, cumple todos los criterios de inclusión y no cumple ninguno de exclusión salvo el aclaramiento de Creatinina en las dos últimas bioquímicas. Los valores permanecen constantes en 44 ml/min (cdk-epi), 45.62 ml/min (Cockcroft-gault), 40.35 ml/min/1.73m2 (Cockcroft-gault corregido por SC), 47.16 ml/min/1.73m2 (MDRD-4 IDMS).</p> <p>Mediante esta desviación al protocolo se solicita la entrada de este paciente en el estudio puesto que cumple todos los demás criterios de inclusión y desde el punto de vista médico es la mejor alternativa terapéutica.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	3	10.07.2027	<p><u>Paciente 353-7:</u> El paciente que cumple los criterios de inclusión para ser incluida en el estudio, presenta MM sintomático con 19% de Células Plasmáticas y lesiones líticas múltiples vistas en TAC del 26 de Mayo de 2017. Al firmar el CI y repetir una prueba de imagen (Rayos X por ser excesivo el tiempo de demora del TAC), esas lesiones no se ven. El equipo médico del centro considera que no se observan por ser pequeñas (4mm) y encontrarse en el límite de detección de la técnica.</p> <p>La Dra Mateos como I. Coordinadora del estudio, autoriza finalmente la inclusión del paciente.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	4	07.02.2018	<p><u>Paciente 353-10:</u> El paciente cumple los criterios de inclusión para ser incluido en el estudio. En este caso, ya se le realizó un aspirado de médula ósea aproximadamente 2-3 semanas antes de la firma del Consentimiento Informado. Así desde el centro dudan si este aspirado de médula ósea sería válido. Según el protocolo del estudio, el aspirado de médula ósea se realizará “en el plazo de 4 semanas entre la firma del CI y el inicio del tratamiento”.</p> <p>La monitora traslada esta cuestión a los coordinadores del estudio que, a fecha 4 de noviembre, dan su aprobación para incluir a dicho paciente ya que aceptan dicha prueba para que no haya que repetirla.</p> <p>El día 9 de Febrero de 2018 el paciente 353-10 firma el CI y comienza las pruebas de selección.</p>

Hospital Universitario 12 de Octubre	5	05.12.2018	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-18:</u> Firmó ICF el 19 de Noviembre de 2018. Se acuerda no volver a repetir el PEC-TC antes de comenzar el tratamiento ya que el paciente cuenta con un PEC-TC realizado el 8 de Noviembre de 2018, parece innecesario repetir el PET-TC y radiar a dicho paciente en un margen de tiempo tan corto.</p> <p>La coordinación del estudio da su aprobación para incluir al paciente aceptando dicha prueba sin necesidad de repetirla.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	6	26.09.2018	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-3:</u> - Selección - Historia médica relevante: No se completa el año de diagnóstico de las siguientes enfermedades: HTA y artrosis cervical. - Ciclo 2 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. - Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	7	26.09.2018	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-5:</u> - Selección - Exploración basal: No se determina la fracción de eyección. - Historia médica relevante: No se completa el año de diagnóstico de las siguientes enfermedades: Hiperplasia benigna de próstata y sintomatología depresiva.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	8	11.04.2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-9:</u> - Evaluación ósea: Al paciente no se le realiza dicha evaluación. - Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG. - Ciclo 10: No se le toman los signos vitales al paciente. - Ciclo 14: No se le toman los signos vitales al paciente ni se determina el valor de la cadena ligera kappa libre en suero. - Visita final: No se determina el ECOG ni el valor de la cadena ligera kappa libre en suero.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	9	11.04.2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-14:</u> - Ciclo 4: Evaluación de la respuesta: no se determina cadena ligera kappa libre en suero. - Ciclo 6: El paciente no completa el cuestionario de calidad de vida.</p>
Hospital Universitario 12 de Octubre	10	13.01.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-5:</u> - Ciclo 1: Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 22: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero.</p>

Hospital Universitario 12 de Octubre	11	13.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-7:</u> - Selección: Exploración basal: fracción de eyección (%). - Selección: Evaluación ósea: Nº lesiones focales. - Visita final: Visita final: ECOG. - Ciclos 13, 17, 24 y 25: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 20 y 24: Estado del paciente: Signos vitales. - Ciclos 10, 13, 16, 22: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 23: Evaluación de la Respuesta: Inmunofijación en suero.
Hospital Universitario 12 de Octubre	12	13.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-14:</u> Ciclo 10: Evaluación de la Respuesta: fecha de evaluación, CM en suero, CM en orina, Bandas Oligoclonales y Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Universitario 12 de Octubre	13	13.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-16:</u> - Ciclos 3, 4, 9 y 12: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 4 y 9: Estado del paciente: Signos vitales. - Ciclos 4, 6, 7 y 13: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 5: Evaluación de la Respuesta: CM en orina.
Hospital Universitario 12 de Octubre	14	13.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-19:</u> - Ciclos 2, 3, 4, 5, 6 y 7: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 2, 4, 5, 6 y 7: Estado del paciente: Signos vitales. - Ciclos 1, 2, 3, 4, 6 y 7: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 2: Evaluación de la Respuesta: CM en orina.
Hospital Universitario 12 de Octubre	15	14.07.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-10:</u> - Selección – Exploración Basal: Fracción de eyección (%). - Selección – PET TAC: Diagnóstico por imagen. PET-TAC. - Ciclo 3 – Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina, Bandas Oligoclonales., Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8 – Evaluación de la respuesta: Cadenas kappa libres en suero. - Ciclo 16 –Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. Duración irregular de los ciclos: Ciclo 14- se inicia el 6/03/2019 y se evalúa la respuesta el 28/03/2019. Tiene una duración de 22 días. Ciclo 15- se inicia el 29/03/2019 y se evalúa la respuesta el 06/05/2019. Tiene una duración mayor de 28 días.
Hospital Universitario 12 de Octubre	16	10.04.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-07:</u> - Ciclo 24: No se realiza la evaluación de la respuesta en este ciclo.
Hospital Universitario 12 de Octubre	17	10.04.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-10</u> En la visita de selección la prueba del aspirado MO no se realiza, se cogen los resultados de esta prueba de otra visita anterior del paciente al centro.

Hospital Universitario 12 de Octubre	18	10.04.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 353-16:</u> En el ciclo 17, en la valoración del estado del paciente no se realizó la prueba ECOG.
---	----	------------	---

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Clínic de Barcelona	1	24.10.2016	<u>Paciente 347-01</u> - Selección: En el apartado Historia médica relevante se refleja que el paciente padece HTA pero se desconoce la fecha de diagnóstico de dicha patología. -En el apartado “plasmocitomas” se refleja la presencia de plasmocitomas pero se desconoce su tamaño. - Evaluación de la respuesta: No se tienen datos para la inmunofijación ni las cadenas ligeras libres en la evaluación de la respuesta de los C1 y C2. Según el protocolo, dichas pruebas deben realizarse mensualmente hasta alcanzar la Respuesta Completa convencional con dos determinaciones. La monitora informa de la importancia de realizar de ahora en adelante este tipo de pruebas para conocer la evaluación de la respuesta en cada ciclo de tratamiento.
Hospital Clínic de Barcelona	2	24.10.2016	<u>Paciente 347-02</u> No se realizan las siguientes pruebas marcadas por protocolo: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero: ciclos 1, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 Bandas oligoclonales: ciclos 1, 2 Cadenas ligeras libres en suero: ciclos 1, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15
Hospital Clínic de Barcelona	3	24.10.2016	<u>Paciente 347-04</u> Según el protocolo en la evaluación antes del tratamiento se debe anotar los signos vitales, el KPS, el peso y la altura, sin embargo, en el apartado de selección “exploración basal” en el e-CRD no aparecen registrados los valores de talla y peso del paciente. En la Historia Clínica de dicho paciente, se verifica que dicha información no aparece reflejada en la misma. Tras consultar este hecho con la Data Manager, ésta informa que si los datos no se recogieron en esa fecha previa al primer ciclo no habrá posibilidad de obtenerlos.
Hospital Clínic de Barcelona	4	13.12.2016	No se han realizado el envío de muestras correspondiente al C2D21 para los <u>pacientes 347-1, 347-2, 347-3 y 347-4.</u> Según indica el protocolo se debe realizar un envío de Sangre Periférica y Suero en el C2D21 (+7días) al laboratorio de referencia para la caracterización inmunofenotípica del estado inmune del paciente y poder estudiar los componentes solubles del sistema inmune, con el fin de detectar los primeros cambios en el sistema inmune del paciente inducidos por el tratamiento. Desde el Servicio de Enfermería comentan que por error no realizaron dichos envíos y que tendrán en cuenta este ciclo para el resto de paciente cuando les corresponda.
Hospital Clínic de Barcelona	5	10.05.2017	<u>Paciente 347-07</u> La paciente hubiera tenido que iniciar el C4D1 el 4 de Abril porque inició el C3D1 el 7/3/12. El 2/5/17 se cumplió el plazo de +28 días de retraso de inicio de ciclo permitido por el ensayo pero no pudo iniciar durante ese periodo por estar ingresada en otro centro con una neumonía que requirió IOT y UCI. tras resolverse la neumonía ha presentado diversos Aes que o han impedido

			(vertebroplastia por dolor lumbar, ITU y TVP) pero una vez resueltos todos los procesos intercurrentes nos gustaría reiniciar el tratamiento el 18/5/17. la paciente ha alcanzado una MBRP tras 3 ciclos de tratamiento en la rama con claritromicina, lenalidomida y dexametasona.
Hospital Clínic de Barcelona	6	09.06.2017	<u>Paciente 347-05</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. - Historia médica relevante: No se conoce el año de diagnóstico a la enfermedad especificada como "Mal de Paget". Ciclos 3, 4 y 7 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina (gr/24h). Ciclos 3, 4, 5, 6 y 7 – Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres (sFLC-κ y sFLC-λ).
Hospital Clínic de Barcelona	7	09.06.2017	<u>Paciente 347-11</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.
Hospital Clínic de Barcelona	8	07.02.2019	<u>Paciente 347-07</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: No se realiza la IF en orina. - Ciclo 2 – El paciente no cumplimenta el cuestionario de Calidad de vida. - Ciclo 3 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina, la IF en suero ni las Cadenas ligeras libres en suero. Además, el paciente no cumplimenta el cuestionario de Calidad de vida. - Ciclo 4 – Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	9	07.02.2019	<u>Paciente 347-09</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el CM en orina. - Selección – Plasmocitomas: No se indica la fecha, la prueba diagnóstica, el tamaño transversal ni el tamaño axial. - Ciclos 1 y 2 – El paciente no cumplimenta el cuestionario de Calidad de vida. - Ciclo 3 – Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. Además, el paciente no cumplimenta el cuestionario de Calidad de vida. - Ciclo 4 – Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. Además, el paciente no cumplimenta el cuestionario de Calidad de vida. - Ciclo 5 – Estado del paciente: No se determina el ECOG. – Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 6 – Estado del paciente: No se determina el ECOG. – Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8 – Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	10	07.02.2019	<u>Paciente 21</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 – Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. - Visita final – Evaluación de respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	11	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-06</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección.

Hospital Clínic de Barcelona	12	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-07</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Ciclos 5, 6 y 7 - Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	13	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-10</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclos 1, 3, 4, 5, 7, 8 y 9- Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 6 - Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	14	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-11</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclos 1, y 2- Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las bandas oligoclonales. - Ciclos 3, 4, 5, 6- Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina.
Hospital Clínic de Barcelona	15	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-15</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclo 1- Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las bandas oligoclonales. - Visita final – Evaluación de respuesta: No se determina la IF en orina ni las bandas oligoclonales.
Hospital Clínic de Barcelona	16	24/04/2019 - 25/04/2019	<u>Paciente 347-08</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de eyección. - Ciclo 1- Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 2, 3, 7, 8 y 9- Evaluación de la respuesta: No se determina la IF en orina ni las Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	17	17.02.2020	<u>Paciente 347-24</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección – Plasmocitomas: No se determina el tamaño transversal y axial. Ciclos 1, 2 y 7 – Evaluación de la respuesta: IF suero, IF orina + Cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 3, 5, 6, 8, 9 y 15 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	18	21/07/2020 - 22/07/2020	<u>Paciente 347-18</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección – Plasmocitomas: No se determina el tamaño transversal y axial. Ciclos 1 al ciclo 5, ciclo 7, ciclo 8 y ciclos 10 al ciclo 15 – Evaluación de la respuesta: IF orina, Bandas oligoclonales + Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	19	21/07/2020 - 22/07/2020	<u>Paciente 347-25</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección – Exploración basal: Fracción de eyección.
Hospital Clínic de Barcelona	20	21/07/2020 - 22/07/2020	<u>Paciente 347-27</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección: PET TAC Progresión/recaída: Aspirado de MO Ciclo 2 – Evaluación de la respuesta: IF suero, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Clínic de Barcelona	21	16/11/2020-17/11/2020	<u>Paciente 347-02</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Evaluación de la respuesta - Ciclo 4 y 10: IF suero + Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	22	16/11/2020 - 17/11/2020	<u>Paciente 347-03</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Evaluación de la respuesta - Ciclo 2, 5, 6 y 7: IF suero. Evaluación de la respuesta - Ciclo 9, 10 y 12: IF suero y cadenas ligeras libres en suero. Visita final – evaluación de la respuesta: IF suero + Cadenas ligeras libres en suero. Progresión/recaída: AMO
Hospital Clínic de Barcelona	23	16/11/2020 - 17/11/2020	<u>Paciente 347-05</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Evaluación de la respuesta - Ciclo 8, 10, 11 y 12: IF orina y cadenas ligeras libres en suero. Evaluación de la respuesta - Ciclo 14, 15 y 20: Cadenas ligeras libres en suero. Evaluación de la respuesta - Ciclo 18 y 21: IF suero, IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	24	16/11/2020 - 17/11/2020	<u>Paciente 347-29</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección – Exploración basal: Fracción de eyeción. Selección – Evaluación ósea.
Hospital Clínic de Barcelona	25	16/11/2020 - 17/11/2020	<u>Paciente 347-30</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Selección – Evaluación ósea: Diagnóstico por imagen + serie ósea. Evaluación de la respuesta - Ciclo 10: Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	26	11.08.2021	<u>Paciente 347-05</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Evaluación de la respuesta – Ciclos 22, 23, 24, 26, 27 y 30: Cadenas ligeras libres en suero. Evaluación de la respuesta – Ciclos 25, 28, 29, 31 y 32: IF suero, IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	27	11.08.2021	<u>Paciente 347-20</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: • Evaluación de la respuesta – Ciclos 2, 3, 4, 5 y 7: Cadenas ligeras libres en suero. • Evaluación de la respuesta – Ciclos 9, 13, 16, 18: IF orina y bandas oligoclonales. • Evaluación de la respuesta – Ciclo 25: CM orina, IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. • Evaluación de la respuesta – Ciclos 8, 10-12, 14-15, 17, 19-24, 26-31: IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Clínic de Barcelona	28	11.08.2021	<u>Paciente 347-30</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: • Evaluación de la respuesta – Ciclo 1: IF orina. • Evaluación de la respuesta – Ciclos 9, 10 y 16: Cadenas ligeras libres en suero. • Evaluación de la respuesta – Ciclos 2-4, 6 y 11: CM orina, IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. • Evaluación de la respuesta – Ciclos 5, 7-8, 12, 15 y 17: IF orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Clínic de Barcelona	29	31.01.2022	<p>Con fecha 31/01/2022 el Servicio de Farmacia notifica a la monitora del estudio que por error se ha dispensado un envase de lenalidomida 25mg perteneciente al ensayo GEM-CLARIDEX a una paciente de otro ensayo clínico, GEM2017FIT. El kit dispensado fue el nº 2964514, del lote 20F0149.</p> <p>El error ha sido detectado en el momento de registrar la devolución del envase al finalizar el ciclo. Debido a ello, el envase quedará apartado con el resto de devoluciones de los pacientes del ensayo GEM2017FIT, y se retirará del stock disponible en los registros de Fundanet del ensayo GEM-CLARIDEX.</p>
Hospital Clínic de Barcelona	30	05.04.2022	<p><u>Paciente 347-20</u> Con fecha 29/03/2022 el Servicio de Farmacia informa a la monitora del estudio que, al empezar el Ciclo 47 de tratamiento, el día 17/03/2022, por error se dispensó un envase de lenalidomida 25mg (kit nº 2964520, Lote 20F0149) a la paciente 347-20, en lugar de la lenalidomida 15mg pautada.</p> <p>Para el momento en que se detectó el error (28/03/2022), la paciente había tomado 12 cápsulas de lenalidomida 25mg. Dado que la paciente no ha sufrido ningún Acontecimiento Adverso ni ha dado muestras de toxicidad, el Servicio de Farmacia, previa consulta con la IP responsable, citó a la paciente el día 30/03/2022 para retirar el envase de lenalidomida 25mg y dispensarle un envase de lenalidomida 15mg (kit nº 2055486, Lote 21F0256), que la paciente tomará hasta finalizar este ciclo de tratamiento.</p> <p>Todos estos hechos fueron comunicados el día 29/03/2022 a las Coordinadoras del estudio (Dra. Mateos y Dra. Puig), las cuales, teniendo en cuenta el motivo por el que se redujo la dosis de lenalidomida (astenia), el error (administración de lenalidomida a una dosis más alta de la que la estaba tomando, pero no tóxica) y que no ha tenido ninguna consecuencia grave para la paciente, lo han considerado una desviación mayor, no grave, que queda expuesta en este formulario.</p>
Hospital Clínic de Barcelona	31	11.08.2022	<p><u>Paciente 347-06</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: Estado del paciente: ciclos: 14-25 ECOG</p>
Hospital Clínic de Barcelona	32	18.08.2022	<p><u>Paciente 347-24</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: evaluación de la respuesta ciclo 7, 11 inmunofijación ciclo 19, 23 cuantificación cadenas</p>
Hospital Clínic de Barcelona	33	11.08.2022	<p><u>Paciente 347-20</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: evaluación de la respuesta • ciclos 8,12 inmunofijación orina • ciclos 31-50 inmunofijación orina y bandas</p>
Hospital Clínic de Barcelona	34	11.08.2022	<p><u>Paciente 347-14</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: evaluación de la respuesta • ciclo 7, 11 inmunofijación • ciclo 19, 23 cuantificación cadenas</p>

Hospital Clínic de Barcelona	35	28.04.2023	<u>Paciente 347-01</u> Durante la presente visita de monitorización se detectan varias desviaciones al protocolo: - Evaluación de la respuesta: Inmufijación en orina ciclos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 Cadenas libres en suero ciclos 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Hospital Clínic de Barcelona	36	27.04.2023	<u>Paciente 347-02</u> No se realizan las siguientes pruebas marcadas por protocolo: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero: ciclos 1, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 Bandas oligoclonales: ciclos 1, 2 Cadenas ligeras libres en suero: ciclos 1, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15
Hospital Clínic de Barcelona	37	27.04.2023	<u>Paciente 347-04</u> No se realizan las siguientes pruebas marcadas por protocolo: Evaluación de la respuesta CM suero: ciclos 1, CM orina: ciclos 1, Inmunofijación en suero: ciclos 1, 11, 12 Inmunofijación en orina: ciclos 1, 11, 12 Bandas Oligoclonales: ciclos 1 Cadenas ligeras libres en suero: ciclos 1, 12, 13, 14, 15
Hospital Clínic de Barcelona	38	27.04.2023	<u>Paciente 347-05</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Evaluación de la respuesta CM en orina: ciclos 1, 2, 3, 4, 7 Inmunofijación en suero: ciclo 18 Inmunofijación en orina: ciclos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18 Bandas oligoclonales: ciclos 13, 16, 17, 18 Cadenas ligeras libres en suero: ciclos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
Hospital Clínic de Barcelona	39	19.10.2023	<u>Paciente 347-05</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: • Evaluación de la respuesta: cadenas ligeras de los ciclos 6, 7, 8 y 13.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Virgen de las Nieves	1	30.06.2016	<p><u>Paciente 359-1:</u> Durante la visita de monitorización realizada al centro el pasado 03 de agosto de 2016, se detectan las siguientes desviaciones al protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Según el protocolo del estudio, dentro de las cuatro semanas previas al inicio del tratamiento deberá realizarse una tomografía por Emisión de Positrones/Exploración por Tomografía Computerizada (PET/TC) de cuerpo entero. Habiendo sido incluido el paciente el 21 de abril de 2016, se incluye en el e-CRD la prueba realizada a fecha 19 de febrero de 2016, aunque esta prueba no se realiza dentro de las cuatro semanas previas al tratamiento. - No se envía al laboratorio de referencia asignado (CIMA), la muestra de sangre correspondiente al C2D21 para este paciente tal y como se especifica en el protocolo.
Hospital Virgen de las Nieves	2	30.06.2016	<p><u>Paciente 359-3:</u> Durante la visita de monitorización realizada al centro el pasado 03 de agosto de 2016, se detectan las siguientes desviaciones al protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Según el protocolo del estudio, dentro de las cuatro semanas previas al inicio del tratamiento deberá realizarse una tomografía por Emisión de Positrones/Exploración por Tomografía Computerizada (PET/TC) de cuerpo entero. Habiendo sido incluido el paciente el 2 de junio de 2016, se incluye en el e-CRD la prueba realizada a fecha 19 de abril de 2016, aunque esta prueba no se realiza dentro de las cuatro semanas previas al tratamiento. - Según el protocolo del estudio, el paciente debe tomar dexametasona 20mg/día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Durante el primer ciclo de tratamiento y bajo criterio médico el paciente tomó 40mg/día los días 1, 8, 15 y 22.
Hospital Virgen de las Nieves	3	25.11.2016	<p><u>Paciente 359-5:</u> Este paciente firmó el C1 el 21 de nov, ayer 24 nov se realizó el estudio molecular y tiene previsto iniciar tratamiento el jueves 1 diciembre. En analítica de 10 nov tiene una creatinina rigurosamente normal (0,62) con Cr Cl de 63 ml/min. Sin embargo, en la analítica de ayer 24 (que es la válida tras firmar) tiene 1,03, que con el peso de 54 kg da un Cr Cl aprox de 38. Solicito permiso para iniciar el tratamiento, ya que todos los demás criterios están ok y creo que es la mejor alternativa terapéutica para la paciente.</p>
Hospital Virgen de las Nieves	4	15.02.2017	<p><u>Paciente 359-1:</u> No se realiza la Inmunofijación en orina en la evaluación de la respuesta del ciclo 6, 7 y 8. Según indica el laboratorio, la cuantificación de dicho valor no procede realizarlo ya que por procedimiento habitual del centro no se realiza ya que el cociente de las cadenas ligeras libres en suero no es patológico.</p> <p>Según indica el protocolo, la inmunofijación en suero y orina deben hacerse al inicio de cada ciclo para evaluar la respuesta del ciclo anterior.</p>
Hospital Virgen de las Nieves	5	15.02.2017	<p><u>Paciente 359-4:</u> No se realiza la Inmunofijación en orina en la evaluación de la respuesta del ciclo 2 y 3. Además, en este último ciclo no se cuantifica el CM en orina. Según indica el laboratorio no procede por procedimiento habitual del centro ya que el cociente de las cadenas ligeras libres en suero no es patológico.</p> <p>Según indica el protocolo, la inmunofijación en suero y orina deben hacerse al inicio de cada ciclo para evaluar la respuesta del ciclo anterior.</p>

Hospital Virgen de las Nieves	6	08.08.2018	<p><u>General:</u> Según indica el protocolo del estudio, los cuestionarios de calidad de vida deben realizarse en la selección (<14 días antes de la fecha de inicio), en el D1C1 y en el D1 del resto de ciclos. Sin embargo, en este centro no se ha realizado el correspondiente al momento de la selección y por tanto en el eCRD se ha introducido la información de los formularios correspondientes al ciclo siguiente.</p> <p>Al cumplimentarse los formularios al final de cada ciclo, la información de cada uno de los cuestionarios de vida cumplimentados, en realidad corresponde a la información que se debería cumplimentar al inicio del ciclo siguiente.</p>
Hospital Virgen de las Nieves	7	28.11.2018	<p><u>Paciente 359-3:</u> No se realiza la Inmunofijación en suero en la evaluación de la respuesta del ciclo 11. Según el laboratorio, debido a “muestra volumen insuficiente”. Además, en este ciclo no se cuantifican las bandas oligoclonales.</p> <p>No se realiza la Inmunofijación en orina en la evaluación de la respuesta del ciclo 17 y 23. Según el laboratorio, en el ciclo 17 “no recibe la muestra de orina 24 horas”.</p> <p>Según indica el protocolo, la inmunofijación en suero y orina deben hacerse al inicio de cada ciclo para evaluar la respuesta del ciclo anterior.</p>
Hospital Virgen de las Nieves	8	31.07.2019	<p><u>Paciente 359-7:</u></p> <p>Ciclo 6</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: No se determina la inmunofijación en orina. Según el laboratorio porque “no procede ya que los valores de las CLL en orina de 24 horas son normales” <p>Ciclo 7</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Según el laboratorio porque “no procede ya que los valores de CLL en orina de 24 horas son normales” <p>Ciclo 9</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. <p>Ciclo 10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: No se realiza por exitus. <p>Visita final</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: No se realiza por exitus.
Hospital Virgen de las Nieves	9	31.07.2019	<p><u>Paciente 359-10:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 5, Ciclo 12 y Visita final - Evaluación de la respuesta: No se determina la inmunofijación en orina.
Hospital Virgen de las Nieves	10	11.09.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 359-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 30: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 8, 12, 16, 26, 38, 39, 42, 44, 51 y 55: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina
Hospital Virgen de las Nieves	11	11.09.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 359-4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita final: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 24 y 25: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 3, 15, 36, 37 y 38: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 43 y 47: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 46: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina.

Hospital Virgen de las Nieves	12	11.09.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-6:</u> - Ciclos 8 y 9: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 10: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 11: Evaluación de la respuesta: CM en suero, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen de las Nieves	13	11.09.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-11:</u> - Ciclo 15: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 2, 9, 11, 13, 14 y 15: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital Virgen de las Nieves	14	22.12.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-8:</u> - Selección: Exploración basal: fracción de eyeción (%). - Ciclos 5 y 30: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 14, 17, 27 y 30: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 14: Calidad de vida.
Hospital Virgen de las Nieves	15	22.12.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-12:</u> - Selección: PET-TAC. - Ciclo 11: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 10 y 12: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 14: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 11: Calidad de vida.
Hospital Virgen de las Nieves	16	25.05.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-1:</u> Visita final – Evaluación de la respuesta: IF en orina
Hospital Virgen de las Nieves	17	25.05.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 359-13:</u> Ciclo 23 – Evaluación de la respuesta: CM en suero y cadenas ligeras libres en suero

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Virgen de la Victoria	1	01.02.2017	<u>Paciente 343-1 y 343-2:</u> No se tiene información, en la historia médica relevante de ambos pacientes, de las fechas de diagnóstico de la enfermedad. . Según indica el protocolo durante el periodo de screening, se debe conocer la Historia Clínica de todos los pacientes incluidos. La Study Coordinator comenta que es complicado conocer las fechas cuando los acontecimientos ocurrieron en otro hospital y no están reflejadas en la historia actual.
Hospital Virgen de la Victoria	2	26.07.2017	<u>Paciente 343-3:</u> El día 26/07/17 (D1C6 de tto Rd-brazo1) la paciente incluida en ensayo presentaba un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 700/ mm3 y se le pauto el tratamiento a la misma dosis que en ciclos anteriores (lenalidomida 25 mg/día x 21 días y dexametasona 20 mg/día x 4 días) además se le añadió GCSF 30 mill UI SC los lunes y jueves de este ciclo. Según protocolo para inicio de un nuevo ciclo se requiere un RAN igual o superior a 750/mm3 y de no ser así, se debe evaluar en 1 semana y reiniciar una vez se alcance dicha cifra. Tras detectar la desviación del protocolo el día 03/08/17 se le da cita para el día 09/08/17 para comprobar la cifra de neutrófilos.
Hospital Virgen de la Victoria	3	23.04.2018	<u>Paciente 343-8:</u> La paciente fue incluida en el ensayo el 16 de Abril de 2018, se le solicita un PET/TAC (pendiente de cita, mínimo se demorará unos días o semanas), pero ya dispone de un mapa óseo realizado el 26 de Marzo de 2018 y de un TAC el 23 de Abril de 2018. Dichas fechas son anteriores a la inclusión del paciente en el ensayo, por tanto surge la duda respecto a si estas pruebas de imagen (mapa óseo y TAC) serían válidas para iniciar ya el tratamiento o, por el contrario, habría que esperar los resultados del PET/TAC para iniciar el tratamiento. Desde el centro indican que no quieren retrasar demasiado el inicio del mismo porque el paciente presenta insuficiencia renal moderada. La monitora traslada la duda a las coordinadoras del estudio que, a fecha 23 de Abril de 2018, indican que dichas pruebas son válidas (especialmente el TAC) para que la paciente inicie el tratamiento.
Hospital Virgen de la Victoria	4	27.04.2018	El protocolo del estudio especifica como criterio de exclusión lo siguiente: “El paciente presenta infecciones bacterianas o virales activas, o cualquier problema médico coexistente que aumentaría significativamente los riesgos de recibir este esquema de tratamiento”. Según informa la Dra. García, estaba previsto comenzar el tratamiento del estudio hoy mismo, sin embargo, se ha confirmado una infección a raíz de la analítica de orina realizada. El cultivo ha resultado positivo para Klebsiella aunque la paciente se encuentra bien clínicamente. La Dra. García solicita conocer si debido a esta infección, debe retrasar el inicio del tratamiento o si se puede realizar una excepción al protocolo para comenzar a la mayor brevedad posible. La monitora traslada la duda a las coordinadoras del estudio que, a fecha 27 de Abril de 2018, indican que sería recomendable esperar al menos 48 o 72 horas para confirmar que la infección está controlada antes de iniciar el tratamiento por el peligro de que esta se transforme en una sepsis.
Hospital Virgen de la Victoria	5	09.05.2017	<u>Paciente 343-5:</u> El paciente toma como anticoagulante Dabigatrán debido a una fibrilación auricular que padece. Dado que los pacientes al iniciar el ensayo tienen que recibir tratamiento anticoagulante con Adiro, heparina o antivitaminas K, la Dra. García pregunta si el Dabigatrán está permitido como profilaxis de ETEV durante el ensayo clínico. La monitora traslada la consulta a las coordinadoras del estudio que, a fecha 9 de Mayo de 2017, permiten esta excepción al protocolo para que así el paciente pueda continuar con su profilaxis habitual.

Hospital Virgen de la Victoria	6	23.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 343-1:</u> Ciclo 25: Evaluación de la respuesta. No se contabiliza CM orina.
Hospital Virgen de la Victoria	7	23.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 343-2:</u> Ciclo 36: Calidad de vida. No se realiza cuestionario al paciente.
Hospital Virgen de la Victoria	8	29.07.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 343-6:</u> Ciclos 33 y 37: Estado del paciente – ECOG.
Hospital Virgen de la Victoria	9	29.07.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 343-14:</u> - Ciclos 13 y 17: Estado del paciente – ECOG. - Ciclos 21 al 27: Evaluación de la respuesta – No se contabiliza CM orina.
Hospital Virgen de la Victoria	10	22.03.2023	<u>Paciente 343-14:</u> No se realiza el cuestionario de calidad de vida en los ciclos 42, 43, 49, 50
Hospital Virgen de la Victoria	11	22.03.2023	<u>Paciente 343-6:</u> - Evaluación de la respuesta: No se cuantifica CM suero en el ciclo 2 - No se realiza el cuestionario de calidad de vida en los ciclos 62 y 70

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Costa del Sol	1	23.02.2017	<u>Paciente 342-4:</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo - Envío de muestras: La muestra de Médula Ósea correspondiente al screening para el paciente 342-4 no se envía al laboratorio de referencia asignado (H. 12 de Octubre), tal y como se especifica en el protocolo. Previamente a la inclusión del paciente en el estudio, el centro consultó la entrada de dicho paciente puesto que el AMO era seco por empaquetamiento en médula, este hecho ocurre en algunos casos cuando hay mucha enfermedad. Se consultó a las Investigadoras Coordinadoras del estudio que aceptaron la inclusión de dicho paciente.
Hospital Costa del Sol	2	23.02.2017	<u>General:</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: - Calcio corregido en Análítica Basal: Para ninguno de los pacientes incluidos en el estudio hasta el momento (342-1, 342-2, 342-3 y 342-4) se tiene el valor del Calcio Corregido en el apartado "Análítica Basal" correspondiente al screening de los pacientes tal y como se indica en el protocolo. La Study Coordinator comenta que desde el laboratorio no se proporciona este valor como tal, puesto que aportan el Calcio Total.
Hospital Costa del Sol	3	22.03.2018	<u>Paciente 342-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclo 2 – Evaluación de la respuesta: Componente Monoclonal en orina. Visita final - Evaluación de la respuesta: Componente Monoclonal en orina.
Hospital Costa del Sol	4	22.03.2018	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-2:</u> - Visita final – Plasmocitomas: No se ha determinado el tamaño axial. - Visita final: ECOG.
Hospital Costa del Sol	5	20.11.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342 6:</u> - Ciclo 12 – Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en orina. - Ciclo 18 – Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 19 – Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 24 – Evaluación de la respuesta: CM suero, Inmunofijación en suero, cadenas libres kappa y cadenas libres lambda en suero. - Ciclo 31 – Estado del paciente: ECOG.
Hospital Costa del Sol	6	20.11.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-2:</u> Ciclo 9 – Calidad de vida: cuestionario.
Hospital Costa del Sol	7	20.11.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-4:</u> Ciclo 6 – Calidad de vida: cuestionario.
Hospital Costa del Sol	8	15.07.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-3:</u> Visita final: Visita final: ECOG.

Hospital Costa del Sol	9	15.07.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-5:</u> - Visita final: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Costa del Sol	10	15.07.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-4:</u> - Ciclo 17: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 34: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 40: Evaluación de la respuesta: CM en suero.
Hospital Costa del Sol	11	30.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-3:</u> - Ciclo 6: Calidad de vida. - Ciclo 12: Calidad de vida. - Ciclo 40: Calidad de vida.
Hospital Costa del Sol	12	30.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-4:</u> Ciclos 17, 20, 26, 28-44: Calidad de vida.
Hospital Costa del Sol	13	30.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-6:</u> - Ciclo 41: Estado del paciente – ECOG - Ciclos 2 y 18-44: Calidad de vida.
Hospital Costa del Sol	14	09.07.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-6:</u> Ciclos 44-51: Calidad de vida
Hospital Costa del Sol	15	01.08.2022	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-6:</u> – Calidad de Vida Ciclo 51-65
Hospital Costa del Sol	16	21.03.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 342-6:</u> – No se realizaron los cuestionarios de Calidad de Vida en los Ciclos 66 – 73

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Virgen de Valme	1	19.12.2016	<p><u>Paciente 352-1</u> Evaluación de la respuesta: Según informa la Study Coordinator en la evaluación de la respuesta de los ciclos 1 y 2 para este paciente no se realizó la Inmunofijación en orina. La monitora informa de la importancia de realizar de ahora en adelante este tipo de pruebas para conocer la evaluación de la respuesta en cada ciclo de tratamiento y la Study Coordinator se compromete a realizar dicha medición futuras evaluaciones.</p> <p>Envío de muestras biológicas: No se realizó el envío de muestras biológicas correspondiente al C2D21 estipulado por protocolo. La Study coordinator comenta que ha sido un error de planificación y que se tendrá en cuenta para los futuros pacientes a incluir.</p> <p>Consentimiento informado: No se proporciona al paciente la HIP+CI aprobado el 24 de Octubre por el CEIC de Referencia (H. de Salamanca). La Study Coordinator se compromete a proporcionar dicho documento en la próxima visita del paciente.</p>
Hospital Virgen de Valme	2	23.11.2017	<p><u>Paciente 352-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 3 y ciclo 4 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. - Ciclo 7: No se determina la evaluación de la respuesta: Solo se encuentra disponible la analítica de rutina ya que por error no extrajo proteinograma. - Ciclo 8 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina y las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 9 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina y las Bandas oligoclonales. - Visita final – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina y las Bandas oligoclonales. - Calidad de vida: Al comienzo de los ciclos 7 y 9 no se solicita al paciente la cumplimentación de los cuestionarios de calidad de vida.
Hospital Virgen de Valme	3	13.03.2019	<p><u>Paciente 352- 7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección – Exploración basal – No se determina Fracción de eyección. - Ciclo 2 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Ciclo 2 – Evaluación de la Respuesta – No se determina las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 4 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Ciclo 6 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Ciclo 7 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Visita final – Evaluación de la Respuesta – No se determina las Cadenas ligeras libres en suero. - Visita final – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina.

Hospital Virgen de Valme	4	13.03.2019	<u>Paciente 352-8:</u> - Selección – Exploración basal – No se determina el CM en orina. - Selección – Exploración basal – No se determina Fracción de eyección. - Ciclo 1 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina ni Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 2 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Ciclo 3 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina ni Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 4 – Estado del Paciente– No se determina el ECOG ni el CM en orina. - Ciclo 5 – Estado del Paciente– No se determina el ECOG. - Ciclo 5 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina, CM en suero y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 6 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina. - Ciclo 7 – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina ni Cadenas ligeras libres en suero. - Visita final – Evaluación de la Respuesta – No se determina el CM en orina ni Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen de Valme	5	25.10.2018	<u>Paciente 352-2:</u> - Selección – Exploración basal – No se determina la fracción de eyección.
Hospital Virgen de Valme	6	25.10.2018	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-5:</u> - Selección – Exploración basal – Fracción de eyección. - Evaluación ósea: Diagnóstico por imagen. RMN. - Ciclo 2 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.
Hospital Virgen de Valme	7	25.10.2018	<u>Paciente 352-10:</u> Ciclo 1 y ciclo 2 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.
Hospital Virgen de Valme	8	05.07.2018	<u>Paciente 352- 4:</u> Selección: No se realizan las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Evaluación ósea, PET-TAC y Aspirado MO
Hospital Virgen de Valme	9	22.10.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-6:</u> - Selección – Historia médica relevante – Año diagnóstico de la enfermedad. - Ciclo 1 – Evaluación de la Respuesta –CM en orina, Bandas oligoclonales y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 2 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina, Bandas oligoclonales y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 3 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 4 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 5 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 6 – Estado del paciente – ECOG. - Ciclo 6 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 7 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 9 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 12 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina.

Hospital Virgen de Valme	10	22.10.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-10:</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico – CM en orina. - Ciclo 1 – Evaluación de la Respuesta –CM en orina. - Ciclo 4 – Evaluación de la Respuesta –CM en orina. - Ciclo 5 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 7 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 8 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 10 – Evaluación de la Respuesta – CM en suero. - Ciclo 11 – Evaluación de la Respuesta – CM en suero y CM en orina
Hospital Virgen de Valme	11	25.02.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-1:</u> Ciclo 8– Evaluación de la Respuesta: CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen de Valme	12	25.02.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-2:</u> - Selección – Plasmocitomas: se desconoce la fecha de evaluación y el tamaño transversal y axial debido a que El TAC fue realizado en un centro privado y se desconocen los datos. - Visita Final – Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclos 1, 2, 6 – Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina y Bandas Oligoclonales. - Ciclo 4 – Evaluación de la respuesta: CM en suero y CM en orina. - Ciclo 5 – Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 6 – Evaluación de la respuesta: no se evalúa por confirmación de progresión de la enfermedad en el ciclo anterior.
Hospital Virgen de Valme	13	25.02.2020	<u>Paciente 352-4:</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: no se evalúa CM en orina. - Visita Final – Plasmocitomas, Visita Final y Evaluación de la respuesta: no evaluado por Exitus de la paciente. - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: no se evalúa por Exitus de la paciente.
Hospital Virgen de Valme	14	25/02/2020	<u>Paciente 352-5:</u> - Visita Final – Evaluación de la respuesta: no se evalúa la respuesta. - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: no se evalúa la respuesta debido a que por error no se solicita.
Hospital Virgen de Valme	15	25.02.2020	<u>Paciente 352-6</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: no se evalúa CM en orina.
Hospital Virgen de Valme	16	25.02.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 352-10</u> - Ciclo 3 – Evaluación de la Respuesta –CM en orina, Bandas Oligoclonales y Cadenas ligeras libres en suero (suero hemolizado). - Ciclos 6 y 13 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina. - Ciclo 12 – Evaluación de la Respuesta – CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Virgen de Valme	17	29.07.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 352-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: Evaluación ósea: Diagnóstico por imagen. RMN. - Ciclo 5: Estado del paciente: ECOG. - V. Final: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Progresión/Recaída: Aspirado M.O. - Ciclo 11: Evaluación de la respuesta: CM en orina, Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 13: Evaluación de la respuesta: no se evalúa por confirmación de progresión previa al final del ciclo. - Ciclos 2 y 13: Calidad de vida: no se han realizado los formularios.
Hospital Virgen de Valme	18	29.07.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 352-7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 1: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 1 y 5: Calidad de vida: no se han realizado los formularios. - Progresión/recaída: Aspirado M.O.
Hospital Virgen de Valme	19	29.07.2020	<p><u>Paciente 352-8:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 2 y 4: Calidad de vida: no se han realizado los formularios.
Hospital Virgen de Valme	20	21.11.2022	<p><u>Paciente 352-08:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: se realiza el aspirado de médula ósea pero la muestra está diluida y no es adecuada para el diagnóstico. - Ciclo 2: el cuestionario de calidad de vida no está disponible para su monitorización en el centro, ya que se encuentra trasapelado desde hace años, por lo que no hay posibilidad de verificar los datos.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Cabueñes	1	30.06.2016	<p><u>Paciente 348-1:</u> Según el protocolo del estudio, el paciente debe tomar dexametasona 40mg al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. La Dra. González confirma a la monitora que en el primer ciclo de tratamiento se dispensó al paciente un envase de dexametasona 4mg. La monitora detecta durante la presente visita de monitorización que con un solo envase de dexametasona 4mg y puesto que durante el primer ciclo no se dispensó más medicación, no se puede conseguir la dosis necesaria para cubrir el tratamiento del paciente en todo el ciclo. Según lo descrito anteriormente, el paciente no tomó durante el primer ciclo de tratamiento la dosis suficiente de dexametasona descrito en el protocolo del estudio.</p>
Hospital Cabueñes	2	30.06.2016	<p><u>Paciente 348-2:</u> Las siguientes pruebas/determinaciones no han sido realizadas de acuerdo a lo especificado en el protocolo del estudio: - Selección: no se realizó la cuantificación de la $\beta 2$ Microglobulina en la analítica basal. - Medicación: La Dra. González confirma a la monitora que para el ciclo 1 en lugar de dispensar claritromicina del estudio, se ha dispensado medicación comercial fuera del Servicio de Farmacia de Ensayos Clínicos del centro, donde efectivamente no se encontraba registrado dicha dispensación. No obstante, el paciente si recibió correctamente el tratamiento establecido en el protocolo del estudio. - Medicación: La Dra. González confirma a la monitora que durante los 5 primeros ciclos de tratamiento se dispensó al paciente dexametasona 8mg. Según el protocolo del estudio, durante los ciclos mencionados el paciente debía de haber tomado dexametasona 20mg. La Investigadora Principal confirma según la devolución de medicación devuelta, que el paciente tomo únicamente 16 mg los días indicados.</p>
Hospital Cabueñes	3	17.05.2017	<p><u>Paciente 348-1:</u> En el ciclo 1 no se han analizado las cadenas ligeras libres en suero en el apartado de evaluación a la respuesta.</p> <p><u>Paciente 348-2:</u> En los ciclos 1, 3 y 8 no se han analizado las cadenas ligeras libres en suero en el apartado de evaluación a la respuesta.</p> <p><u>Paciente 348-5:</u> No se ha medido la fracción de eyección en el apartado de exploración basal durante la selección.</p>
Hospital Cabueñes	4	16.03.2018	<p><u>Paciente 348-23:</u> Paciente al que se debe dispensar Lenalidomida 10 mg 21 cápsu (Lote 17F0061 Cad. 03/2018 ID 4128817) para realizar ciclo desde el 7 al 27 de marzo. Por error se dispensa Lenalidomida 10 mg, 21 caps. Lot 17F0061 Cad.03/2018 ID 4128904 de protocolo R2-GDP-GOTEL promotor: grupo Oncológico para el tratamiento y estudio de los linfomas (GOTEL). Hoy 16/3/2018, se advierte el error y se telefona a paciente al domicilio. Acude al hospital recogiendo Lenalidomida 10 mg 21 cap. de R2GDPGOTEL (9 cápsulas utilizadas) y se entrega Lenalidomida 10 mg 21 Cáps de GEM-CLARIDEX, indicando que complete los 12 días del ciclo.</p>

Hospital Cabueñes	5	17.05.2017	<p><u>Paciente 348-1:</u> En el ciclo 1 no se han analizado las cadenas ligeras libres en suero en el apartado de evaluación a la respuesta.</p> <p><u>Paciente 348-2:</u> En los ciclos 1, 3 y 8 no se han analizado las cadenas ligeras libres en suero en el apartado de evaluación a la respuesta.</p> <p><u>Paciente 348-5:</u> No se ha medido la fracción de eyección en el apartado de exploración basal durante la selección.</p>
Hospital Cabueñes	6	13.08.2019	<p><u>Paciente 348-25:</u> Ciclo 8 – Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.</p> <p><u>Paciente 348-32:</u> Selección – Analítica basal: no se determina el valor de β2-microglobulina.</p> <p><u>Paciente 348-31:</u> Ciclo 1 - Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclo 1 – El paciente no cumplimenta el Cuestionario de calidad de vida. Visita Final - Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-33:</u> Ciclo 1 - Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclo 2 – Estado del paciente: no se determina el ECOG. Ciclo 3 - Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital Cabueñes	7	14.02.2020	<p><u>Paciente 348-2:</u> Ciclo 1: Estado del paciente: no se determinan los valores hematológicos de los días 8, 15 y 22 del primer ciclo. Ciclos 3, 4 y 5: Estado del paciente: no se determina el ECOG. Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-3</u> Ciclos 44, 45 y 46: Estado del paciente: no se determina el ECOG. Ciclos 42 y 44: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-5</u> Ciclos 33, 34, 36, 39 y 40: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina. Ciclo 37: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en suero.</p> <p><u>Paciente 348-7</u> Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-9</u> Ciclos 9, 10 y 30: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclo 31: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni las cadenas ligeras libres.</p>

Hospital Cabueñes	8	14.02.2020	<p><u>Paciente 348-10</u> Ciclos 29, 33 y 34: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina. Ciclo 30: Evaluación de la respuesta: no se obtienen los valores de las cadenas ligeras libres. Ciclo 31: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni las cadenas ligeras libres. Ciclos 30 y 32: Calidad de vida: no se completan los cuestionarios de calidad de vida.</p> <p><u>Paciente 348-13</u> Ciclo 30: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-23</u> Ciclo 8: Evaluación de la respuesta: no se determina el valor de CM en orina Ciclo 21: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni las cadenas ligeras libres.</p> <p><u>Paciente 348-28</u> Ciclos 19 y 20: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina. Ciclo 20: Calidad de vida: no se completa el cuestionario de calidad de vida.</p> <p><u>Paciente 348-32</u> Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-34</u> Ciclos 2, 3, 4 y 6: Estado del paciente: no se determina el ECOG Ciclos 3, 6, 7 y 8: Evaluación de la respuesta: no se obtiene el valor de CM en orina. Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: no se determina el valor de las cadenas ligeras libres.</p>
Hospital Cabueñes	9	15.10.2020	<p><u>Paciente 348-3:</u> Ciclo 52: Evaluación de la respuesta: CM en suero y CM en orina. Ciclo 53: Evaluación de la respuesta: CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-5:</u> Ciclos 44 y 49: Estado del paciente: ECOG.</p> <p><u>Paciente 348-10:</u> Ciclos 39 y 40: Estado del paciente: ECOG. Ciclo 12: Evaluación de la respuesta: CM en suero y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 41 y 43: Evaluación de la respuesta: CM en orina.</p> <p><u>Paciente 348-16:</u> Visita final: Visita final: ECOG.</p>
Hospital Cabueñes	10	14.03.2021	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-3:</u> - Ciclo 58: Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 59: Estado del paciente: ECOG.</p>

Hospital Cabueñes	11	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-5:</u> Ciclos 49: Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Cabueñes	12	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-9:</u> Ciclos 41, 43 y 45: Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Cabueñes	13	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-13:</u> Ciclo 41: Evaluación de la respuesta: cadenas libres en suero
Hospital Cabueñes	14	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-34:</u> Ciclo 19: Estado del paciente: ECOG.
Hospital Cabueñes	15	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-03:</u> Ciclos 25-30: Formulario de calidad de vida
Hospital Cabueñes	16	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-10:</u> Ciclo 38: Formulario de calidad de vida
Hospital Cabueñes	17	14.03.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-05:</u> - Ciclo 25, 26, 35: Formulario de calidad de vida - Ciclos 26, 27 y 28: Estado del paciente: ECOG
Hospital Cabueñes	18	16.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-03:</u> - Ciclos 25-30: Formulario de calidad de vida - Ciclos 44-46, 58, 59: Estado del paciente: ECOG
Hospital Cabueñes	19	16.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-05:</u> - Ciclos 26, 27, y 28: Estado del paciente: ECOG - Ciclos 25, 26 y 35: Formulario de calidad de vida - Ciclo 37, 48: Evaluación de la respuesta: CM en orina
Hospital Cabueñes	20	16.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 348-10:</u> Ciclo 38: Formulario de calidad de vida

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital de León	1	04.09.2017	<u>Paciente 349-01</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: - Ciclo 4 y ciclo 5 – Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres (sFLC-κ y sFLC-λ) - Ciclo 12 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en suero. - Ciclo 14 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.
Hospital de León	2	04.09.2017	<u>Paciente 349-05</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. - Plasmocitomas: No se determinan los tamaños transversales y axiales de las distintas localizaciones indicadas.
Hospital de León	3	26.11.2018	<u>Paciente 349-01</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: No se realiza la inmunofijación en orina. Ciclos 2, 7, 11, 16, 19 y 21 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 23 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en suero ni el CM en orina. Ciclo 25 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.
Hospital de León	4	26.11.2018	<u>Paciente 349-5</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: Ciclo 3 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.
Hospital de León	5	26.11.2018	<u>Paciente 349-16</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: Ciclo 2 - Calidad de vida: El paciente no completa el cuestionario FACIT.
Hospital de León	6	12.11.2019	<u>Paciente 349-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 1, 2, 3, 4, 13, 28, 30, 32 y 33 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 28, 29 y 33 – evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de León	7	12.11.2019	<u>Paciente 349-3</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 16, 18, 19, 20 y 22 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 3, 13, 14 y 21 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclos 14 y 20 – evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de León	8	12.11.2019	<u>Paciente 349-4</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 1, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 15 y 16 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital de León	9	12.11.2019	<u>Paciente 349-8</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 1, 2, 3, 14 y 18 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. Ciclo 18 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina

Hospital de León	10	12.11.2019	<u>Paciente 349-15</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 3 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	11	12.11.2019	<u>Paciente 349-16</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 2 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	12	12.11.2019	<u>Paciente 349-17</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 6 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	13	12.11.2019	<u>Paciente 349-18</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 10, 13, 16, 17 y 18 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. Ciclo 1, 13, 14, 16, 18 y 19 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 10 y 17 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclos 13 y 18 – evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de León	14	12.11.2019	<u>Paciente 349-21</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección – exploración basal: no se determina la fracción de eyección. Visita final – evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclo 1 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	15	12.11.2019	<u>Paciente 349-22</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Fallecimiento – fallecimiento: no consta fecha exacta del día del exitus. Ciclo 4 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	16	12.11.2019	<u>Paciente 349-23</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección – exploración basal: no se determina la fracción de eyección. Ciclo 1 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	17	12.11.2019	<u>Paciente 349-27</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 3 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital de León	18	12.11.2019	<u>Paciente 349-28</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 1 – evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de León	19	06.02.2020	<u>Paciente 349-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 31, 36 y 37 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclos 10, 15, 34, 35, 38, 39, 40 y 41 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 34, 35 y 36 – evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.

Hospital de León	20	06.02.2020	<u>Paciente 349-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 25 y 29 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclos 17, 28, 30, 31 y 32 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital de León	21	06.02.2020	<u>Paciente 349-4:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 2, 5 y 7 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclos 6, 17, 18 y 19 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital de León	22	06.02.2020	<u>Paciente 349-5:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 3, 4 y 5- evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	23	06.02.2020	<u>Paciente 349-10:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección – exploración basal: fracción de eyección. Ciclo 8 - evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero.
Hospital de León	24	06.02.2020	<u>Paciente 349-14:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección – exploración basal: fracción de eyección. Visita Final – evaluación de la respuesta: no se evalúa por exitus del paciente. Ciclo 1 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero.
Hospital de León	25	06.02.2020	<u>Paciente 349-15:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Visita Final – evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclo 2 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital de León	26	06.02.2020	<u>Paciente 349-17:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 8 - evaluación de la respuesta: Carece de analíticas que permitan realizar la evaluación de la respuesta hasta el momento de su discontinuación.
Hospital de León	27	06.02.2020	<u>Paciente 349-18:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 26 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. Ciclo 24 y 26 – evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 2 y 25 - evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital de León	28	06.02.2020	<u>Paciente 349-23:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 11 - evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclo 13 – evaluación de la respuesta: no se evalúa por exitus del paciente.

Hospital de León	29	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección: Exploración basal: fracción de eyección. Ciclos 14, 26, 30, 33, 36 y 38: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 45, 46 y 47: Estado del paciente: signos vitales. Ciclo 42: Evaluación de la respuesta: CM en orina Ciclos 43, 44 y 46: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclo 45 y 47: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 45: Calidad de vida: no se realiza el formulario.</p>
Hospital de León	30	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección: Exploración basal: fracción de eyección. Ciclos 33 y 34: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclo 35: Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 36, 37 y 38: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 36, 37 y 38: Calidad de vida: no se realiza el formulario.</p>
Hospital de León	31	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-8:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 5, 8, 10, 15 y 35: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. Ciclo 13: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en suero. Ciclo 22: Evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 24, 25 y 27: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. Ciclos 26 y 34: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 28: Evaluación de la respuesta: CM en orina, Inmunofijación en suero y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 31 y 36: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 33: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.</p>
Hospital de León	32	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-18:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclos 28 y 30: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. Ciclo 29: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. Ciclo 31: Evaluación de la respuesta: CM en suero e Inmunofijación en orina.</p>
Hospital de León	33	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-25:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 11, 12 y 16: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 15: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital de León	34	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-27:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Selección: Analítica basal:β2 Microglobulina Ciclos 4 - 10, 17 y 18: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclo 11: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 13: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclos 14 - 16: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero.</p>

Hospital de León	35	19.08.2020	<p><u>Paciente 349-28:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 11: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 16 - 18: Estado del paciente: signos vitales Ciclo 3, 5 - 9, 17: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. Ciclos 4, 10: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclos 11 - 13, 15 y 18: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. Ciclo 14: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 16: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en suero.</p>
Hospital de León	36	03.12.2020	<p><u>Paciente 349-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Estado del paciente: - Ciclo 1: valores hematológicos el día 22 de tratamiento. - Ciclos 14, 15, 17, 22 y 25: ECOG. - Ciclos 36, 37 y 40-42: signos vitales. - Evaluación de la respuesta: - Ciclos 39-41: CM suero (gr/dL), CM orina (gr/24H) y cadenas ligeras libres en suero. - Calidad de vida: - Ciclos 8, 11 y 38.</p>
Hospital de León	37	03.12.2020	<p><u>Paciente 349-8:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Selección: - Exploración basal: fracción de eyeción (%). - Historia médica relevante: año de diagnóstico. - Evaluación ósea: resultado serie ósea. - PET-TAC. - Estado del paciente: - Ciclo 3: ECOG. - Calidad de vida: - Ciclos 33 y 34</p>
Hospital de León	38	03.12.2020	<p><u>Paciente 349-10:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Calidad de vida: - Ciclos 6 y 8.</p>

Hospital de León	39	18.05.2021	<p><u>Paciente 349-1:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 49 y 52: signos vitales - Ciclo 50: ECOG - Ciclo 51: ECOG y signos vitales - Evaluación de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 48: IF en orina y cadenas ligeras libres en suero - Ciclos 49-53: IF en orina - Ciclos 54 y 55: cadenas ligeras libres en suero - Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 55
Hospital de León	40	18.05.2021	<p><u>Paciente 349-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 43 y 44: ECOG y signos vitales - Ciclo 46: valores bioquímicos - Evaluación de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 42: CM suero y CM orina - Ciclos 43-45: CM suero, CM orina y cadenas ligeras libres en suero - Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 42 y 43
Hospital de León	41	18.05.2021	<p><u>Paciente 349-8:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 34: signos vitales - Evaluación de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 37-39 y 41: IF en orina - Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 38, 39 y 41-43
Hospital de León	42	18.05.2021	<p><u>Paciente 349-27:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 19-21 y 23: IF en orina - Ciclo 22: IF en orina y cadenas ligeras libres en suero - Ciclo 25: CM orina y cadenas ligeras libres en suero
Hospital de León	43	18.05.2021	<p><u>Paciente 349-28:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita final: signos vitales - Evaluación de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 25: cadenas ligeras libres en suero - Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 25

Hospital de León	44	17.11.2021	<u>Paciente 349-3:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Evaluación de la respuesta: - Ciclos 46, 47, 48, 50: CM suero, CM orina y cadenas ligeras libres en suero
Hospital de León	45	17.11.2021	<u>Paciente 349-8:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Evaluación de la respuesta: - Ciclo 46: cadenas ligeras libres en suero - Calidad de vida: - Ciclo 46
Hospital de León	46	17.11.2021	<u>Paciente 349-18:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Evaluación de la respuesta: - Ciclos 39, 42: IF en orina - Ciclo 43: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero
Hospital de León	47	17.11.2021	<u>Paciente 349-27:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Evaluación de la respuesta: - Ciclos 24, 30, 31: IF en orina y cadenas ligeras libres en suero - Ciclo 26-29: IF en orina
Hospital de León	48	17.11.2021	<u>Paciente 349-28:</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Evaluación de la respuesta: - Ciclo 19: IF en suero, IF en orina y cadenas ligeras libres en suero - Ciclo 20, 22: IF en suero e IF en orina - Ciclo 23: CM en orina, IF en orina e IF en suero
Hospital de León	49	06.09.2022	<u>Paciente 349-1</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Evaluación de la respuesta - Ciclos 56, 58, 60, 63, 66 cadenas ligeras - Ciclos 57-60, 62, 63-67 inmunofijación orina - Ciclo 61 cm orina Estado del paciente - Ciclos: 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63-70 signos vitales - Ciclos: 63, 67 ECOG Calidad de vida - Ciclos 64, 67

Hospital de León	50	20.10.2022	<u>Paciente 349-3</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Selección plasmocitoma: Tamaño otras lesiones - Estado del paciente: ciclos 47,51, 52 signos vitales - Estado del paciente: ciclos 47, valores bioquímicos - Evaluación de la respuesta: ciclos 49, 51, 52 analítica completa - Calidad de vida: ciclos 51, 52
Hospital de León	51	20.10.2022	<u>Paciente 349-8</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - V. Final: signos vitales y ECOG - Estado del paciente: ciclos 2, 18 ECOG - Estado del paciente: ciclos 5, 44, 53 signos vitales - Evaluación de la respuesta: ciclos 52 CM orina - Calidad de vida: ciclos 51, 52, 53
Hospital de León	52	20.10.2022	<u>Paciente 349-18</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Selección: evaluación ósea
Hospital de León	53	16.05.2023	<u>Paciente 349-01</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 71: En la Evaluación de la respuesta no se midieron las cadenas libres. Ciclo 74,75,76: No se realiza el ECOG.
Hospital de León	54	16.05.2023	<u>Paciente 349-18</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 30: No se realiza el cuestionario de calidad de vida. Ciclo 37,38,40,48 : No se realiza el ECOG.
Hospital de León	55	16.05.2023	<u>Paciente 349-01</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 38: No se realiza el cuestionario de calidad del paciente.
Hospital de León	56	16.05.2023	<u>Paciente 349-18</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 15, 26,33,45 : No se realiza el cuestionario de calidad de vida.
Hospital de León	57	16.05.2023	<u>Paciente 349-27</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 3,5,8,12,13,17 : No se realizó el ECOG.

Hospital de León	58	30.08.2023	<u>Paciente 349-18</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Visita final: - Plasmocitomas. - Estado del paciente: - Ciclo 8, 16 y 64: No se realizó el ECOG. - Evaluación de la respuesta: - Ciclos 53 y 56: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 56: Inmunofijación en suero. - Ciclo 62: Inmunofijación en suero.
Hospital de León	59	30.08.2023	<u>Paciente 349-27</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: Ciclo 37, 40, 43 y 45: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras en suero.
Hospital de León	60	30.08.2023	<u>Paciente 349-01</u> No se realizaron las siguientes pruebas especificadas por protocolo: - Visita Final: No se realiza el ECOG. - Evaluación de la respuesta: - Ciclo 76 y 77: No se realiza inmunofijación en orina.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital de la Fe	1	29.09.2017	<u>Paciente 358-3</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determinan las cadenas ligeras libres. - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.
Hospital de la Fe	2	29.09.2017	<u>Paciente 358-3</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determinan las cadenas ligeras libres. - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.
Hospital de la Fe	3	27.07.2018	<u>Paciente 358-2</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el valor de CMO. - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: No se determina el valor de CMO.
Hospital de la Fe	4	27.07.2018	<u>Paciente 358-3</u> - Ciclo 1: Estado del paciente: No se determinan los signos vitales. - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: No se determina el valor de CMO. - Ciclo 3: Evaluación de la respuesta: No se determina el valor de CMO. - Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de la Fe	5	04.02.2019	<u>Paciente 358-4</u> - Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el valor de CMO. - Selección – Exploración basal: No se determina el peso, la talla y la Fracción de Eyección. - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 1 – Calidad de Vida: No se realiza el Cuestionario de calidad de vida, FACIT - V. Final – Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de la Fe	6	04.02.2019	<u>Paciente 358-5</u> - Selección – Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. - Ciclo 1: Estado del paciente: No se determina los valores de CMs y CMO. - V. Final: Estado del paciente: No se determina los valores de CMs y CMO.
Hospital de la Fe	7	05.08.2019	<u>Paciente 358-6</u> - Selección – No se determina la altura. - Ciclo 7 – Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 9-11, 13 y 14 – Estado del paciente: No se determina el ECOG.
Hospital de la Fe	8	05.08.2019	<u>Paciente 358-7</u> - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CMO. - Ciclo 4 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMO ni las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CMO.
Hospital de la Fe	9	17.02.2020	<u>Paciente 358-3</u> - Ciclos 2, 3, 4, 5 y 6: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario de calidad de vida. - Ciclo 9: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de la Fe	10	17.02.2020	<u>Paciente 358-5</u> Ciclo 1: Estado del paciente: no se determina el ECOG.

Hospital de la Fe	11	17.02.2020	<u>Paciente 358-6</u> Ciclos 17, 18, 19 y 20: Estado del paciente: no se determina el ECOG.
Hospital de la Fe	12	17.02.2020	<u>Paciente 358-7</u> - Visita final: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. - Ciclo 12: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Dr. Peset	1	02.11.2016	<u>Paciente 357-1:</u> - Selección: - En el apartado "Historia médica relevante" del e-CRD, se refleja que el paciente padece hipertensión y cataratas pero se desconoce la fecha de diagnóstico de dichas patologías. - En el apartado "PET TAC" del e-CRD, se refleja la presencia de un PET TAC patológico pero se desconoce su distribución. - Se verifica que los datos reflejados en el apartado "Aspirado de médula ósea" del e-CRD, proceden del laboratorio local. Según el protocolo, durante el proceso de screening se debe enviar una muestra de médula ósea al laboratorio de referencia. La monitora informa de la importancia de realizar dicho envío de muestras, aunque se haya hecho un aspirado de médula ósea reciente, puesto que es una prueba indispensable para poder comparar la evolución celular del paciente pre y post tratamiento.
Hospital Dr. Peset	2	02.11.2016	<u>Paciente 357-2:</u> Durante la visita de monitorización de fecha 2 de noviembre de 2016, el Dr. de la Rubia solicita a la monitora la consulta sobre la inclusión de un paciente que a pesar de haber sido tratado con una única dosis de Velcade, es candidato a entrar en el estudio según indican las pruebas realizadas hasta el momento. El Dr. De la Rubia, aconseja la entrada en el estudio GEM CLARIDEX como la mejor opción terapéutica para su enfermedad. La monitora traslada esta cuestión a los coordinadores del estudio que a fecha 4 de noviembre dan su aprobación para incluir a dicho paciente. El día 7 de noviembre de 2016 el paciente 357-2 firma el CI y comienza las pruebas de selección.
Hospital Dr. Peset	3	07.05.2018	<u>Paciente 357-9:</u> A día +15 del ciclo 2, la Dra. Cejalvo revisa la toma de tratamiento con el paciente y verifica de que, por error del mismo, ha tomado la siguiente medicación: - 5 comprimidos de Lenalidomida 25mg (dosis total 125 mg) los días 14 y 21 de Diciembre. - 1 comprimido de Fortecortin 5mg una vez al día desde el 14 de Diciembre. Posteriormente, comprueba que en la documentación entregada al paciente, consta de forma correcta la prescripción. La Dra. Cejalvo verifica que el paciente se encuentra asintomático, no presenta deterioro clínico, ningún tipo de toxicidad atribuible a la toma de Lenalidomida y en el hemograma no presenta ninguna citopenia. Según las instrucciones de la AEMPS "se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo". Por tanto, la monitora traslada esta cuestión a los coordinadores del estudio que, a fecha 2 de Enero de 2018, indican a la Dra. Cejalvo que suspenda el tratamiento de Lenalidomida hasta el final del ciclo 2 y reanude la dosis de Dexametasona que le corresponda en el día 21 del ciclo 2. Asimismo, se le pide que valore hacer un entrenamiento al paciente previo a iniciar el ciclo 3. No obstante, si se considera que no va a cumplir el tratamiento correctamente se debería sacar el ensayo por su propia seguridad.
Hospital Dr. Peset	4	30.09.2019	<u>Paciente 357-2:</u> - Ciclo 1: no se realiza la Inmunofijación en orina ni se determinan las Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 2: no se determina el CM en orina.

Hospital Dr. Peset	5	05.02.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 357-13:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: Analítica Basal: $\beta 2$ Microglobulina - Selección: Enfermedad al Diagnóstico: ECOG - Selección: Exploración Basal: Peso y talla. - Ciclo 1: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario. - Ciclos 1 y 6: Estado del paciente: ECOG - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en orina - Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina, Bandas Oligoclonales, y Cadenas Ligeras libres en suero. - Ciclo 6: Evaluación de la respuesta: Cadenas Ligeras libres en suero. - Ciclo 7: Evaluación de la respuesta: CM en orina e inmunofijación en suero.
Hospital Dr. Peset	6	05.02.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 357-15:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 5, 6, 7 y 10: Evaluación de la respuesta: Cadenas Ligeras libres en suero. - Ciclos 9 y 13: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 12: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y Cadenas Ligeras libres en suero
Hospital Dr. Peset	7	05.02.2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 357-16:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: CM en orina y Cadenas Ligeras libres en suero. - Ciclo 2: Estado del paciente: ECOG - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en orina - Ciclos 3, 4 y 5: Evaluación de la respuesta: Cadenas Ligeras libres en suero. - Ciclos 7 y 11: Evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina.
Hospital Dr. Peset	8	26.01.2023	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:<u>Paciente 357-10:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ciclo 39: cuestionario de calidad de vida -Ciclos 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 y 50: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina.
Hospital Dr. Peset	9	12.08.2021	<p><u>Paciente 357-16:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 3 y 7: no se realiza el cuestionario de calidad de vida.
Hospital Dr. Peset	10	26.01.2023	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 357-15:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ciclo 39: cuestionario de calidad de vida -Ciclos 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 y 50: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina.
Hospital Dr. Peset	11	26.01.2023	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 357-10:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ciclo 39: cuestionario de calidad de vida -Ciclos 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 y 50: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina.
Hospital Dr. Peset	12	25.05.2023	<p><u>Paciente 357-2:</u></p> <p>Ciclo 3, 8: En la evaluación de la respuesta no se realiza la medida de las cadenas libres en suero ni la CM en suero.</p>
Hospital Dr. Peset	13	25.05.2023	<p><u>Paciente 357-3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: No se realiza la evaluación ósea. - Visita final: No se miden los plasmocitomas. La evaluación de la respuesta no se realizó en esta visita debido al fallecimiento del paciente. - Ciclo 5: No se realiza el cuestionario de calidad de vida.

Hospital Dr. Peset	14	25.05.2023	<u>Paciente 357-6:</u> - Visita final: No se realizó el CM en orina. - Ciclo 3: No se realiza el ECOG. - Ciclo 22: No se realiza el CM en orina. - Ciclo 24: No se midieron las cadenas libres en suero.
Hospital Dr. Peset	15	25.05.2023	<u>Paciente 357-8:</u> - Selección: En enfermedad de diagnóstico no se realiza el ECOG ni se mide el CM en orina. Además no se realizó la evaluación ósea ni se miden los plasmocitomas. - Visita final: No se realiza la evaluación de la respuesta ni la medida de los plasmocitomas debido al fallecimiento del paciente.
Hospital Dr. Peset	16	25.05.2023	<u>Paciente 357-9:</u> - Visita final: En la evaluación de la respuesta no se realiza la medida de las cadenas libres. - Ciclo 5: No se realiza la calidad de vida en este ciclo.
Hospital Dr. Peset	17	25.05.2023	<u>Paciente 357-10:</u> - Ciclo 9,35: En la evaluación de la respuesta no se miden las cadenas libres. - Ciclo 35: No se realiza la evaluación de la respuesta. - Ciclo 6: No se realiza el cuestionario de calidad de vida en este ciclo.
Hospital Dr. Peset	18	25.05.2023	<u>Paciente 357-12:</u> - Selección: En la exploración basal no se mide el FEVI y no se realiza el PET-TAC. - Ciclo 1,2,3,4,5, 6 y 7: No se realiza el ECOG. - Ciclo 15: No se realiza la evaluación de la respuesta en este ciclo.
Hospital Dr. Peset	19	25.05.2023	<u>Paciente 357-15:</u> No se realizan las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 2,3,5,53, 55: No se realiza el cuestionario de calidad de vida. - Ciclo 16: No se realiza la evaluación de la respuesta en este ciclo debido a que el paciente tuvo COVID-19. - Ciclo 17,53,55: No se realiza el ECOG. - Ciclo 52, 54: Evaluación de la respuesta no realizada. - Ciclo 53,55: En evaluación de la respuesta, no se mide el CM en orina. - Visita final: No se realiza la evaluación de la respuesta.
Hospital Dr. Peset	20	25.05.2023	<u>Paciente 357-16:</u> No se realizan las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Visita final: No se realiza el ECOG.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Morales Messenguer	1	10.11.2016	<p><u>Paciente 351-01</u> Se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo:</p> <p>- <u>Selección:</u> - En el apartado "Historia médica relevante" del e-CRD, se refleja que el paciente padece hipertensión, dislipidemia, prótesis de rodilla y síndrome vertiginoso, sin embargo, se desconoce la fecha de diagnóstico de dichas patologías, la Study Coordinator comenta a la monitora que dicha información no estaba en el historial clínico del que disponen, además el paciente habría discontinuado la que haría difícil obtener esa información.</p> <p>- <u>Ciclo 1:</u> - En el apartado "Evaluación de la respuesta" del e-CRD, no se refleja el valor de CM orina (gr/24H). La Study Coordinator informa que en la analítica fuente aparece la IF en orina positiva pero no se pudo calcular la proteinuria al no conocer el volumen de orina 24h.</p> <p>- <u>Ciclo 2 y visita final:</u> - En el apartado "Evaluación de la respuesta" del e-CRD, no se refleja el valor del CM en orina ni las cadenas ligeras. La Study Coordinator comenta a la monitora que al salir el paciente del estudio no se solicitó al laboratorio la inmunofijación en orina, el proinograma ni las cadenas ligeras.</p>
Hospital Morales Messenguer	2	22.06.2017	<p><u>Paciente 351-09</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.</p>
Hospital Morales Messenguer	3	22.06.2017	<p><u>Paciente 351-06</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección - Enfermedad al diagnóstico: No se determinan las cadenas ligeras libres (sFLC-κ y sFLC-λ). - Exploración basal: No se determina el peso, la talla, ni la Fracción de Eyección. Ciclo 1 - Estado del paciente: No se determina el ECOG.</p>
Hospital Morales Messenguer	4	22.06.2017	<p><u>Paciente 351-07</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección - Enfermedad al diagnóstico: No se determina el CM en orina ni las cadenas ligeras libres (sFLC-κ y sFLC-λ) - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.</p>
Hospital Morales Messenguer	5	22.06.2017	<p><u>Paciente 351-08</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.</p>
Hospital Morales Messenguer	6	21.03.2018	<p><u>Paciente 351-15</u> El paciente está teniendo una toxicidad excesiva al tratamiento (actualmente está el D35C2), por lo que se está retrasando el inicio del ciclo 3 por mal estado general. El ciclo 2 se inició con reducción de un nivel de dosis y, por protocolo, el tercer ciclo debería iniciarlo con reducción de un nivel de dosis adicional: 15 mg/día. El Dr. de Arriba solicita autorización para que el ciclo 3 lo pueda iniciar con reducción de dos niveles de dosis (10 mg/día) ya que de esta forma tendrá una mejor tolerancia al tratamiento y así continuar en el estudio. La monitora traslada esta consulta a las coordinadoras del estudio que, a fecha 22 de Marzo de 2018, aceptan esta reducción de dos niveles de dosis.</p>

Hospital Morales Messenguer	7	02.10.2018	<p><u>Paciente 351-02</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. Ciclo 2 – Estado del paciente: No se determina el ECOG. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 3 – Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclo 4 – Estado del paciente: No se determina el ECOG. - Evaluación de la respuesta: No se determinan las cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 5 – Estado del paciente: No se determina el ECOG.</p>
Hospital Morales Messenguer	8	02.10.2018	<p><u>Paciente 351-03</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección – Analítica Basal: No se determina el calcio corregido ni la $\beta 2$-microglobulina. - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección. - Historia Médica Relevante: No se indica el año de diagnóstico de los vértigos. Ciclo 1 - Evaluación de la respuesta: No se realizan las inmunofijaciones en suero ni en orina. - Calidad de vida: No se realizó el cuestionario de calidad de vida. Ciclo 1 - Calidad de vida: No se realizó el cuestionario de calidad de vida. Visita Final – Visita Final: No se determina el ECOG.</p>
Hospital Morales Messenguer	9	02.10.2018	<p><u>Paciente 351-05</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina el peso ni la Fracción de Eyección. Ciclos 1, 2 y 4 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 6 - Evaluación de la respuesta: No se realizan la inmunofijación en suero.</p>
Hospital Morales Messenguer	10	07.03.2019	<p><u>Paciente 351-03</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el CMo.</p>
Hospital Morales Messenguer	11	07.03.2019	<p><u>Paciente 351-10</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclo 1 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 2 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina Ciclo 3 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 5 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclo 6 - Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero Ciclo 8 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina Ciclo 11 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo.</p>
Hospital Morales Messenguer	12	07.03.2019	<p><u>Paciente 351-13</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG. Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina talla, peso ni fracción de eyección. Ciclo 1 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclos 3-5 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclos 6 y 7 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclo 8 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo</p>

Hospital Morales Messenguer	13	07.03.2019	<u>Paciente 351-17</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG
Hospital Morales Messenguer	14	04.06.2019	<u>Paciente 351-02</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 6, 8, 14, 15 y 17 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclos 6, 7, 14, 15, 17, 19 y 21 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero y orina. Ciclos 9 y 10 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina. Ciclo 13, 18, 20 y 22 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero. Ciclo 11 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en suero ni las bandas oligoclonales. Ciclos 16 y 23 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina ni Inmunofijación en suero
Hospital Morales Messenguer	15	04.06.2019	<u>Paciente 351-06</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclo 2 - Evaluación de la respuesta: No se determinan las Cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 4, 8 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 5, 9, 12 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina. Ciclo 3 - Estado del paciente: No se determina el ECOG
Hospital Morales Messenguer	16	04.06.2019	<u>Paciente 351-07</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclo 7, 11, 12, 13, 14 - Estado del paciente: No se determina el ECOG. Ciclo 2 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CMo. Ciclo 3, 4 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en orina. Ciclos 5, 9, 11, 12, 13, 14 y 17 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero y orina. Ciclo 6, 7, 8, 10, 15 y 18 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero. Ciclo 16 - Evaluación de la respuesta: No se determina la Inmunofijación en suero y orina ni las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Morales Messenguer	17	14.01.2020	<u>Paciente 351-05</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 6, 12, 14, 16, 18, 20 y 21: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero. Ciclos 8, 11: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni la inmunofijación en suero. Ciclo 9, 13, 15, 17: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero ni la inmunofijación en orina.
Hospital Morales Messenguer	18	14.01.2020	<u>Paciente 351-06</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 14, 16 y 19: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina. Ciclos 6, 7 y 15: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario de calidad de vida. No se siguieron las directrices estipuladas por protocolo en los siguientes ciclos: Ciclos 1-15: Medicación: el paciente, mayor de 75 años, toma dexametasona 40mg. El protocolo indica que para estos pacientes, la dosis semanal es de 20mg.
Hospital Morales Messenguer	19	14.01.2020	<u>Paciente 351-07</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 26: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero ni la inmunofijación en orina. Ciclo 27: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni la inmunofijación en suero. Ciclos 28 y 29: evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero

Hospital Morales Messenguer	20	14.01.2020	<u>Paciente 351-09</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclo 6: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en suero. Ciclos 9 -22, 24, 26-29, 31 y 32: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina. Ciclo 23: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en suero, ni la inmunofijación en orina ni las bandas oligoclonales. Ciclos 5 y 7: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario de calidad de vida.
Hospital Morales Messenguer	21	14.01.2020	<u>Paciente 351-10</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 7, 12, 14, 19, 21, 23, 25 y 27: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina. Ciclos 15 y 16: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclos 20 y 22: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Morales Messenguer	22	14.01.2020	<u>Paciente 351-12</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: Ciclos 1 y 4: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. Ciclos 3 y 5: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina. Ciclos 7, 9- 12, 14 y 15: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero. Ciclo 8, 13, 16, 17, 19, 21-23: Evaluación de la respuesta: no se determina ni la inmunofijación en suero ni la inmunofijación en orina. Ciclo 18: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina ni la inmunofijación en suero. Ciclo 24: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en suero ni la inmunofijación en orina.
Hospital Morales Messenguer	23	14.01.2020	Desde el día 04 de junio del 2019 hasta el 14 de enero del 2020, se han encontrado las siguientes desviaciones de temperaturas: - El día 21/07/2019 se registró una temperatura máxima de 26,8 °C. - El día 22/07/2019 se registró una temperatura máxima de 26,7 °C. - El día 15/09/2019 se registró una temperatura máxima de 27,3 °C. - El día 16/09/2019 se registró una temperatura máxima de 27,3 °C. - El día 05/10/2019 se registró una temperatura máxima de 26,2 °C. - El día 22/10/2019 se registró una temperatura máxima de 32,9 °C. - El día 24/10/2019 se registró una temperatura máxima de 26,3 °C. - El día 19/11/2019 se registró una temperatura máxima de 27,4 °C. - El día 26/11/2019 se registró una temperatura máxima de 56,8 °C. - El día 02/12/2019 se registró una temperatura máxima de 29,0 °C.
Hospital Morales Messenguer	24	22/07/2020 - 23/07/2020	<u>Paciente 346-08</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclos 8, 16 y 18: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 10 y 11: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclos 13, 14 y 23: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 15, 19-21 y 24-26: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. - Ciclo 17: Evaluación de la respuesta: CM en suero e Inmunofijación en orina. - Ciclos 22, 27 y 28: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en suero.

Hospital Morales Messenguer	25	22/07/2020 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-04</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: Enfermedad al Diagnóstico: ECOG, CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Selección: Exploración basal: Peso y fracción de eyección. - Ciclo 1: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 1 y 4: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 8, 9, 18, 19 y 30: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 15: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 21: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en orina. - Ciclos 28, 36 y 37: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 29, 31-35 y 38-43: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina.
Hospital Morales Messenguer	26	22/07/2020 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-06</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 27, 28 y 34: Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 23: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 24, 28, 31, 34: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina. - Ciclos 27, 29, 30: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 32: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 35: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 36: Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Morales Messenguer	27	22/07/2023 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-07</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 37: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 23 y 37: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 22, 30-34 y 38: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina. - Ciclos 35 y 36: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en suero. - Ciclos 6 y 17: Calidad de vida: no se completa el formulario
Hospital Morales Messenguer	28	22/07/2020 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-09</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 33, 34, 36 y 37: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital Morales Messenguer	29	22/07/2020 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-12</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 13: Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 25: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 26 y 29-31: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina.
Hospital Morales Messenguer	30	22/07/2020 - 23/07/2020	<p><u>Paciente 351-13</u></p> <p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selección. Enfermedad al diagnóstico: ECOG. - Ciclo 26: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 6, 10-12, 16, 18-22 y 24, 29: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclos 13, 14, 23, 26-28, 30 y 31: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 17: Evaluación de la respuesta: CM en suero y en orina, Bandas Oligoclonales y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 2, 4, 7, 8, 10 y 20: Calidad de vida: no se completa el formulario.

Hospital Morales Messenguer	31	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 346-08</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclos 14 y 33: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 17 y 30: Evaluación de la respuesta: CM en suero e Inmunofijación en orina. - Ciclos 31 y 32: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero e Inmunofijación en orina.
Hospital Morales Messenguer	32	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-02</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclos 31, 32 y visita final: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero e Inmunofijación en orina. - Ciclos 28 y 30: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 29: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 12 y 16: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario.
Hospital Morales Messenguer	33	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-04</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 20: Evaluación de la respuesta: CM en suero. - Ciclos 26 y 48: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero.
Hospital Morales Messenguer	34	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-06</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 28: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero e Inmunofijación en orina. - Ciclos 37, 38 y 39: Evaluación de la respuesta: CM en orina e Inmunofijación en suero.
Hospital Morales Messenguer	35	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-08</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 4 y 11: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclos 5, 6 y 8: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 13: Evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 11: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario. - Visita final: Evaluación de la respuesta: CM en suero.
Hospital Morales Messenguer	36	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-09</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 29: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 41 y 42: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital Morales Messenguer	37	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-12</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Selección: Exploración basal: fracción de eyección. - Ciclo 27: Evaluación de la respuesta: CM en suero y en orina. - Ciclos 32 y 34: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina. - Ciclo 33: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 35: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario.
Hospital Morales Messenguer	38	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-13</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 33: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.

Hospital Morales Messenguer	39	11/09/2020 - 12/09/2020	<u>Paciente 351-14</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclos 1, 3, 4 y 7: Estado del paciente: ECOG - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en suero y en orina. - Ciclos 4, 12 y 13: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclos 8, 9 y 11: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 5, 12 y 15: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario.
Hospital Morales Messenguer	40	15.04.2021	<u>Paciente 346-08</u> No se realizaron las siguiente pruebas estipuladas por protocolo: - Cuestionario de calidad de vida: ciclos 10, 14, 18, 26 y 30
Hospital Morales Messenguer	41	15.04.2021	<u>Paciente 351-16:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en suero y detección de bandas oligoclonales. - Ciclo 3: Evaluación de la respuesta: CM en orina e inmunofijación en suero. - Ciclo 4: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 6: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. - Ciclo 7: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y orina. - Ciclo 8: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 10: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 11: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y CM en orina. - Ciclo 12: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 13: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 1 y 2: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario
Hospital Morales Messenguer	42	15.04.2021	<u>Paciente 351-18:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 2: Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 1 y 2: Evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 4: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y CM en orina. - Ciclo 6: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 2, 5 y 6: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario. - Ciclo 7: Calidad de vida: no se responden las siguientes preguntas; - Me siento cansado - Tengo dificultad para comenzar cosas porque estoy cansado. - Necesito dormir durante el día. - Ciclo 8: Calidad de vida: no se responden las siguientes preguntas; - Me siento cansado. - Necesito dormir durante el día. - Ciclo 9: Calidad de vida: no se responde la pregunta "Me siento fatigado".

Hospital Morales Messenguer	43	15.04.2021	<u>Paciente 351-19:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 2, 3, 5, 6 y 7: Estado del paciente: ECOG. - Ciclo 10: Calidad de vida: no se realiza el cuestionario. - Ciclos 10: Evaluación de la respuesta: CM en orina ni cuantificación de cadenas libres en suero.
Hospital Morales Messenguer	44	28.10.2021	<u>Paciente 351- 17</u> Durante visita de monitorización y en relación a las pruebas realizadas al paciente, se detectaron las siguientes desviaciones de protocolo: No se realizan las siguientes pruebas establecidas en el protocolo: Estado del paciente: no se realiza ECOG en los ciclos 3 y 5 Evaluación de la respuesta: no se mide CM en orina en los ciclos 2, 3, y 5 Evaluación de la respuesta: no se realiza la IF en orina durante los ciclos 6 y 7 Calidad de vida: no se rellena el cuestionario en los ciclos 2 y 8
Hospital Morales Messenguer	45	15.04.2021	<u>Paciente 346-08:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Cuestionario de calidad de vida: ciclos 10, 14, 18, 26 y 30.
Hospital Morales Messenguer	46	13.06.2023	<u>Paciente 346-08:</u> Durante la presente visita de monitorización, se detectaron las siguientes desviaciones al protocolo: - Ciclos 52, 54-56, 59, 62: No se evalúa IF suero e IF orina en los - Ciclo 58: No se determina CM suero, cadenas libres e IF orina. No se realiza cuestionario de calidad de vida. - Visita final: No se evalúa plasmocitomas
Hospital Morales Messenguer	47	15.04.2021	<u>Paciente 346-08:</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 34: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclo 35: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina. - Ciclos 36: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero y en orina y la cuantificación de cadenas libres en suero. - Ciclos 37: Evaluación de la respuesta: CM en orina, Inmunofijación en suero y la cuantificación de cadenas libres en suero.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital de Canarias	1	11.11.2016	<p><u>Paciente 354-6:</u> Según el protocolo se deben enviar al laboratorio de referencia muestras de sangre periférica y suero en el día 21 del Ciclo 2 para la caracterización inunofenotípica del estado inmune del paciente.</p> <p>La Study Coordinator de este centro informa a la monitora, que por olvido, las muestras requeridas para el día 21 del Ciclo 2 del paciente 354-6 no fueron recogidas en esa fecha. Se procedió a su envío al laboratorio de referencia a fecha de 10 de noviembre de 2016 coincidiendo con el C4D1 de este paciente.</p>
Hospital de Canarias	2	11.11.2016	<p><u>Paciente 354-7:</u> Según el protocolo se deben enviar al laboratorio de referencia muestras de sangre periférica y suero en el día 21 del Ciclo 2 para la caracterización inunofenotípica del estado inmune del paciente.</p> <p>La Study Coordinator de este centro informa a la monitora, que por olvido, las muestras requeridas para el día 21 del Ciclo 2 del paciente 354-7 no fueron recogidas en esa fecha. Se procedió a su envío al laboratorio de referencia a fecha de 21 de noviembre de 2016 coincidiendo con el C4D1 de este paciente.</p>
Hospital de Canarias	3	21.12.2016	<p><u>Paciente 354-7:</u> - Medicación C1: El paciente comienza el tratamiento el 23 de agosto de 2016 dispensándose una dosis de lenalidomida 25mg.</p> <p>A fecha de 31 de agosto de 2016, tras una semana de tratamiento, el paciente presenta una insuficiencia renal que lleva a disminuir la dosis de lenalidomida a 15mg. Por error el paciente se tomó el blister completo de 15 mg por lo que la dosis total del ciclo fueron 7 días 25 mg y 21 de 15 mg, lo que hace un ciclo de 28 días en lugar de 21.</p>
Hospital de Canarias	4	21.12.2016	<p><u>General</u> No se tiene información de las fechas de diagnóstico para la historia médica relevante de los pacientes 354-2, 354-3, 354-4, 354-6, 354-7 y 354-10.</p> <p>Según indica el protocolo durante el periodo de screening, se debe conocer la Historia Clínica de todos los pacientes incluidos. La Study Coordinator comenta que es complicado conocer las fechas cuando los acontecimientos ocurrieron en otro hospital y no están reflejadas en la historia actual.</p>
Hospital de Canarias	5	21.12.2016	<p><u>Paciente 354-6:</u> Durante la pasada visita de monitorización en el Servicio de Farmacia se detecta un descuadre en la medicación debido a la dispensación en el C1 de lenalidomida 15mg no procedente de los envíos realizados para el GEM CLARIDEX. Dicha medicación con número de lote 14F0688, Kit 2004987 y fecha de caducidad 09/2016 fue dispensada el 19 de agosto de 2016 procedente del estudio GEM2014.</p>
Hospital de Canarias	6	12.07.2017	<p><u>Paciente 354-14:</u> Por error, durante el ciclo2, la paciente tomó dexametasona diariamente del día 1 al día 5 de ciclo, en lugar de los días 1, 8, 15 y 22 según indica el protocolo.</p> <p>La paciente fue ingresada en el hospital el 20/06/2017 con diagnóstico de síndrome disentérico, con resolución del cuadro el 22/06/2017. Todavía permanece en el hospital para observación y tratamiento debido a otro AAG descrito como insuficiencia renal aguda.</p> <p>No se puede descartar daño secundario por Lenalidomida y nefropatía asociada con el mieloma.</p>

Hospital de Canarias	7	21.07.2017	<p><u>Paciente 354-14:</u> Por error, la paciente ha consumido más dosis de Lenalidomida y Dexametasona a la especificada por protocolo. La paciente fue hospitalizada con diagnóstico de insuficiencia renal aguda y fue tratada con diálisis. Debido a este evento, el tratamiento del estudio fue discontinuado permanentemente. El exceso de lenalidomida justifica la toxicidad renal. La paciente fue discontinuada del estudio y comenzó otra línea de tratamiento el 17/07/2017. Continúa con diálisis.</p>
Hospital de Canarias	8	25.04.2017	<p><u>Paciente 354-15:</u> El 25 de abril de 2017 el centro encuentra un paciente candidato a entrar en el estudio que cumple todos los criterios de inclusión, y todos los criterios de exclusión, salvo uno ya que el paciente presenta amiloidosis pero de tipo cardíaca senil. Su historia médica es la siguiente: "Varón de 72 años que ingresa inicialmente por insuficiencia cardíaca y tras compensación del cuadro se diagnostica de mieloma múltiple sintomático IgA lambda con: - CM suero 0,6 g/dl - AMO 72% CP - CM orina 965 mg/24h - Hb 8.5 g/dl, Cr 1,24 mg/dl, Ca normal - Sin lesiones líticas (mapa óseo y RMN) - Amiloidosis cardíaca senil por depósito de transtirretina no mutada que condiciona una clase funcional NYHA I-II. Por otro lado presenta una importante artrosis de caderas bilateral que condiciona dolor y dificultad para la deambulación que se controla bien con opiáceos. Tiene una febrícula intermitente desde hace 3-4 semana sin cursa y bien tolerada con LDH alta que interpretamos como secundaria al MM." En cuanto al tratamiento del mieloma múltiple por la cardiopatía y por la dificultad para movilización, creen que no sería una buena opción el esquema basado en bortezomib (como VMP) y sí sería una buena opción un esquema tipo Lenalidomida-Dexametasona que contempla este ensayo clínico. Por ello, deciden valorar su inclusión en este estudio. La monitora traslada la consulta a las coordinadoras del estudio que, a fecha 26 de abril de 2017, consideran que, dado que la amiloidosis es de tipo senil (mediana de supervivencia de 75 meses) y el grado de insuficiencia cardíaca leve (NYHA 2: mild shortness of breath and/or angina and slight limitation during ordinary activity), sí es un paciente candidato para entrar en el estudio. El paciente firma el Consentimiento Informado el 2 de mayo de 2017 y comienza las pruebas de selección.</p>
Hospital de Canarias	9	04.04.2018	<p><u>Paciente 354-25:</u> Se detecta que al paciente 354-25, el día 04/04/18 correspondiendo con el ciclo 1 de tratamiento, se le ha dispensado un envase de Lenalidomida 5mg (16F1611 // 31323312) con fecha de caducidad 06/19 perteneciente al estudio GEM-CESAR por error.</p>
Hospital de Canarias	10	09.10.2018	<p><u>Paciente 354-10:</u> Ciclo 18 – Evaluación de la respuesta: no se evalúa CM orina.</p>
Hospital de Canarias	11	09.10.2018	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 354-13:</u> Ciclo 9 – Evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclo 11 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina.</p>

Hospital de Canarias	12	09.10.2018	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-19:</u></p> <p>Selección – Exploración basal: Fracción de eyección.</p> <p>- Evaluación ósea – Diagnóstico por imagen RMN</p> <p>- PET-TAC</p> <p>Ciclo 2 – Evaluación de la respuesta: CM orina.</p> <p>Ciclo 5 – Evaluación de la respuesta: CM orina.</p> <p>Progresión/recaída – AMO.</p>
Hospital de Canarias	13	09.10.2018	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-25:</u></p> <p>Selección – Exploración basal: Peso, talla superficie corporal y fracción de eyección.</p> <p>- Evaluación ósea – Diagnóstico por imagen RMN</p> <p>- PET-TAC</p> <p>Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: CM orina y CM suero.</p> <p>Visita final – Evaluación de la respuesta: CM orina y CM suero.</p>
Hospital de Canarias	14	09.10.2018	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-29:</u></p> <p>Selección – Exploración basal: Fracción de eyección.</p> <p>- Evaluación ósea – serie ósea.</p>
Hospital de Canarias	15	01.02.2021	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-10:</u></p> <p>Ciclo 26 – Evaluación de la respuesta: CM suero y cadenas ligeras libres en suero.</p> <p>Ciclo 37 – Evaluación de la respuesta: CM orina y cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital de Canarias	16	01.02.2021	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-23:</u></p> <p>Selección – Exploración basal: Fracción de eyección, Evaluación Ósea.</p> <p>Ciclo 27 – Estado del paciente: ECOG.</p> <p>Ciclo 28 – Estado del paciente: ECOG y signos vitales.</p> <p>Ciclo 29 – Estado del paciente: ECOG, signos vitales; Evaluación de la respuesta: CM orina.</p> <p>Ciclo 34 – Evaluación de la respuesta: CM orina.</p> <p>Ciclo 31 – Evaluación de la respuesta: IF en orina.</p>
Hospital de Canarias	17	01.02.2021	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 354-36:</u></p> <p>Selección – Exploración basal: Fracción de eyección.</p> <p>– PET-TAC: Grado.</p> <p>Progresión/recaída – Tratamiento rescate: fecha de la respuesta al tratamiento de recaída y fecha de recaída al tratamiento de rescate.</p>
Hospital de Canarias	18	05.05.2023	<p><u>Paciente 354-6:</u></p> <p>- No se evalúa CM orina y cadenas libres en suero en los ciclos 26, 27</p> <p>- No se evalúa CM orina en el ciclo 37</p>
Hospital de Canarias	19	05.05.2023	<p><u>Paciente 354-25:</u></p> <p>- No se evalúa IFE y CM orina en el ciclo 63</p>

Hospital de Canarias	20	05.05.2023	<u>Paciente 354-35:</u> - No se evalúa IFE y CM orina en el ciclo 23.
----------------------	----	------------	--

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Vall d'Hebron	1	06.02.2017	<u>Paciente 360-1:</u> No se envía al laboratorio de referencia asignado (H. Salamanca), la muestra de sangre correspondiente al C2D21 para este paciente tal y como se especifica en el protocolo.
Hospital Vall d'Hebron	2	06.02.2017	<u>Paciente 360-1:</u> No se realizan las analíticas correspondientes al C1D15 y C1D22, como se especifica en el protocolo. Por ello, se desconoce si el paciente tuvo los valores hematológicos correctos a día 15 y 22 en el primer ciclo de tratamiento.
Hospital Vall d'Hebron	3	06.02.2017	<u>Paciente 360-2:</u> - Envío de muestras biológicas: no se envía al laboratorio de referencia asignado (H. Salamanca), la muestra de sangre correspondiente al C2D21 para este paciente tal y como se especifica en el protocolo. - Envaluación de la respuesta: en la evaluación de la respuesta del C3 no se tiene el valor del CM en orina ya que dicha muestra no se analizó.
Hospital Vall d'Hebron	4	13.03.2017	<u>Paciente 360-2:</u> Durante la pasada visita de monitorización el 6 de febrero de 2017 en el Servicio de Farmacia se detecta un descuadre en la medicación. A fecha de 13 de marzo de 2017 el Servicio de Farmacia comunica vía email el motivo del descuadre de medicación: "El 02/12/2016, se suministró un kit de lenalidomida 15 mg, número de lote 14F0688, fecha de caducidad 12/2016 (número de kit: 2013223) no perteneciente a los lotes enviados para el estudio y un kit de dexametasona 20 mg del estudio referido con el número de paciente 360-2. No obstante, dado que la medicación y la dosis de ambos estudios abiertos es la misma (el mismo número de lenalidomida y el mismo fabricante (celgene)), el paciente recibió el tratamiento correctamente."
Hospital Vall d'Hebron	5	06.02.2017	<u>Paciente 360-4:</u> No se determina el ECOG del paciente en los ciclos 1 y 2. Según indica el protocolo, se debe valorar el día 1 al inicio de cada ciclo de tratamiento.
Hospital Vall d'Hebron	6	06.02.2017	<u>Paciente 360-5:</u> No se determina el ECOG del paciente en la visita de selección ni en el C1 de tratamiento. Según indica el protocolo, se debe valorar tanto en el screening como el día 1 al inicio de cada ciclo de tratamiento.
Hospital Vall d'Hebron	7	15.11.2017	<u>Paciente 360-1:</u> Tal y como se especifica en el protocolo, al inicio del Ciclo 9 no se solicita al paciente la cumplimentación del formulario de calidad de vida.

Hospital Vall d'Hebron	8	24.01.2019	<u>Paciente 360-2:</u> - Ciclos 9, 10, 13, 15, 18 y 19: El paciente no cumplimentó el Cuestionario de Calidad de Vida. - Ciclo 22: Evaluación de la respuesta - No se obtuvieron los siguientes valores: CM suero, CM orina y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Vall d'Hebron	9	24.01.2019	<u>Paciente 360-10:</u> - Ciclo 2: El paciente no cumplimentó el Cuestionario de Calidad de Vida.
Hospital Vall d'Hebron	10	28.03.2019	<u>Paciente 360-10:</u> - Selección: Enfermedad del Diagnóstico – No se realiza el CM en orina. - Ciclos 7, 10 y 11: El paciente no cumplimentó el Cuestionario de Calidad de Vida.
Hospital Vall d'Hebron	11	28.03.2019	<u>Paciente 360-11:</u> - Selección: Exploración Basal – No se le realizan las medidas de Peso, talla ni fracción de eyección. - Ciclo 4: Evaluación de la respuesta - No se realiza la evaluación de la respuesta. - Visita final: Visita final - No se realiza el ECOG ni la evaluación de la respuesta.
Hospital Vall d'Hebron	12	28.03.2019	<u>Paciente 360-12:</u> - Selección: No se realiza el ECOG.
Hospital Vall d'Hebron	13	28.03.2019	<u>Paciente 360-13:</u> - Selección: Enfermedad del Diagnóstico – No se realiza el CM orina. - Selección: Aspirado M.O– No se realiza el % de células plasmáticas debido a AMO no apto para diagnóstico. - Ciclo 12: Evaluación de la Respuesta – No se realiza la Inmunofijación en orina - Ciclos 2, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y 13: No se realizan los cuestionarios de Calidad de vida
Hospital Vall d'Hebron	14	19.08.2019	<u>Paciente 360-7:</u> - Selección: Exploración Basal – No se le realiza la fracción de eyección.
Hospital Vall d'Hebron	15	19.08.2019	<u>Paciente 360-8:</u> - Selección: Exploración Basal – No se le realiza la fracción de eyección. - Ciclo 18: Evaluación de la respuesta – No se realiza la evaluación de la respuesta.
Hospital Vall d'Hebron	16	19.08.2019	<u>Paciente 360-9:</u> - Selección: Exploración Basal – No se le realiza la fracción de eyección.
Hospital Vall d'Hebron	17	15.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-6:</u> - Selección: Analítica Basal – $\beta 2$ Microglobulina (mg/L). - Selección: Exploración Basal – Fracción de eyección (%).

Hospital Vall d'Hebron	18	15.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-11:</u> - Selección: Analítica Basal – $\beta 2$ Microglobulina (mg/L). - Selección: Enfermedad al diagnóstico – ECOG. - Ciclo 1 - Estado del paciente: ECOG.
Hospital Vall d'Hebron	19	15.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-12:</u> - Selección: Exploración Basal – Fracción de eyección (%). - Ciclo 11 – Evaluación de la Respuesta: CM en suero, CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Vall d'Hebron	20	15.01.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-14:</u> - Selección: Exploración Basal – Fracción de eyección (%). - Visita Final – Visita Final: ECOG y signos vitales.
Hospital Vall d'Hebron	21	17.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-9:</u> - Ciclos 36-39– Estado del paciente: ECOG - Ciclo 28- Calidad de vida
Hospital Vall d'Hebron	22	17.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-12:</u> - Ciclos 32-33– Estado del paciente: ECOG - Ciclos 26 y 27- Calidad de vida
Hospital Vall d'Hebron	23	17.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-15:</u> - Ciclos 16- Estado del paciente: ECOG - Ciclos 6 y 9- Calidad de vida
Hospital Vall d'Hebron	24	03.06.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-9:</u> - Estado del paciente – ciclos 40, 41, 43, 46, 48 y 49: ECOG - Calidad de vida – ciclos 12-14, 17-23, 26
Hospital Vall d'Hebron	25	03.06.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-12:</u> Estado del paciente – ciclos 34, 36, y 40-43: ECOG
Hospital Vall d'Hebron	26	28.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-9:</u> Ciclos 50-54 - Estado del paciente: ECOG

Hospital Vall d'Hebron	27	28.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-10:</u> Ciclo 14 - Calidad de vida.
Hospital Vall d'Hebron	28	28.09.2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-15:</u> Ciclo 14 - Calidad de vida
Hospital Vall d'Hebron	29	12.07.2022	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-2:</u> Calidad de vida: 21, 22, 25-34, 38, 39, 43, 44, 47 y 48
Hospital Vall d'Hebron	30	12.07.2022	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-8:</u> Calidad de vida: 6,7 y 8
Hospital Vall d'Hebron	31	12.07.2022	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-9:</u> Calidad de vida: 30,31 y 32
Hospital Vall d'Hebron	32	13.03.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-9:</u> Calidad de vida: ciclos 33, 34, 36, 37, 39, 41, 43, 45, 46, 47, 49, 51 y 57.
Hospital Vall d'Hebron	33	13.03.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-8:</u> Calidad de vida: 2, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 18.
Hospital Vall d'Hebron	34	13.03.2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 360-2:</u> Ciclos 40. El paciente no cumplimentó el Cuestionario de Calidad de Vida.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Virgen del Rocío	1	30.11.2016	<u>Paciente 344-1:</u> Evaluación de la respuesta: No se tienen datos para las cadenas ligeras en la evaluación de la respuesta del C1. Según informa la Study Coordinator, dicha prueba se solicitó pero, por un error en el laboratorio no se realizó. Según el protocolo, dicha prueba debe realizarse mensualmente hasta alcanzar la respuesta completa convencional con dos determinaciones. La monitora informa de la importancia de realizar de ahora en adelante este tipo de pruebas para conocer la evaluación de la respuesta en cada ciclo de tratamiento.
Hospital Virgen del Rocío	2	30.11.2016	<u>Paciente 344-2</u> Durante la visita de monitorización del pasado 30 de Noviembre de 2016 y en relación a las pruebas realizadas al paciente, se detectan las siguientes desviaciones al protocolo: Selección: - No existen datos para el CM en orina. La Study Coordinator informa que se solicitó el componente monoclonal en orina, pero no se llegó a realizar en el laboratorio. - El apartado Historia médica relevante se refleja que el paciente padece Alergia a Estreptomicina y Metamizol pero se desconoce la fecha de diagnóstico de dichas patologías. Según el protocolo, dicha información debe quedar reflejada en el eCRD.
Hospital Virgen del Rocío	3	XX/XX/2017	<u>Paciente 344-2:</u> - No se envía al laboratorio de referencia asignado (CIMA), la muestra de sangre correspondiente al C2D21 para este paciente tal y como se especifica en el protocolo.
Hospital Virgen del Rocío	4	XX/XX/2017	<u>Paciente 344-3:</u> - No se envía al laboratorio de referencia asignado (CIMA), la muestra de sangre correspondiente al C2D21 para este paciente tal y como se especifica en el protocolo.
Hospital Virgen del Rocío	5	02.10.2017	<u>Paciente 344-2:</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: Visita final: No se determina el ECOG.
Hospital Virgen del Rocío	6	02.10.2017	<u>Paciente 344:</u> No se realizó la siguiente prueba estipulada por protocolo: Selección - Exploración basal: No se determina la Fracción de Eyección.
Hospital Virgen del Rocío	7	13.06.2018	<u>Paciente 344-1</u> No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: - Ciclo 2 Evaluación de la respuesta: no se han determinado las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 4, 5 y 13 Evaluación de la respuesta: no se ha determinado el CM en orina.
Hospital Virgen del Rocío	8	19.06.2018	<u>Paciente 344-7</u> Al paciente 344-7 se le dispensa lenalidomida y dexametasona para el ciclo 1 de tratamiento en el área de paciente externos, desde la farmacia que normalmente atiende a los pacientes de hematología. En el Servicio de Farmacia confirman que el paciente acudió solo con el informe clínico, sin receta de ensayos clínicos, y que la medicación dispensada es comercial.
Hospital Virgen del Rocío	9	11.02.2019	<u>Paciente 344-7:</u> Ciclo 2 – evaluación de la respuesta: no se evalúa CM orina.

Hospital Virgen del Rocío	10	04.04.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-3:</u> Ciclo 12 – evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 14 – evaluación de la respuesta: CM orina.
Hospital Virgen del Rocío	11	04.04.2019	<u>Paciente 344-4:</u> Ciclos 14 y 16 – evaluación de la respuesta: no se evalúa CM orina.
Hospital Virgen del Rocío	12	04.04.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-5:</u> Selección – Exploración basal: Fracción de eyección. Evaluación ósea PET-TAC Ciclos 1 y 11 – evaluación de la respuesta: CM orina. Ciclo 2 – evaluación de la respuesta: CM orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 6 – evaluación de la respuesta: CM orina, Inmunofijación en suero y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen del Rocío	13	04.04.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-6:</u> Ciclo 9 – evaluación de la respuesta: CM orina Ciclo 10 – evaluación de la respuesta: CM orina, Inmunofijación en suero y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen del Rocío	14	04.04.2019	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-8:</u> Selección – PET-TAC
Hospital Virgen del Rocío	15	10.02.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-1:</u> Ciclo 14 – evaluación de la respuesta: CMo
Hospital Virgen del Rocío	16	10.02.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-4:</u> Selección – Exploración basal: Fracción de Eyección.
Hospital Virgen del Rocío	17	11.08.2020	<u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u> <u>Paciente 344-1:</u> Ciclo 15: Estado del paciente: ECOG. Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Virgen del Rocío	18	11.08.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-3:</u> Ciclo 42: Estado del paciente: ECOG y signos vitales
Hospital Virgen del Rocío	19	11.08.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-4:</u> Ciclos 34, 35 y 36: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 41 y 42: Estado del paciente: ECOG Ciclos 42 y 43: Evaluación de la respuesta: CM en suero y orina, Bandas Oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Virgen del Rocío	20	11.08.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-7:</u> Ciclo 16: Estado del paciente: ECOG.

Hospital Virgen del Rocío	21	19.11.2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 344-3:</u> Ciclo 46: Estado del paciente: ECOG. Ciclo 48: Estado del paciente: Signos vitales.
---------------------------	----	------------	--

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital de la Princesa	1	2/16/2017	<u>Paciente 355-1:</u> Evaluación de la respuesta: No se tiene información de las cadenas ligeras en el momento del screening. Además, no se tienen valores para el CM en orina ni las cadenas ligeras en la evaluación de la respuesta C1 y C2. La monitora recuerda que esta prueba es fundamental para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, la SC comenta que las pruebas se solicitan, sin embargo, es el laboratorio local el que no realiza la cuantificación del mismo. La SC se compromete a insistir en la obtención de estos resultados en los ciclos sucesivos.
Hospital de la Princesa	2	2/16/2017	<u>Paciente 355-2:</u> Evaluación de la respuesta: No se tienen información del CM en orina en el momento del screening ni en la evaluación de la respuesta del C1. Además, no se tienen valores para las cadenas ligeras ni el CM en orina en la evaluación de la respuesta C2, C3 y C4. La monitora recuerda que esta prueba es fundamental para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, la SC comenta que las pruebas se solicitan, sin embargo, es el laboratorio local el que no realiza la cuantificación del mismo. La SC se compromete a insistir en la obtención de estos resultados en los ciclos sucesivos.
Hospital de la Princesa	3	2/16/2017	<u>Paciente 355-3:</u> Evaluación de la respuesta: No se tienen información del CM en orina en el momento del screening ni en la evaluación de la respuesta del C1. Además, no se tienen valores para las cadenas ligeras ni el CM en orina en la evaluación de la respuesta del C2. Además, no se tiene información sobre la estatura del paciente en el momento del screening, tal y como indica el protocolo del estudio. La monitora recuerda que conocer el CM en orina en los diferentes momentos establecidos por el protocolo es fundamental para conocer la enfermedad y poder tener un seguimiento de la misma. Desde el centro, la SC comenta que las pruebas se solicitan, sin embargo, es el laboratorio local el que no realiza la cuantificación del mismo. La SC se compromete a insistir en la obtención de estos resultados en los ciclos sucesivos.
Hospital de la Princesa	4	5/20/2019	<u>Paciente 355-1:</u> Visita Final: no se determina el ECOG ni el CM en orina.
Hospital de la Princesa	5	5/20/2019	<u>Paciente 355-9:</u> - Selección: no se determina el ECOG ni se indican los años de diagnóstico de los siguientes eventos HTA, DM tipo II, Retinopatía diabética, Insuficiencia renal, y Lesión S1, Hernia L3-L4. - Ciclo 1: no se determina el ECOG ni el CM en orina. - Ciclo 2: no se determina el ECOG ni el CM en orina ni las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 3: no se determina el ECOG ni el CM en orina. - Ciclo 4: no se determina el CM en orina. - Ciclo 6 y 7: no se determina el CM en suero.
Hospital de la Princesa	6	5/20/2019	<u>Paciente 355-11:</u> - Selección: no se determina el CM en orina ni se indican los años de diagnóstico de los siguientes eventos HTA, DM tipo II, Hiperlipidemia e Hipertiroidismo subclínico.

			<ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 1 y 2: no se determina ni el CM en suero ni el CM en orina, ni el paciente cumplimenta el cuestionario de calidad de vida. - Ciclos 3 y 4: no se determina el ECOG.
Hospital de la Princesa	7	6/25/2020	<u>Paciente 355-1:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Selección: Enfermedad al diagnóstico: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 27: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 28: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina.
Hospital de la Princesa	8	6/25/2020	<u>Paciente 355-2:</u> Ciclo 27: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina.
Hospital de la Princesa	9	6/25/2020	<u>Paciente 355-3:</u> Ciclos 11 y 12: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de la Princesa	10	6/25/2020	<u>Paciente 355-4:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. - Ciclos 2 y 4: Evaluación de la respuesta: no se determinan el CM en orina ni las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 3 y 7: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 5 y 6: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero ni la inmunofijación en orina.
Hospital de la Princesa	11	6/25/2020	<u>Paciente 355-6:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 1, 4, 5: Evaluación de la respuesta: no se determinan la inmunofijación en orina ni las cadenas libres en suero. - Ciclos 2, 8, 12, 15, 26: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina. - Ciclos 16, 17, 20, 22- 25, 36 y 38: Evaluación de la respuesta: no se determina el CM en orina. - Ciclo 31: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero. - Ciclo 32: Evaluación de la respuesta: no se determinan las inmunofijaciones en suero y orina. - Ciclo 37: Evaluación de la respuesta: no se realiza analítica este ciclo por prevención COVID-19
Hospital de la Princesa	12	6/25/2020	<u>Paciente 355-9:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 9 y 19: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina - Ciclo 11: Calidad de vida: no se ha realizado el formulario. - Ciclo 14: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en suero. - Ciclo 15: Evaluación de la respuesta: no se determinan la inmunofijación en suero ni en orina. - Ciclo 20: Evaluación de la respuesta: no se realiza analítica este ciclo por prevención COVID-19
Hospital de la Princesa	13	6/25/2020	<u>Paciente 355-11:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 5-11: Estado del paciente: no se determina el ECOG. - Ciclo 4,5 y 12: Evaluación de la respuesta: no se determina la inmunofijación en orina - Ciclo 8: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 9 y 10: Evaluación de la respuesta: no se determinan la inmunofijación en suero ni en orina.
Hospital de la Princesa	14	10/28/2020	<u>Paciente 355-1:</u> Ciclo 25: Calidad de vida: cuestionario. <u>Paciente 355-2:</u> Ciclo 5: Calidad de vida: cuestionario. <u>Paciente 355-3:</u> Ciclos 5, 9, 11, 12 y 13: Calidad de vida: cuestionario
Hospital de la Princesa	15	4/7/2021	<u>Paciente 355-6:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 31: Estado del paciente: no se realiza ECOG. - Ciclo 12: Evaluación de la respuesta: no se cuantifica Inmunofijación en orina.

Hospital de la Princesa	16	4/7/2021	<u>Paciente 355-11:</u> - Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: no se cuantifica CM en orina. - Ciclo 10: Evaluación de la respuesta: no se cuantifica Inmunofijación ni en suero ni en orina.
Hospital de la Princesa	17	5/18/2022	<u>Paciente 355-6:</u> - ECOG-ciclos: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16
Hospital de la Princesa	18	10/24/2022	<u>Paciente 355-6:</u> - Calidad de vida: Ciclos 1-3, 37 - Evaluación de la respuesta: Ciclos 36, 37 (orina), Ciclos 30, 37, 43 - Estado del paciente: Ciclos 37, 46, 49, 53 45, 47, 50, 51, 52 (ECOG)
Hospital de la Princesa	19	4/19/2023	<u>Paciente 355-9:</u> - Ciclo 5,7 y 35: No se realiza el ECOG. - Ciclo 35: En este ciclo no se realiza la evaluación de la respuesta del paciente.
Hospital de la Princesa	20	4/19/2023	<u>Paciente 355-1:</u> - Ciclo 28 y 29: No se realiza el ECOG. - Ciclo 29: No se determina el CM en orina.
Hospital de la Princesa	21	4/19/2023	<u>Paciente 355-4:</u> - Ciclo 2,5 y 6: Estado del paciente: No se realiza el ECOG. - Visita final: Evaluación de la respuesta: no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital de la Princesa	22	3/19/2023	<u>Paciente 355-6:</u> Ciclo 5,6,9,10,11,12,13,15,16: No se realiza el ECOG.
Hospital de la Princesa	23	3/19/2023	<u>Paciente 355-3:</u> Ciclo 13: No se realiza el ECOG.
Hospital de la Princesa	24	3/19/2023	<u>Paciente 355-3:</u> - Selección: En la valoración de la enfermedad diagnóstica, no se midieron los valores de las cadenas libres en suero. - Ciclo 7: No se realizó el ECOG.
Hospital de la Princesa	25	3/19/2023	<u>Paciente 355-5:</u> Visita final: No se realiza el ECOG.
Hospital de la Princesa	26	3/19/2023	<u>Paciente 355-6:</u> Ciclo 3,7,8,14; No se realiza el ECOG.
Hospital de la Princesa	27	4/19/2023	<u>Paciente 355-7:</u> Visita final: No se determina el CM en orina.
Hospital de la Princesa	28	4/19/2023	<u>Paciente 355-8:</u> No se realiza la evaluación ósea.
Hospital de la Princesa	29	4/19/2023	<u>Paciente 355-9:</u> - Visita final : No se realiza el ECOG. - Ciclo 20 y 23: En la evaluación de la respuesta, no se mide la CM en orina ni las cadenas ligeras.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Germans Trias i Pujol	1	10/20/2017	<u>Paciente 346-2:</u> No se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Selección: Exploración basal: Fracción de Eyección y PET-TAC: Número de lesiones. - Ciclo 1: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales ni las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	2	11/14/2018	<u>Paciente 346-7:</u> - Ciclo 1: No se ha completado el apartado “Soy capaz de hacer mis actividades habituales” del cuestionario de Calidad de vida.
Hospital Germans Trias i Pujol	3	10/20/2017	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-8:</u> - Ciclo 1: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 2: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 3: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 4: evaluación de la respuesta: inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	4	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-3:</u> - Ciclos 5 y 6 – Evaluación de la Respuesta: Inmunofijación en orina y Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	5	1/2/2020	<u>Paciente 346-4:</u> - Selección – Analítica Basal: Calcio corregido. - Visita final - Evaluación de la respuesta: no se evalúa porque el paciente fallece.
Hospital Germans Trias i Pujol	6	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-5:</u> - Ciclo 4 – Evaluación de la Respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 2 y 4 – Evaluación de la Respuesta: Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	7	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-9:</u> Ciclos del 3 al 8, 10 y 11 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	8	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-13:</u> - Selección – Exploración basal: fracción de eyección (%). - Ciclos del 1 al 6 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	9	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-14:</u> - Selección – Exploración basal: fracción de eyección (%). - Ciclo 1 – Evaluación de la respuesta: CM en orina y Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 3, 4, 5 y 8 – Evaluación de la Respuesta: CM en orina a las 24h.

Hospital Germans Trias i Pujol	10	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-16:</u> - Selección – Exploración basal: fracción de eyección (%). - Visita Final – Visita Final: ECOG. - Ciclos 2, 3 y 4 - Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 2, 3 y 4 – Evaluación de la Respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 4 – Evaluación de la Respuesta: Inmunofijación en orina.
Hospital Germans Trias i Pujol	11	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-17:</u> - Ciclos del 1 al 6, 8 y del 12 al 15, 17 y 18 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 4, 5, 6, 12, 13, 15, 17 y 18 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 14, 15, 17 y 18 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 10 – Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Germans Trias i Pujol	12	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-18:</u> - Selección – Exploración basal: fracción de eyección (%). - Ciclos 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13 y 14 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 4 y 13 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 4, 10 y 14 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclos 1, 8 y 10 – Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Germans Trias i Pujol	13	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-19:</u> - Selección – Analítica Basal: Calcio corregido y Albúmina. - Selección – Exploración basal: Peso, Talla, Electrocardiograma y Fracción de eyección (%).
Hospital Germans Trias i Pujol	14	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-20:</u> - Ciclos 1, 7, 8 y 9 – Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 1, 2, 7 y 8 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 8 y 9 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero. - Ciclo 9 – Evaluación de la respuesta: CM en orina.
Hospital Germans Trias i Pujol	15	8/5/2020	<u>Paciente 346-10:</u> Visita final: Evaluación de la respuesta: no se realiza la inmunofijación en suero y orina y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	16	8/5/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-11:</u> - Selección: Enfermedad al diagnóstico: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 5: Evaluación de la respuesta: Bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 10 y 13: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina. - Ciclos 15, 18, 19 y 21-24: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 25: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Germans Trias i Pujol	17	8/5/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-14:</u> - Ciclo 2: Evaluación de la respuesta: CM en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8: Evaluación de la respuesta: Cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 10: Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales, cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	18	8/5/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-15:</u> Ciclos 1-6, 8-11: Evaluación de la respuesta: Bandas oligoclonales, cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	19	8/5/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-16:</u> Ciclo 1: Estado del paciente: ECOG.
Hospital Germans Trias i Pujol	20	12/16/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-2:</u> Evaluación de la respuesta: - Ciclo 23: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina y bandas oligoclonales. - Ciclos 24-25, 27, 28, 30, 33 y 35-36: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 34: cadenas ligeras libres en suero. Calidad de vida: - Ciclos 8 y 11.
Hospital Germans Trias i Pujol	21	12/16/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-5:</u> Selección: - Exploración Basal: fracción de eyección (%). - Historia Médica Relevante: año de diagnóstico. V. Final: - Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. Progresión/Recaída: - Aspirado M.O.
Hospital Germans Trias i Pujol	22	12/16/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-12:</u> Selección: Exploración Basal: fracción de eyección (%). Evaluación de la respuesta: - Ciclos 14-16, 19-23, 25, 27 y 29: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina y bandas oligoclonales. - Ciclos 17, 18, 24 y 28: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 26: Inmunofijación en orina. Calidad de vida: Ciclo 11.
Hospital Germans Trias i Pujol	23	5/5/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-2:</u> Evaluación de la respuesta: Ciclos 38-40: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Germans Trias i Pujol	24	5/5/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-2:</u> Evaluación de la respuesta: - Ciclo 30: Inmunofijación en suero e Inmunofijación en orina. - Ciclo 32: Inmunofijación en suero, Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	25	5/5/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-17:</u> Selección: - Enfermedad diagnóstico: CM en orina. - Exploración Basal: fracción de eyección. - PET-TAC. Visita final: - Plasmocitomas: tamaño transversal y tamaño axial. Evaluación de la respuesta: - Ciclos 21 y 22: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	26	5/5/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-17:</u> Evaluación de la respuesta: - Ciclo 23: CM orina, inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 24: CM orina, inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	27	1/2/2020	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-20:</u> Evaluación de la respuestas: - Ciclo 13: CM orina - Ciclos 14: CM orina, inmunofijación en suero, y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 15: Inmunofijación en suero, Cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	28	4/3/2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-2:</u> Evaluación de la respuesta: - Ciclo 19: cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 43: cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	29	4/3/2023	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 346-12:</u> Evaluación de la respuesta: - Ciclos 1: cadenas ligeras libres en suero. - Ciclos 5: cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 8: cadenas ligeras libres en suero - Ciclo 31: inmunofijación en suero, inmunofijación en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 33: cadena ligeras libres en suero - Ciclo 42: inmunofijación en suero, inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.

Hospital Germans Trias i Pujol	30	9/28/2023	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 346-18:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclos 15. – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y bandas oligoclonales. - Ciclos 16, 17, 18, 20 y 23 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, bandas oligoclonales y cadenas libres en suero - Ciclos 1 y 12 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en suero, bandas oligoclonales y cadenas libres en suero - Ciclos 19 – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina y cadenas libres en suero - Ciclos 21.– Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, inmunofijación en suero y bandas oligoclonales. - Ciclos 22. – Evaluación de la respuesta: Inmunofijación en orina, inmunofijación en suero, bandas oligoclonales y cadenas libres en suero.
Hospital Germans Trias i Pujol	31	9/28/2023	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 346-20:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclo 10: inmunofijación en suero y orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 11: inmunofijación en suero y orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 15: inmunofijación en suero y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 17: inmunofijación en suero y orina, bandas oligoclonales y cadenas ligeras libres en suero.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	1	4/6/2017	<p><u>Paciente 354-5:</u> - Medicación C4: El paciente comienza el tratamiento el 19 de agosto de 2016 dispensándose un envase de lenalidomida 25mg. A fecha 11 de noviembre de 2016, fecha en la que el paciente comienza el C4, El servicio de farmacia dispensa un envase de lenalidomida 25mg lote 14F0033 de fecha de caducidad 08/2016. A fecha de 16 de noviembre de 2016 y tras percibir el error sobre las caducidades de la medicación, se dispensa un nuevo envase de lenalidomida 25mg lote 15F1723 con fecha de caducidad 6/17 y se retira la medicación caducada sobrante (15 unidades). Por lo tanto, las dosis comprendidas entre el 11 y el 16 de noviembre de 2016 corresponden al lote 14F0033 caducado desde agosto de 2016. No obstante no se ha percibido ningún acontecimiento adverso en este periodo ni posteriormente que pudiera tener su origen en este error. La monitora recuerda la importancia de separar la medicación caducada y notificar inmediatamente a la CRO este tipo de acontecimientos.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	2	4/28/2017	<p><u>Paciente 345-1:</u> En la visita D1C6 del paciente 345-1, le tocaba tomar la dexametasona 40 mg de ensayo el mismo día de la visita el 28/04/17. Sin embargo, por un error el paciente tomó la dexametasona 40 mg el día anterior (27/04/17) y por lo tanto el 28/04/17 como consta en el curso clínico el paciente no tomó la dosis de dexametasona correspondiente.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	3	4/28/2017	<p><u>Paciente 354-1:</u> El paciente tomó por error el 27 de Abril de 2017 la dosis de Dexametasona correspondiente (5 comprimidos de 8mg) al día 28 de Abril de 2017. No ha referido ningún acontecimiento adverso debido a este error. La monitora traslada esta desviación a las coordinadoras del estudio que, a 28 de Abril de 2018, indican que no hay ningún problema por este error en la toma.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	4	9/13/2018	<p><u>Paciente 345-1:</u> Ciclo 5: no se determina CM en orina.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	5	9/13/2018	<p><u>Paciente 345-3:</u> - Ciclo 1: No se determina si el paciente tiene bandas oligoclonales. - Ciclos 1 y 2: No se determina el CM en orina.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	6	9/13/2018	<p><u>Paciente 354-5:</u> - Ciclo 6: No se determina el CM en orina. - Ciclos 10, 17, 22 y 23: No se determina el ECOG.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	7	3/25/2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 345-3:</u> - Ciclo 3, ciclo 5, ciclo 7 al ciclo 10 – evaluación de la respuesta: CM en orina. - Ciclo 4 – evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. - Ciclo 6 – evaluación de la respuesta: CM en orina y bandas oligoclonales. - Ciclo 14 – estado del paciente: ECOG.</p>
Hospital Universitario de Santiago de Compostela	8	3/25/2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 354-5:</u> - Ciclo 6 – evaluación de la respuesta: CM en suero. - Progresión/recaída: AMO. - Selección: Exploración basal: fracción de eyección.</p>

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Gregorio Marañón	1	5/14/2019	<u>Paciente 731-1:</u> Selección: No se determina la Fracción de eyección
Hospital Gregorio Marañón	2	5/14/2019	<u>Paciente 731-2:</u> Selección: No se determina la Fracción de eyección - Ciclo 2: No se determina el CM en suero
Hospital Gregorio Marañón	3	11/14/2019	<u>Paciente 731-2:</u> Ciclo 7: No se determinan sFLC-kappa y sFLC-lambda.
Hospital Gregorio Marañón	4	9/10/2020	<u>Paciente 731-1:</u> - Ciclo 17: no se determinan los signos vitales, valores hematológicos y bioquímicos. - Ciclo 16: no se determina la evaluación de la respuesta.
Hospital Gregorio Marañón	5	9/10/2020	<u>Paciente 731-2:</u> - Ciclo 15- no se determina la evaluación de la respuesta. - Ciclos 16, 18 y 19- no se determinan las cadenas ligeras libres en suero.
Hospital Gregorio Marañón	6	6/15/2021	<u>Paciente 731-1:</u> Ciclo 27- estado del paciente: no se determina ECOG.
Hospital Gregorio Marañón	7	6/15/2021	<u>Paciente 731-2:</u> Ciclo 15, 17, 27, 29 y 30- estado del paciente: no se determina ECOG.

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Clínico de Valencia	1	5/9/2019	<u>General</u> - A fecha 09/05/2019, durante la visita de monitorización al Servicio de Farmacia, se detectó que, aunque las dispensaciones de Fortecortín 40 mg se estaban realizando con el envase completo, el paciente 732-1 no realiza un buen cumplimiento de la medicación durante los 3 primeros ciclos debido a que solo toma durante 3 semanas en lugar de 4, como describe el protocolo.
Hospital Clínico de Valencia	2	5/9/2019	<u>Paciente 732-1:</u> - Ciclos 2 y 3: No se determina el CM en orina.
Hospital Clínico de Valencia	3	7/29/2020	<u>Paciente 732-1:</u> - Ciclos 4 -15, 17 y 18: Evaluación de la respuesta: No se realiza inmunofijación en orina.
Hospital Clínico de Valencia	4	5/19/2021	<u>Paciente 732-1:</u> - Ciclos 26-28: Estado del paciente: No se realiza ECOG. - Ciclo 20: Evaluación de la respuesta no se realiza CM en orina.
Hospital Clínico de Valencia	5	11/2/2022	<u>Paciente 732-1:</u> - Ciclos 30 y 37: Estado del paciente: No se realiza ECOG - Ciclo 36: Evaluación de la respuesta no se realiza CM en suero ni CM en orina

Hospital Clínico de Valencia	6	1/30/2023	<u>Paciente 732-1:</u> - Ciclo 34: evaluación de la respuesta: no se valoran las bandas oligoclonales. - Ciclo 37: estado del paciente: no se realiza valoración de ECOG. - Ciclo 38, 39, 42, 43, 44, 45: evaluación de la respuesta: no se determina CM en orina. - Ciclo 35, 40, 41: evaluación de la respuesta: no se determina CM en suero ni CM en orina.
------------------------------	---	-----------	--

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Txagolrritxu	1	1/24/2019	<u>Paciente 735-1:</u> Ciclo 1 – Medicación: No se le dispensa la Dexametasona 4 mg del estudio, se le da otra marca comercial por error.
Hospital Txagolrritxu	2	1/24/2019	<u>Paciente 735-1:</u> Selección – Analítica basal: No se determina la LDH. - Enfermedad al diagnóstico: No se determinan el ECOG, CM suero y CM orina. - Exploración basal: No se realiza exploración física, Peso, Talla ni la fracción de eyección. Ciclo 1 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni el CM suero. Ciclo 2 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni el CM suero. Ciclo 3 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG.
Hospital Txagolrritxu	3	1/24/2019	<u>Paciente 735-2:</u> Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG. - Exploración basal: No se realiza Peso, Talla ni la fracción de eyección. Ciclo 1 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni el CM orina. Ciclo 2 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG.
Hospital Txagolrritxu	4	1/24/2019	<u>Paciente 735-3:</u> Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG ni el CM orina. - Exploración basal: No se realiza Peso, Talla ni la fracción de eyección. Ciclo 1 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG.
Hospital Txagolrritxu	5	7/15/2019	<u>Paciente 735-1:</u> Ciclo 3 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 4 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM suero ni el CM en orina. Ciclo 5 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Ciclo 6 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Ciclo 7 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Ciclo 8 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 9 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales.

Hospital Txagolrritxu	6	7/15/2019	<u>Paciente 735-2:</u> Ciclo 3 – Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 4 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 5 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 6 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 7 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 8 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales.
Hospital Txagolrritxu	7	7/15/2019	<u>Paciente 735-3:</u> Ciclo 1 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. Ciclo 2 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 3 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 4 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 5 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 6 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 7 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales.
Hospital Txagolrritxu	8	7/15/2019	<u>Paciente 735-4:</u> Selección – Enfermedad al diagnóstico: No se determina el ECOG. - Exploración basal: No se realiza Peso, Talla ni la fracción de eyección. Ciclo 1 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 2 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 3 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 4 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales. - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM orina. Ciclo 5 – Estado del paciente: No se realiza el ECOG ni los signos vitales.

Hospital Txagolrritxu	9	12/5/2019	<u>Paciente 735-1:</u> Ciclo 9 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 10 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 11 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 12 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 13 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 14 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.
Hospital Txagolrritxu	10	12/5/2019	<u>Paciente 735-2:</u> Ciclo 9 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 10 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 11 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 12 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 13 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 14 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.
Hospital Txagolrritxu	11	12/5/2019	<u>Paciente 735-3:</u> Ciclo 7 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 8 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 9 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 10 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 11 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.

Hospital Txagolrrittxu	12	12/5/2019	<p><u>Paciente 735-4:</u> Ciclo 5 - Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 6 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 7 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 8 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 9 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 10 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 11 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p>
Hospital Txagolrrittxu	13	10/20/2020	<p>No se determinan las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 735-1</u> Ciclo 14 y 15 - Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 15 y 16 - Estado del paciente: ECOG. Ciclo 16 - Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Visita final – ECOG, CM en suero, CM en orina y cadenas ligeras libres en suero.</p> <p><u>Paciente 735-2</u> Ciclo 14 al 18 y ciclo 20 al 25 - Evaluación de la respuesta: ECOG. Ciclo 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22 y 24 - Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 18 - Evaluación de la respuesta: CM en suero, CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 23 - Evaluación de la respuesta: CM en orina y cadenas ligeras libres en suero. Ciclo 20, 21 y 23 – Calidad de vida.</p> <p><u>Paciente 735-3</u> Ciclo 13, 14 y 15 - Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclo 14 al 21 - Estado del paciente: ECOG. Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina. Ciclo 15, 16, 17 y 20 – Calidad de vida.</p> <p><u>Paciente 735-4</u> Visita final – Plasmocitomas: Tamaño transversal y tamaño axial. - Visita final: ECOG - Evaluación de la respuesta: CM en orina.</p>
Hospital Txagolrrittxu	14	4/21/2021	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 735-2:</u> Ciclos del 26 al 29 - Evaluación de la respuesta: ECOG. Ciclos del 25 al 28 - Evaluación de la respuesta: CM en orina.</p>

Hospital Txagolrritxu	15	4/21/2021	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 735-3:</u></p> <p>Ciclos 23, 25 y 27 - Estado del paciente: ECOG.</p> <p>Ciclos del 11 al 18, 20, 22 y 26 - Evaluación de la respuesta: CM en orina.</p> <p>Ciclo 24 – Evaluación de la respuesta: CM en orina y en sangre.</p> <p>Ciclos 22, 24, 25, 26 y 27– Calidad de vida.</p> <p>Ciclos 21 y 23- Calidad de vida, las preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Me siento decaído (“arrastrado”) o Tengo dificultad para comenzar a hacer cosas porque estoy cansado o Tengo dificultad para terminar cosas porque estoy cansado o Estoy muy cansado para comer
Hospital Txagolrritxu	16	12/5/2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 735-2:</u></p> <p>Ciclo 9 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p> <p>Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.</p> <p>Ciclo 10 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p> <p>Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.</p> <p>Ciclo 11 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p> <p>Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.</p> <p>Ciclo 12 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p> <p>Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.</p> <p>Ciclo 13 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p> <p>Evaluación de la respuesta: No se determina el CM en orina.</p> <p>Ciclo 14 - Estado del paciente: No se realiza el ECOG.</p>
Hospital Txagolrritxu	17	8/26/2022	<p><u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u></p> <p><u>Paciente 731</u></p> <p>-Ciclo 1-Medicación: según registros de farmacia tomó dexametasona comercial</p> <p>Paciente 735-3</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estado del Paciente: 34, 36, 38, 39, 41, 42 -ECOG: ciclos 33, 35, 37, 39, 40, 43 -CM orina: ciclo 39, 42 -Evaluaciones de la respuesta no realizadas : 33, 35, 37, 38, 40, 41 -Calidad de vida: ciclo 34, 36, 38, 39, 41, 42
Hospital Txagolrritxu	18	2/23/2023	<p><u>Paciente 735-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No se realiza la evaluación de la respuesta en los ciclos 43, 44, 45, 46 y visita final. - No se determina el estado del paciente ni el ECOG en los ciclos 43, 44, 45, 46. - No se realiza el cuestionario de calidad de vida en los ciclos 44, 45 y 46. - No se determinan plasmocitomas en la visita final. <p>El paciente acude al centro cada dos ciclos por decisión del Investigador Principal, y el último ciclo coincide con un SAE.</p>

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital Marqués de Valdecilla	1	6/29/2023	<u>Paciente 736-1:</u> - Selección: La medida de la fracción de eyección del paciente 736-01 en la visita de selección fue pedida por el centro para poder incluir al paciente en el estudio. Se observa que es correcta y que por tanto el paciente cumple los criterios de inclusión. Sin embargo, no se da el valor numérico por lo que no se encuentra el valor recogido en el eCRD. - Ciclo 15: En la visita correspondiente a este ciclo del paciente 736-01 no se realiza la evaluación de la respuesta debido al que paciente sale del estudio por progresión de la enfermedad.
Hospital Marqués de Valdecilla	2	6/29/2023	<u>Paciente 736-2:</u> - Selección: La medida de la fracción de eyección del paciente 736-02 en la visita de selección fue pedida por el centro para poder incluir al paciente en el estudio. Se observa que es correcta y que por tanto el paciente cumple los criterios de inclusión. Sin embargo, no se da el valor numérico por lo que no se encuentra el valor recogido en el eCRD.
Hospital Marqués de Valdecilla	3	6/29/2023	<u>Paciente 736-3:</u> - Selección: La medida de la fracción de eyección del paciente 736-03 en la visita de selección fue pedida por el centro para poder incluir al paciente en el estudio. Se observa que es correcta y que por tanto el paciente cumple los criterios de inclusión. Sin embargo, no se da el valor numérico por lo que no se encuentra el valor recogido en el eCRD.
Hospital Marqués de Valdecilla	4	6/29/2023	<u>Paciente 736-2:</u> El día 01/04/2019 se le prescribe al paciente 736-2 una dosis semanal de dexametasona de 40mg (que correspondería a 20 comprimidos de dexametasona 8mg). Sin embargo, desde Farmacia se le dispensan al paciente 20 comprimidos de Dexametasona 4mg Lote E200894 (dosis semanal de 20mg).

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
Hospital de Jerez	1	7/11/2019	<p><u>Paciente 738-2:</u> Al inicio del ciclo 4 (08/01/2019) el paciente presenta neutropenia, motivo por el cual el IP le prescribe lenalidomida 15mg al día, esta reducción de 25mg a 15mg permanece los 7 primeros días del ciclo. Tras estos 7 días (15/01/2019), el IP le aumenta de nuevo la dosis a 25mg hasta el final del ciclo (14 días). Sin embargo, el paciente toma por error 16 días de lenalidomida 25mg, además de los 7 días que había tomado lenalidomida 15mg. El IP documenta esta desviación en la historia clínica tras el recuento de los comprimidos el día que el paciente acude a consulta para el inicio del ciclo 5 (06/02/2019). Durante la visita de monitorización, la CRA confirma dicha desviación tras realizar el recuento de la medicación devuelta por el paciente.</p> <p>– Dosis total prescrita para el ciclo 4: 355mg – Dosis total tomada por el paciente en el ciclo 4: 405mg</p> <p>El paciente no alcanza la dosis máxima de lenalidomida estipulada por protocolo (525mg), por lo que no se trata de una desviación grave.</p>
Hospital de Jerez	2	9/2/2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 738-1:</u> Selección: Exploración basal: fracción de eyección. Ciclos 8, 15, 20, 21 y 22: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 5 y 9: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclos 2, 19, 20, 21 y 23: Calidad de vida: no se realiza el formulario.</p>
Hospital de Jerez	3	9/2/2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 738-2:</u> Selección: Exploración basal: talla. Visita final: Visita final: ECOG Ciclos 1, 11 y 19: Estado del paciente: ECOG Ciclos 5 y 7: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclos 2: Calidad de vida: no se realiza el formulario.</p>
Hospital de Jerez	4	9/2/2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 735-3:</u> Selección: Exploración basal: fracción de eyección. Visita final: Visita final: ECOG. Ciclos 2, 6, 10, 13 y 15: Estado del paciente: ECOG. Ciclo 3: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclos 7, 10 y 11: Evaluación de la respuesta: CM en suero y cadenas ligeras libres en suero.</p>
Hospital de Jerez	5	9/2/2020	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 735-4:</u> Selección: Exploración basal: electrocardiograma. Ciclos 12, 14, 15 y 16: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 12, 13, 14 y 15: Calidad de vida: no se realiza el formulario.</p>

Hospital de Jerez	6	3/23/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 738-1:</u> Ciclos 24, 26-28: Estado del paciente: ECOG. Ciclo 24: Evaluación de la respuesta: CM en orina. Ciclos 24, 27-28: Calidad de vida: no se realiza el formulario.
Hospital de Jerez	7	3/23/2021	<u>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</u> <u>Paciente 735-4:</u> Ciclos 19-24: Estado del paciente: ECOG. Ciclos 19, 22 y 23: Calidad de vida: no se realiza el formulario.
Hospital de Jerez	8	8/23/2021	No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo: <u>Paciente 735-4:</u> Ciclos 26, 27, 30: Estado del paciente: no se realiza ECOG. Ciclo 30: Calidad de vida: no se realiza el formulario. <u>Paciente 735-1:</u> Ciclos 31, 33: Estado del paciente: no se realiza ECOG. Ciclo 31: Evaluación de la respuesta: no se miden sFLC-κ, sFLC-λ ni el ratio sFLC Ciclo 30: Calidad de vida: no se realiza el formulario
Hospital de Jerez	9	8/23/2021	Por error, los siguientes pacientes estuvieron tomando una dosis de 24mg de Dexametasona cuando por protocolo le corresponde una dosis de 20mg de Dexametasona. Paciente 735-4: Ciclos 20-33 (22/04/2020 – 04/06/2021) Paciente 735-1: Ciclos 13-25 (07/10/2019 – 08/10/2020) Por error, los pacientes reciben una dosis de 24mg en vez de la dosis de 20mg estipulada por protocolo. El médico continúa pautando dicha dosis durante un año. Durante la visita de monitorización del 20/08/2021, la CRA tiene constancia de estos hechos. El día 08/09/2021, recibe noticia de la Study Coordinator y el Investigador Principal, y se acuerda corregir la dosis de la medicación en los siguientes ciclos según indica el protocolo
Hospital de Jerez	10	4-Oct-21	El día 14 de septiembre, la paciente 738-01 del Hospital de Jerez de la Frontera acudió a revisión con el servicio de hematología por la tarde. Tras la consulta, la paciente y el familiar que la acompaña acudieron a farmacia, estando en ese momento en el servicio el farmacéutico de guardia, no familiarizado con la medicación de ensayo. Por error, se dispensó Lenalidomida 10mg de otro ensayo (GEM2017FIT), cuyo fabricante es CELGENE, lote 20F0833, fecha de caducidad 30/06/2022. Se contactó desde la unidad de ensayos con la paciente, que volvió a farmacia el día 21 de septiembre, devolvió la medicación del otro ensayo y se dispensó la medicación correcta. Durante ese periodo de tiempo la paciente tomó 9 cápsulas de mediación de otro ensayo. El médico había recetado Lenalidomida 10mg; por lo que la paciente tomó la mediación y la dosis correctas. No se puso en peligro la seguridad del paciente, ni tampoco se ve afectada la variable principal del estudio.

Hospital de Jerez	11	4/9/2022	<p><u>Paciente 738-4:</u> Ciclos 35 y 37: Estado del paciente: no se realiza ECOG.</p> <p><u>Paciente 738-1:</u> Ciclos 37 y 38: No se reporta en la historia clínica el estado del paciente (ECOG, Peso, ACR, Equimosis). Ciclo 39: No se realizó la visita. Se anota la fecha de la visita y se dejan los apartados en blanco en la sección estado del paciente. Ciclo 39: No se realizó el cuestionario de calidad de vida.</p>
Hospital de Jerez	12	11-Jan-23	<p><u>Paciente 738-01:</u> - Visita final: evaluación de la respuesta: Se detecta proteína bence-jones en orina 24h pero debido a la baja diuresis del paciente no se cuantifica. - Ciclo 41: no se realiza el cuestionario de calidad de vida.</p>
Hospital de Jerez	13	1/11/2023	<p><u>Paciente 738-4:</u> - Ciclo 38: el paciente refiere en este ciclo que tuvo una confusión en la toma de medicamentos, de tal manera que ha tomado dexametasona 8mg diarios durante 6 días. - Ciclos 37, 45: Evaluación de la respuesta: No se determina CM orina. - Ciclos 37, 38, 40, 43, 44, 46: Estado del paciente: No se determina ECOG. - Ciclos 41, 46: no se realiza el cuestionario de calidad de vida.</p>

CENTRO	Nº DESVIACIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
CHUAC	1	2/1/2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 739-1:</u> - Ciclo 2: evaluación de la respuesta. No se determinan el CM en orina a las 24 h. - Ciclo 3: evaluación de la respuesta. No se determinan el CM en orina a las 24 h.</p>
CHUAC	2	11/21/2019	<p>No se realizaron las siguientes pruebas estipuladas por protocolo:</p> <p><u>Paciente 739-1:</u> - Ciclo 7 – Estado del paciente: ECOG. - Ciclos del 4 al 8 – Evaluación de la Respuesta: CM en orina a las 24h.</p>
CHUAC	3	11/21/2019	<p><u>Paciente 739-2:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Selección – Enfermedad al diagnóstico: CM en orina a las 24h. - Selección – Exploración basal: fracción de eyección (%). - Ciclo 1 – Estado del paciente: No se determina si los valores hematológicos el día 22 de tratamiento son correctos debido a un error de laboratorio. - Ciclos 5 y 8 – Estado del paciente: ECOG. - Ciclos 3, 4, 5 y 8 – Evaluación de la Respuesta: CM en orina a las 24h.</p>

CHUAC	4	8/25/2020	<u>Paciente 739-2:</u> Para este paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: – Selección: Enfermedad al diagnóstico: ECOG. – Ciclos 13, 14, 15, 16, 17 y 19 - Estado del paciente: ECOG. – Ciclos 1 y 18 – Evaluación de la respuesta: CM orina a las 24 horas. – Ciclos 13, 14, 16 y 17: Formulario de calidad de vida
CHUAC	5	7/21/2021	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: Ciclos 19, 22, 23, 26, 27, 28 y 29 - Estado del paciente: ECOG. Ciclos 19 al 29 – Evaluación de la respuesta: CM orina a las 24 horas.
CHUAC	6	4/20/2022	<u>Paciente 739-1:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: Visita final y ciclo 9 – Evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero
CHUAC	7	4/20/2022	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: Ciclos 30, 31 y 33 – Estado del paciente: ECOG Ciclo 29 – Evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero
CHUAC	8	9/27/2022	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: – Visita final apartado visita final signos vitales – Estado del paciente ciclos 17, 22,23,26-29, 31-34, 36 ECOG – Cm orina ciclos 31, 33, 34, 36 – Plasmocitoma
CHUAC	9	2/1/2019	<u>Paciente 739-1:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: – Ciclo 2: evaluación de la respuesta. No se determinan el CM en orina a las 24 h. – Ciclo 3: evaluación de la respuesta. No se determinan el CM en orina a las 24 h.
CHUAC	10	11/21/2019	<u>Paciente 739-1:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: – Ciclo 7: estado del paciente: ECOG. – Ciclos del 4 al 8: evaluación de la respuesta: CM en orina a las 24 h.
CHUAC	11	11/21/2019	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: – Selección: enfermedad al diagnóstico: CM en orina a las 24 h. – Selección: exploración basal: fracción de eyección (%). – Ciclo 1: estado del paciente: no se determina si los valores hematológicos el día 22 e tratamiento son correctos debido a un error de laboratorio. – Ciclo 5 y 8: estado del paciente: ECOG. – Ciclos 3, 4, 5 y 8: evaluación de la respuesta: CM en orina a las 24 h.

CHUAC	12	8/25/2020	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Selección: enfermedad al diagnóstico: ECOG. - Ciclos 13, 14, 15, 16, 17 y 19: estado del paciente: ECOG. - Ciclos 1 y 18: evaluación de la respuesta: CM orina a las 24 h. - Ciclos 13, 14, 16 y 17: formulario de calidad de vida.
CHUAC	13	7/21/2021	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclos 19, 22, 23, 26, 27, 28 y 29: estado del paciente: ECOG. - Ciclos 19 al 29: evaluación de la respuesta: CM orina a las 24 h.
CHUAC	14	4/20/2022	<u>Paciente 739-2:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Ciclos 30, 31 y 33: estado del paciente: ECOG. - Ciclo 29: evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.
CHUAC	15	4/20/2022	<u>Paciente 739-1:</u> Para esta paciente no se determinan las siguientes pruebas requeridas por protocolo: - Visita final y ciclo 9: evaluación de la respuesta: cadenas ligeras libres en suero.