

Título del ensayo clínico: “Carfilzomib y Dexametasona en combinación con Ciclofosfamida vs. Carfilzomib y Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple en Recaída/Refractario: un ensayo clínico de fase II aleatorizado y controlado”

Código de protocolo: GEM-KYCYDEX

Número de EudraCT: 2016-005008-24

Informe final – 06/03/2025

Fármaco en estudio:	Carfilzomib, Dexametasona, Ciclofosfamida
Fase del estudio:	II
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: ***Dra. M^a Victoria Mateos Manteca***

Dr. Enrique Ocio

Fecha de autorización: 23/10/2017

Finalizado: 24/04/2024

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	9
3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	9
3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	9
3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	10
3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	11
3.5. ENMIENDAS RELEVANTES.....	13
3.6. CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO	15
3.7. MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
3.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	19
3.8.1. PACIENTES Y TRATAMIENTO	19
3.8.2. EFICACIA	21
3.8.3. SEGURIDAD	24
3.9. CONCLUSIONES	29
ANEXO 1: LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES	32
ANEXO 2: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	33
ANEXO 3: DESVIACIONES MAYORES	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
ALT	Alanina Transaminasa
AST	Aspartato Transaminasa
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CLL	Cadenas Libres en Suero
CRD	Cuaderno de recogida de datos
ECOG PS	Grupo Oriental Cooperativo de Oncología (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EE	Enfermedad Estable
EMR	Enfermedad Mínima Residual
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GEP	Perfil de expresión génica (por sus siglas en inglés)
IMID	Fármaco Inmunomodulador
IMWG	Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma
LDH	Lactato Deshidrogenasa
MBRP	Muy Buena Respuesta Parcial
mg	miligramo
MM	Mieloma Múltiple
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PE	Progresión de la Enfermedad
PO	Vía Oral (<i>per os</i>)
RAN	Recuento Absoluto de Neutrófilos
RC	Respuesta Completa
RCe	Respuesta Completa Estricta
RM	Respuesta Menor
RP	Respuesta Parcial
RR	En Recaída o Refractario
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión

SLP2	Supervivencia Libre de Progresión 2
TC	Tomografía Computarizada
TRG	Tasa de Respuesta Global
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 Salamanca 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.

Dr. Enrique Ocio
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria,
Santander.

Investigadores y centros participantes en el estudio:

La lista de centros participantes en el ensayo clínico se adjunta en el Anexo correspondiente (Anexo 1).

2.3. Identificación de la CRO

Nombre: APICES

Dirección: Avenida Antonio López, 16; 28320 Pinto, Madrid (España)

Teléfono: +34 91 816 68 04

Fax: +34 91 816 91 72

3. Informe científico

Este ensayo clínico fue un estudio multicéntrico de fase II, controlado, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia de carfilzomib y dexametasona en combinación con ciclofosfamida en pacientes con mieloma múltiple (MM) en Recaída/Refractario (RR) que ya hubiesen recibido previamente entre una y tres líneas de tratamiento y ausencia de refractariedad a los inhibidores del proteosoma.

3.1. Justificación del estudio

El MM es una proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas causando aproximadamente 11.000 muertes al año en los Estados Unidos de América y más de 19.000 muertes al año en Europa^{1,2}. El MM se caracteriza por provocar anemia, destrucción ósea, gammapatía monoclonal, fallo renal, hipercalcemia y un incremento de la probabilidad de sufrir infecciones.

Las opciones de tratamiento actuales incluyen generalmente una quimioterapia de combinación. Los pacientes menores de 65-70 años reciben un tratamiento de consolidación con quimioterapia mieloablativa o radiación, seguida de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Dichos tratamientos de quimioterapia de combinación se realizan con regímenes de melfalán (Akeran), bortezomib (Velcade), talidomida (Thalidomid) y lenalidomida

(Revlimid), con o sin corticoesteroides como la dexametasona o la prednisona, y otros fármacos. Pese a las mejoras en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) observadas en los últimos años resultantes de la introducción de nuevos fármacos con frecuencias de respuesta y duración mayores, casi todos los pacientes acaban sufriendo recaídas. Es por ello que es necesario desarrollar ensayos sensibles y reproducibles para poder pronosticar la SLP y SG con mayor precisión.

El carfilzomib (anteriormente denominado PR-171), un tetrapéptido con actividad inhibidora del proteosoma, se asocia con un menor nivel de mielosupresión y neuropatía que otros fármacos inhibidores del proteosoma como el bortezomib, según se ha demostrado en ensayos preclínicos. El uso del carfilzomib como monoterapia para el tratamiento de pacientes con MM R/R, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento con anterioridad que incluyan un fármaco inmunomodulador (IMiD) y un inhibidor del proteosoma y hayan sido refractarios a la última línea de tratamiento³ ha sido aprobado recientemente por la FDA en base a los resultados de un estudio en fase 2 abierto de una sola rama (PX-171-003-A1, NCT00511238).

Posteriores estudios como el PX-171-007 demostraron que la combinación de carfilzomib y dexametasona podía ser de utilidad en pacientes con MM R/R. Un estudio aleatorizado, abierto y de fase 3 [ENDEAVOR (NCT01568866)] también apoyó esta idea. Este ensayo se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de carfilzomib y dexametasona frente a bortezomib y dexametasona en pacientes con MM R/R que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento con anterioridad, es decir, en una población similar a la que se ha planteado para el presente estudio.

Por otra parte, agentes alquilantes como el melfalán o la ciclofosfamida han sido objeto de estudio para el tratamiento de pacientes de MM en diferentes estadios de la enfermedad. En particular, la ciclofosfamida se ha utilizado con frecuencia en el contexto de enfermedad en recaída en combinación con talidomida, lenalidomida o bortezomib⁴⁻⁷. Es posible que la adición de ciclofosfamida puede mejorar la eficacia de la combinación de carfilzomib con dexametasona en pacientes con MM en recaída o con progresión de la enfermedad (PE) después de al menos una línea previa de tratamiento, y que su incorporación no suponga un incremento significativo de la toxicidad. Por ahora, esta combinación ha sido solamente evaluada en pacientes recién diagnosticados. Un ensayo de fase 2 abierto no aleatorizado se diseñó para determinar la seguridad y eficacia de la combinación de carfilzomib, dexametasona y ciclofosfamida en un grupo de 58 pacientes de MM recién diagnosticados mayores de 65 años o no elegibles para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (NCT01346787⁸). A estos pacientes se le administró una dosis de 300 mg/m² PO de ciclofosfamida los días 1, 8, y 15 junto con 40 mg de dexametasona PO los días 1, 8, 15, y 22, y carfilzomib IV durante 30 minutos los días 1, 2, 8, 9,

15, y 16 (20 mg/m² los días 1 y 2 del ciclo 1 y 36 mg/m² en adelante). El tratamiento se administró cada 28 días durante 9 ciclos y se continuó con un tratamiento de mantenimiento que consistió en 36 mg/m² de carfilzomib los días 1, 2, 15, y 16 cada 28 días, hasta la progresión o intolerancia (definida como cualquier neutropenia o neutropenia febril de grado 4, linfopenia de grado 4 que persiste durante más de 14 días, trombocitopenia de grado 4 con hemorragia activa, o una toxicidad no hematológica de grado \geq 3 que requiera la interrupción del tratamiento). Los resultados fueron alentadores, ya que se observó una alta tasa de respuesta completa (RC), así como un buen perfil de seguridad. Después de una mediana de 9 ciclos de inducción, el 95% de los pacientes alcanzó al menos una RP, el 71% al menos una muy buena respuesta parcial (MBRP), el 49% al menos una respuesta casi completa, y el 20% una RCs. Por otro lado, la SLP y la tasa de SG a dos años fueron de 76% y el 87%, respectivamente, después de una mediana de seguimiento de 18 meses.

Los resultados prometedores que se han obtenido con carfilzomib en comparación con bortezomib para el tratamiento del MM R/R expuestos anteriormente, así como el buen perfil de seguridad que se ha observado para el carfilzomib cuando se administra en un régimen semanal a altas dosis (20/70 mg/m²) en combinación con dexametasona, llevaron a pensar que la adición de otro quimioterápico a dicho régimen podría lograr, sin comprometer la seguridad, mayores beneficios que los que se han observado con otros tratamiento basados en inhibidores del proteosoma. Ya que la ciclofosfamida se suele tolerar bien y ha mostrado un perfil de seguridad aceptable cuando se ha utilizado en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes de MM recién diagnosticados, nuestra hipótesis consistió en que la adición de ciclofosfamida mejoraría la actividad de la combinación de carfilzomib y dexametasona en pacientes con MM R/R, especialmente incrementando la SLP por medio de una mejora en la profundidad de la respuesta (RC y RC inmunofenotípica).

Para comprobar esta hipótesis, este ensayo pretendió evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de una dosis semanal de 20/70 mg/m² de carfilzomib más 40 mg de dexametasona semanales, con la adición de ciclofosfamida a una dosis estándar (300 mg/m² semanalmente) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La reciente irrupción de nuevas opciones terapéuticas y de diferentes aproximaciones para el manejo del MM hacen que el perfil actual de los pacientes pueda ser diferente al de pacientes tratados hace pocos años. La inclusión de un grupo control en este estudio, que fue tratado con carfilzomib y dexametasona semanalmente, un régimen factible que generalmente se tolera bien y que es activo en pacientes con MM R/R⁹, nos permitió contextualizar la efectividad en el grupo experimental: 20/70 mg/m² de carfilzomib y 40 mg de dexametasona semanales con la

adición de ciclofosfamida a una dosis estándar (300 mg/m² semanalmente), en una población idéntica de pacientes.

La inclusión de este grupo control nos permitió también evaluar la SLP de la administración semanal de carfilzomib y dexametasona, así como el perfil de toxicidad de este régimen en la misma población de pacientes que el grupo experimental, lo cual nos dio una idea del beneficio de añadir ciclofosfamida al tratamiento semanal con carfilzomib y dexametasona, y de la variación en el perfil de toxicidad que esto podría suponer. Ambas ramas de tratamiento se analizaron por separado; estos análisis fueron meramente exploratorios y quizás no se puedan extraer conclusiones al comparar la eficacia entre los dos regímenes de tratamiento.

- 1 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005.
- 2 Boyle, P. & Ferlay, J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 16, 481-488 (2005). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi098>
- 3 Siegel, D. S. et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 120, 2817-2825 (2012). <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-425934>
- 4 de Waal, E. G. et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 171, 720-725 (2015). <https://doi.org/10.1111/bjh.13653>
- 5 Fu, W. et al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone for relapsing multiple myeloma. *Am J Clin Oncol* 35, 562-565 (2012). <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31822043f6>
- 6 Kim, Y. K. et al. Clinical efficacy of a bortezomib, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (Vel-CTD) regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase II study. *Ann Hematol* 89, 475-482 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0856-x>
- 7 Reece, D. E. et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 168, 46-54 (2015). <https://doi.org/10.1111/bjh.13100>
- 8 Bringhen, S. et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 124, 63-69 (2014). <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563759>
- 9 Berenson, J. R. et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 127, 3360-3368 (2016). <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-683854>

3.2. Objetivos del ensayo clínico

3.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal era:

- Evaluar la eficacia de carfilzomib y dexametasona en combinación con ciclofosfamida en términos de SLP en pacientes con MM en R/R.

3.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios eran:

- Evaluar la eficacia en términos de:
 - tasa de respuesta global (TRG): respuesta completa estricta (RCe) + RC + MBRP + RP.
 - consecución de RC inmunofenotípica
 - tiempo hasta progresión (TTP).

- supervivencia global (SG).
- Evaluar la seguridad determinada según la incidencia de toxicidades clínicas y analíticas.
- Evaluar la influencia de la presencia de subclones y biomarcadores en la sensibilidad y resistencia a carfilzomib combinado con dexametasona, tanto en presencia como en ausencia de ciclofosfamida.

3.3. Variables del estudio

Variable primaria:

- SLP, que se definió como el número de meses desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que suceda primero. El desenlace determinado de la enfermedad será la fuente de datos primaria para el análisis final de SLP.

Variables secundarias:

- TRG, que se definió como la proporción de mejor respuesta global de RCs, RC, MBRP y RP.
- Tasa de RC inmunofenotípicas
- TTP
- SG
- Grado y frecuencia de toxicidades clínicas y analíticas (es decir, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos de gravedad, AAs/AAGs, respectivamente), y de interrupciones del tratamiento.
- Evaluación de la heterogeneidad subclonal y de biomarcadores.
- Evaluación farmacodinámica de muestras de médula ósea en condiciones basales (antes de la dosis del C1D1), durante el tratamiento (tras la dosis del C1D16) y en el momento de la progresión, en un subconjunto de pacientes (n=30, intentando mantener una proporción 1:1 entre las dos ramas de tratamiento) para evaluar la correlación con la respuesta (que se categorizará como \geq RP frente a $<$ RP) con los siguientes parámetros:
 - Actividad de las subunidades del proteosoma
 - Medida en condiciones basales
 - Medida en el C1D16 (para evaluar la capacidad del carfilzomib para inhibirla y a continuación correlacionarla con la respuesta).

- Firma de perfil de expresión génica (GEP, por sus siglas en inglés)
 - Medida en condiciones basales
 - Medida el C1D16 (se evaluarán los cambios inducidos por el carfilzomib para después correlacionarlos con la respuesta).
- Actividad de vías proliferativas (con especial atención a MEK/Erk y PI3K/AKT/mTOR)
 - Medida en condiciones basales
 - Medida el C1D16 (para entender cómo funcionan los mecanismos compensatorios desencadenados por el tratamiento que activan estas vías, y a continuación correlacionar los cambios observados con la respuesta).
- Análisis de agresomas y del modulador del agresoma HDAC6
 - Medidos en condiciones basales.
 - Medidos el C1D16 (para evaluar la capacidad del carfilzomib para inhibir la formación de agresomas y correlacionarla con la respuesta).
- En el mismo subgrupo de pacientes se seleccionarán los que, habiendo respondido inicialmente, posteriormente desarrollen resistencia, para medir en ellos:
 - La actividad de las subunidades del proteosoma en el momento de la progresión y correlacionarla con cambios en la resistencia.
 - La firma GEP en el momento de la progresión y correlacionar los cambios con la resistencia.
 - La actividad de vías proliferativas (con especial atención a MEK/Erk y PI3K/AKT/mTOR) en el momento de la progresión y correlacionar los cambios con la resistencia.
 - Análisis de agresomas y del modulador del agresoma HDAC6 en el momento de la progresión y correlacionar los cambios con la resistencia.

3.4. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- El paciente debería tener ≥ 18 años en el momento de la firma del consentimiento.
- El paciente debería estar en un estado funcional según el Grupo Oriental Cooperativo de Oncología (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (ECOG PS) ≤ 2 .
- El paciente, en la opinión del investigador, estaba capacitado y dispuesto a cumplir con los requisitos del protocolo
- El paciente otorgó voluntariamente su CI antes de que se llevara a cabo ninguno de los procedimientos relacionados con el estudio que no fuera parte de la atención médica normal, entendiendo que dicho consentimiento podía ser revocado por el paciente en cualquier momento sin perjuicio de su futura atención médica.
- Los pacientes diagnosticados previamente de MM de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) que tras tratamientos previos con de 1 a 3 regímenes requieran nuevamente tratamiento debido a la recaída o progresión de la enfermedad.
- Los pacientes debían tener enfermedad cuantificable, definida como sigue:
 - Proteína monoclonal en suero $\geq 0,5$ g/L, o
 - Excreción urinaria de cadenas ligeras $\geq 0,2$ g/24 horas, o
 - Ratio de cadenas libres en suero (CLLs) alterada más un nivel de CLL afectada ≥ 100 mg/L

Criterios de exclusión:

Los pacientes en los que se constató alguno de los siguientes criterios de exclusión no se incluyeron en el ensayo clínico:

- Pacientes refractarios primarios definidos como los que no han alcanzado al menos una RP con ningún tratamiento previo.
- Refractoriedad a tratamientos previos con inhibidores del proteosoma, definida como no haber conseguido al menos una respuesta menor (RM) o haber progresado bajo el tratamiento o durante los primeros 60 días tras la última dosis de inhibidor del proteosoma.
- Presencia de una o más alteraciones bioquímicas o hematológicas según se especifica a continuación:
 - Hemoglobina $< 8,0$ g/dL.
 - Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ sin infusión previa de plaquetas en los últimos 7 días. Si el porcentaje de infiltración de la médula ósea es superior al 50%, el recuento de plaquetas requerido es $\geq 50 \times 10^9/L$.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 0,75 x10⁹/L sin haber recibido soporte con factor estimulante de colonias granulocitos (G-CSF) en los últimos 7 días.
- Aspartato transaminasa (AST) > 2,5 veces el límite superior normal.
- Alanina transaminasa (ALT) > 2,5 veces el límite superior normal.
- Aclaramiento de creatinina medido o calculado: <30 mL/min (calculado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault, detallada en el protocolo, en el apéndice C).

3.5. Enmiendas relevantes

Enmienda n. 1 del 22 de enero de 2018

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°1 con objeto de modificar la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, en el cual se modifica el tratamiento y conservación de las muestras biológicas. Todos estos cambios aparecen reflejados en la tercera versión de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado con fecha de 20 de diciembre de 2017.

Enmienda n. 2 del 24 de diciembre de 2018

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°2 con objeto de modificar la segunda versión del protocolo GEM-KYCYDEX con fecha 16 de julio de 2018. En concreto, se modifica el Apéndice I referente al sub-estudio renal, versión 1 de 18 de enero de 2018. Asimismo, se modifica la Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado para el estudio paralelo de marcadores de función renal, versión 1.0 de 16 de julio de 2018.

Enmienda n. 3 del 30 de marzo de 2020

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°3 con objeto de modificar las versiones anteriores del protocolo y de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado. Asimismo, la Dra. Estrella Carrillo Cruz aparece como la nueva investigadora principal del Hospital Virgen del Rocío en la tercera versión del protocolo con fecha de 19 de febrero de 2020.

Cambios en la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

Se modifica la pauta de administración del carfilzomib, en particular la toma semanal a partir del ciclo 13. También se incluye “infección previa por el virus de la hepatitis B” a la lista de información relevante que deberá ser proporcionada por el paciente antes de iniciar la toma de

carfilzomib. Se actualiza la lista de los efectos adversos producidos por dicho fármaco y el texto relacionado con la protección de datos del paciente. Todos estos cambios aparecen reflejados en la versión cuarta de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado con fecha del 19 de febrero de 2020.

Enmienda n. 4 del 25 de mayo de 2020

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°4 con objeto de modificar el Protocolo y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado en cuanto a la administración del carfilzomib a partir del ciclo 13 en los pacientes del grupo de la ciclofosfamida. Estos cambios aparecen reflejados en las nuevas versiones del protocolo (versión 4.0 del 29 de abril de 2020) y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado (versión 5.0 del 29 de abril del 2020).

Enmienda n. 5 del 26 de noviembre de 2020

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°5 con objeto de modificar el Manual del Investigador y la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado en lo que respecta a la seguridad en la toma de carfilzomib. Asimismo, el investigador principal del Hospital 12 de Octubre es reemplazado por el Dr. Joaquín Martínez López.

Enmienda n. 6 del 25 de enero de 2021

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°6 con objeto de modificar la quinta versión del Protocolo con fecha del 19 de febrero del 2020 y el Manual Investigador (versión del 3 noviembre de 2020).

Enmienda n. 7 del 28 de marzo de 2022

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°7 con objeto de modificar el Certificado de Seguro, así como la Idoneidad de Investigadores al añadir los curricula vitae y GCPs de los siguientes investigadores principales: Dra. Esther Clavero y Dr. Jordi López.

Enmienda n. 8 del 26 de septiembre de 2022

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°8 con objeto de modificar la Hoja de Información del Paciente y Consentimiento Informado. En esta

enmienda, se modifica el texto relacionado con la sección de problemas adicionales a los que el paciente debe estar atento cuando se inicia la toma del carfilzomib así como el texto referente a la participación de mujeres en este ensayo y riesgos potenciales en caso de embarazo.

Enmienda n. 9 del 4 de septiembre de 2023

El promotor del estudio lleva a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante N°9 con objeto de modificar los documentos relacionados con la Idoneidad de los Investigadores y el Certificado de Seguro. En concreto, con esta enmienda se añade el curriculum vitae del Dr. Miguel Paricio Moreno así como el certificado GCP del mismo.

3.6. Características del ensayo

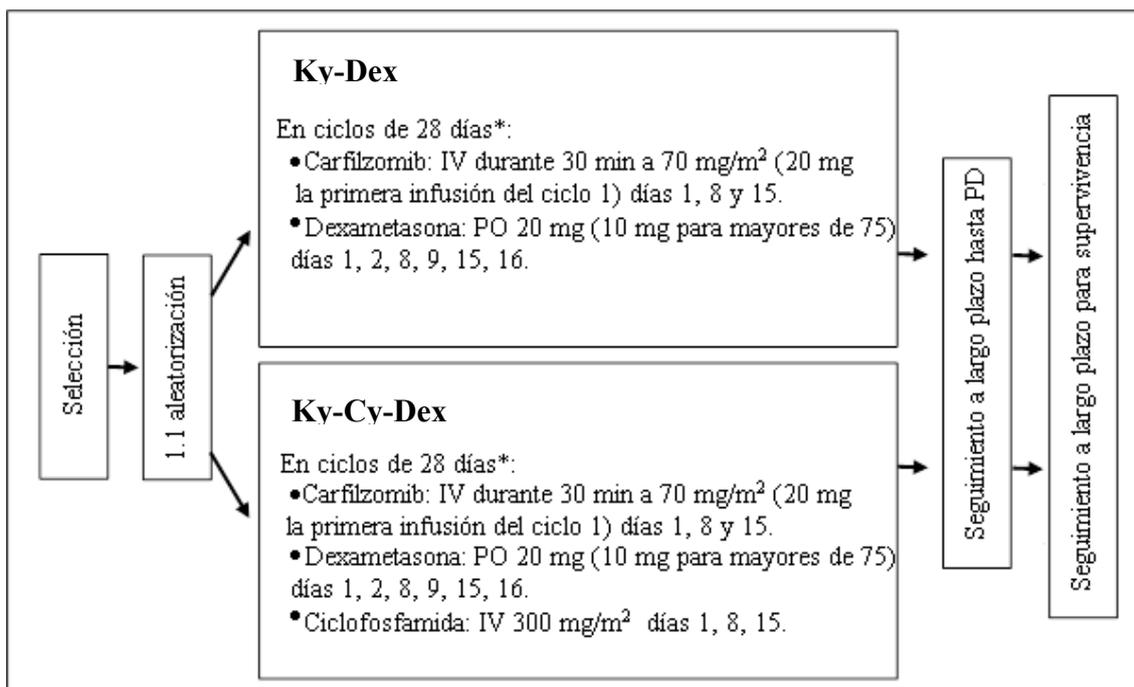
Este ensayo clínico fue un estudio multicéntrico de fase II, controlado, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia de carfilzomib y dexametasona con y sin ciclofosfamida en pacientes con MM en R/R que ya hubiesen recibido previamente entre una y tres líneas de tratamiento y ausencia de refractariedad a los inhibidores del proteosoma.

Con este objetivo, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir un régimen que consistirá en **carfilzomib y dexametasona (Kd) (rama control)** o **carfilzomib y dexametasona con ciclofosfamida (KCd) (rama experimental)** (Figura 1). Los regímenes de tratamiento generales para las ramas Kd y KCd se detallan a continuación:

- Régimen KCd (rama experimental): carfilzomib a una dosis de 70 mg/m² (20 mg/m² para la primera infusión) IV los días 1, 8, y 15; dexametasona PO a una dosis de 20 mg (10 mg para pacientes >75 años) los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16; y ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² IV los días 1, 8 y 15; en ciclos de 28 días.
- Régimen Kd (rama control): ciclos de 28 días que consisten en carfilzomib IV a una dosis de 70 mg/m² (20 mg/m² para la primera infusión del ciclo 1) los días 1, 8, y 15; y dexametasona PO a una dosis de 20 mg (10 mg para pacientes >75 años) los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

Una vez fueron administrados los 12 primeros ciclos, el tratamiento se administró los días 1 y 15 de cada ciclo y se suprimió la visita y las dosis del día 8 en ambos brazos del estudio. Los pacientes mayores de 75 años recibieron el carfilzomib a una dosis de 56 mg/m² (20 mg/m² en la primera infusión) en las dos ramas durante los ciclos 1 y 2. Si el tratamiento era tolerable, la dosis podría haberse incrementado hasta 70 mg/m² desde el ciclo 3.

Los pacientes recibieron el tratamiento determinado por aleatorización hasta progresión de la



enfermedad, decisión médica alternativa, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente grave, desviación del protocolo con efecto en la proporción riesgo/beneficio del ensayo clínico, retraso en el tratamiento de más de 4 semanas (excepto en el caso de un beneficio clínico claro, con la aprobación del Promotor), retirada del consentimiento o muerte (lo que ocurra en primer lugar). Se siguieron a todos los pacientes para el registro de los AAs relacionados con los fármacos incluidos en el estudio durante 30 días adicionales desde que se completó el tratamiento o la finalización anticipada del mismo (desde la última administración de la medicación). Se hizo un seguimiento de todos los AAs relacionados con la medicación del estudio hasta su resolución o estabilización si no se esperaba mejoría (hasta alcanzar un nivel aceptable para el Investigador o Promotor).

Figura 1. Representación esquemática de los regímenes control y experimental que forman parte del estudio. Los pacientes mayores de 75 años recibieron el carfilzomib a una dosis de 56 mg/m² (20 mg/m² en la primera infusión) en ambas ramas durante los ciclos 1 y 2. Si la tolerancia era aceptable, la dosis se podría haber incrementado hasta 70 mg/m² desde el ciclo 3. Una vez que fueron administrados los 12 primeros ciclos, el tratamiento se administró los días 1 y 15 de cada ciclo y se suprimieron las dosis del día 8 en ambos brazos del estudio. Ky, carfilzomib; Dex, dexametasona; Cy, ciclofosfamida. *Hasta PE, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente grave, desviación del protocolo con un efecto en la proporción de riesgo/beneficio del ensayo clínico, retraso en el tratamiento de más de 4 semanas, retirada del consentimiento o mortalidad (lo que ocurra en primer lugar).

El seguimiento a largo plazo (Long Term Follow Up) para recoger el estado de la enfermedad (solo en el caso de que el paciente abandonase el tratamiento por un motivo diferente a PE) y supervivencia (después de haber alcanzado PE) continuaron tras la finalización del tratamiento hasta que se cerró el estudio o el paciente retiró su consentimiento, se perdiese para el seguimiento o falleciese, lo que haya sucedido primero. Además, para pacientes que interrumpieron el tratamiento por una causa distinta a la PE (debido a un AA, incumplimiento,

etc.) las medidas de evaluación de la enfermedad se llevaron a cabo una vez cada tres meses hasta la PE. Cuando los pacientes presentaron PE documentada y se hubo completado el seguimiento de seguridad requerido, se realizó un seguimiento para recoger la supervivencia aproximadamente cada tres meses, o según fuese necesario, hasta el cierre del estudio o el paciente retirase su consentimiento, se perdiese el paciente para el seguimiento o hasta que falleciese, lo que primero sucediese. En el caso de los pacientes con los que se perdió el contacto para el seguimiento, el centro correspondiente intentó averiguar información sobre su supervivencia por medio de búsquedas en bases de datos públicas. Esta información, durante el ensayo, se registró en el Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe) siempre que fue posible.

3.7. Métodos para el análisis estadístico

En este ensayo clínico se previó incluir un **total de 256 pacientes** (128 pacientes por grupo de tratamiento), incluidos aproximadamente en 24 meses, con una duración de tratamiento y seguimiento de 24 y 12 meses respectivamente. Considerando que habría una tasa de abandono del 5%, se estimó que sería necesario reclutar **270 pacientes**. El tamaño muestral para este ensayo clínico se calculó usando el método “one-sample survival method” y se basó en el objetivo primario de este ensayo clínico: evaluar la SLP de carfilzomib + dexametasona + ciclofosfamida en pacientes con MM en R/R. En estudios previos se había observado que la mediana de SLP en pacientes de MM en R/R tratados con carfilzomib + dexametasona era de 18 meses. Basándose en estos datos, se determinó que un tratamiento carfilzomib + dexametasona + ciclofosfamida sería eficaz si la mediana de SLP era de al menos 23 meses. Para determinar la eficacia de dicho tratamiento experimental con una potencia estadística del 80% y una significación unilateral (alfa) de 0,05 se estimó que sería necesario incluir 256 pacientes (128 pacientes por cada grupo de tratamiento).

El **análisis de la variable principal** de este estudio, es decir, **la eficacia**, se llevó a cabo incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que hubiesen recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio y se repitió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos un ciclo completo del tratamiento en estudio. El cálculo de la distribución de **SLP para cada brazo de tratamiento**, incluyendo su mediana, se llevó a cabo mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y fueron representadas por medio de estadística descriptiva.

El **análisis de las variables secundarias de eficacia TRG, TTP y SG** también se realizó en todos los pacientes aleatorizados que hubiesen recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio.

Las variables TTP y SG se analizaron métodos de tiempo hasta el evento. Las variables TRG y RC inmunofenotípicas se analizaron como proporciones de eventos.

Para el **análisis de seguridad** o supervivencia relativo a cada tratamiento, todos los pacientes que recibieron al menos una dosis total o parcial del tratamiento fueron incluidos. El recuento y porcentaje de los pacientes que sufrieron uno o más AAs se analizó por grupo de tratamiento, en particular su posible relación con el tratamiento en estudio y su gravedad.

Los **parámetros de analítica de laboratorio** se resumieron por medio de estadística descriptiva, según cambios post-dosis comparados con los niveles basales, y mediante listados de datos de valores con significación clínica. Los valores analíticos fueron clasificados por su gravedad según los NCI-CTCAE. Los signos vitales fueron descritos para cada grupo de tratamiento según cambios con respecto a los valores basales, utilizando estadística descriptiva. La exposición a fármacos se expresó utilizando métodos de estadística descriptiva convencionales.

3.8. Análisis de resultados

3.8.1. Pacientes y tratamiento

Entre febrero de 2018 y abril de 2020, se reclutaron un total de 229 pacientes con MM en R/R, de los cuales 197 que cumplían con todos los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignados al régimen de tratamiento control (Kd, n=100 pacientes) o al tratamiento experimental (KCd, n=97). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar las características demográficas de los pacientes asignados a ambos grupos. A continuación, se presentan más detalles sobre la realización del ensayo (Figura 2) así como las características de los pacientes incluidos en este estudio (Tabla 1).

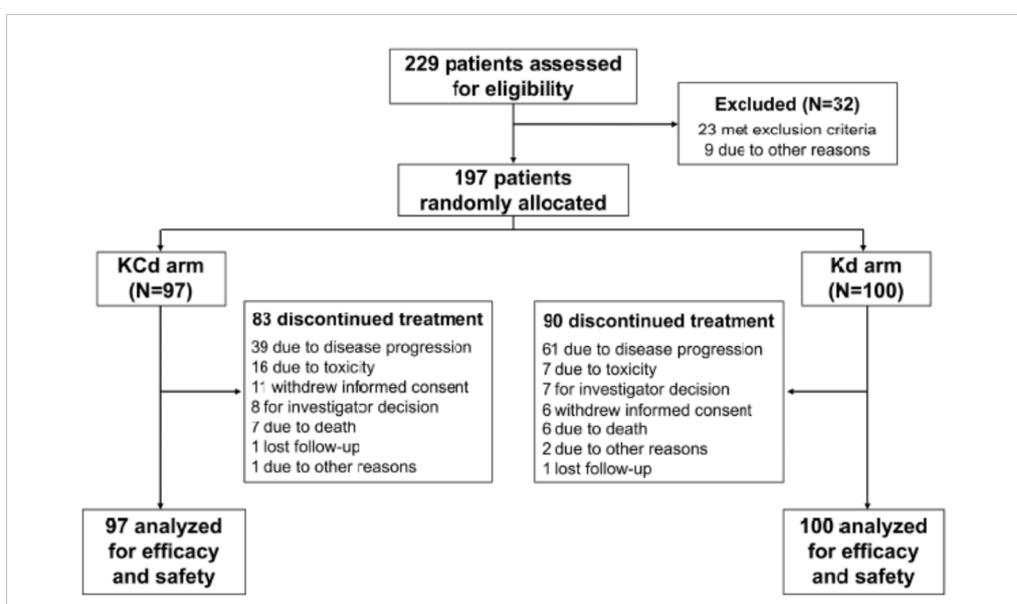


Figura 2. Representación esquemática de la realización del ensayo clínico.

Característica	Grupo experimental, KCd (n=97)	Grupo control, Kd (n=100)
Edad media (intervalo), años	70 (40-88)	71 (46-88)
> 75 años, n, %	24 (24)	33 (33)
Sexo, n, %		
Masculino	49 (50.5)	51 (51)
Estado funcional ECOG 0-1, n (%)	94 (97)	93 (93)
Tipo de Indicador, n, (%)		
IgG	44 (45.6)	58 (58)
IgA	33 (34)	22 (22)
IgD	2 (2.1)	1 (1)
Bence Jones	18 (18.5)	18 (18)
Estadío Cáncer según R=ISS, n (%)		
I	32 (33)	24 (24)

II	26 (25.8)	37 (37)
III	23 (23.7)	16 (16)
Sin contabilizar	17 (17.5)	23 (23)
Niveles elevados de LDH, n (%)	13 (13.4)	12 (12)
Anomalías citogenéticas, n (%)		
Riesgo estándar	48 (49.5)	48 (48)
Alto riesgo	24 (24.7)	28 (28)
Sin contabilizar	26 (25.8)	24 (24)
Anomalías citogenéticas de alto riesgo, teniendo en cuenta 1q, n (%)	44 (45.4)	48 (48)
Afectación extramedular, n (%)	14 (14.4)	11 (11)
Líneas tratamiento previo (PL), intervalo	1 (1-3)	1 (1-3)
1 PL (%)	66 (67)	65 (65)
2 PL (%)	23 (23.7)	25 (25)
3 PL (%)	9 (9.3)	10 (10)
Trat. previo inhibidor proteosoma, n (%)	92 (94.8)	91 (91)
V/K/Ixa, %	92.8/0/5	90/0/2
Trat. previo IMID, n (%)	72 (74.2)	66 (66)
Tal/Len/Pom, %	30.9/56.7/4.1	21/53/3
Refractariedad a lenalidomide, n (%)	43 (44)	46 (46)
Anticuerpos anti-CD38, n (%)	4 (4)	5 (5)
Refractariedad a anti-CD38, n (%)	4 (4.2)	5 (5)
Ciclofosfamida, n (%)	12 (12.4)	12 (12)
Autotransplante de células madres, n (%)	49 (50.5)	44 (44)
Refractariedad a la última línea de tratamiento, n (%)	45 (46.4)	46 (46)

Tabla 1: MM: mieloma múltiple; Ig: inmunoglobulina; 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 β 2-microglobulinas y albúmina. Los tres estadios se definen por: I (β 2 microglobulinas <3.5 mg/L y albumina=3.5 g/dL), II (valores entre estadio I y estadio III), y III (β 2-microglobulina =5.5 mg/L). A mayor estadio más avanzada se encuentra la enfermedad; LDH: lactato deshidrogenasa; PL: líneas previas; IMID: fármacos inmunomoduladores; mAB: anticuerpos monoclonales; V: Bortezomib; Ixa: ixayomib; Tal: thalidomida; Len: lenalidomida; Pom: pomalidomida; Kcd: carfilzomib, cyclophosphamida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona.

La cantidad de líneas de tratamientos media recibidas previamente por los pacientes fue de 1 (intervalo, 1-3). Entre todos los pacientes incluidos en el ensayo, el 90% había sido tratado previamente con inhibidores del proteosoma, el 12% con ciclofosfomida y el 60% con fármacos

inmunomoduladores. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba refractoriedad a la lenalidomida, con 43 pacientes (44.3%) en el grupo KCd y 46 pacientes (46.0%) en el grupo Kd.

En la fecha de corte (abril 2022), la duración media del seguimiento era de 37 meses (intervalo, 4.7-50.2 meses), en el cual 173 acontecimientos fueron reportados: 72 acontecimientos (74.2%) en la rama experimental y 78 acontecimientos (78%) en la rama control. A esta fecha, 24 pacientes estaban aún en tratamiento, siendo la media de ciclos recibidos en cada grupo de 12 ciclos (intervalo, 1-45) y 11 ciclos (intervalo, 1-40) ($P=0.833$), respectivamente.

3.8.2. Eficacia

El análisis de la SLP en ambas ramas a los 37 meses de mediana de seguimiento demostró que la mediana de SLP en el grupo experimental (KCd) fue de 19.1 meses y 16.6 meses en el grupo control (Kd) ($HR=1.1$; 95% CI: 0.8-1.5; $P=0.577$) (Figura 3A). El *post-hoc* análisis de pacientes por subgrupos se muestra en la Tabla 2. Es importante señalar que los pacientes que recibieron KCd y que eran refractarios a la última línea de tratamiento (independientemente del tratamiento recibido) mostraron una SLP superior a aquellos pacientes tratados con Kd (19.1 meses vs 11.7 meses; $HR=1.8$; 95% CI: 1.1-2.8; $P=0.014$). Además, la adición de ciclofosfomida al régimen de tratamiento de pacientes refractarios a la lenalidomida mejoró la SLP de los pacientes pertenecientes al grupo experimental en comparación con la SLP del grupo control (Kd), con una mediana de SLP de 18.4 vs 11.3 meses, respectivamente ($HR=1.7$; 95% CI: 1.1-2.7; $P=0.043$) (Figura 3B). Esta mejora se observó especialmente en la cohorte de pacientes refractarios a la lenalidomida después de una línea de tratamiento previo.

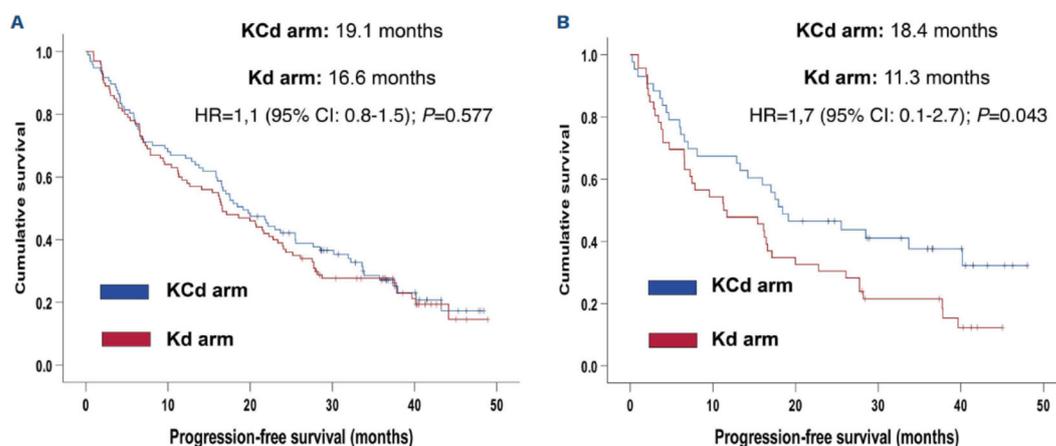


Figura 3. A) Supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los pacientes incluidos en este estudio. B) SLP en la cohorte de pacientes refractarios a la lenalidomida. CI: intervalo de confianza (derivado de sus siglas en inglés); HR: cociente de riesgo; KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: ciclofosfomida y dexametasona.

Subgrupos	Grupo experimental, KcD (n=97)		Grupo control, Kd (n=100)		HR (CI 95%), P
	Acontecimientos/ Pacientes (n)	Mediana SLP (meses)	Acontecimientos/ Pacientes (n)	Mediana SLP (meses)	
Todos los pacientes	72/97	19.1	78/100	16.6	1.1 (0.8-1.5), 0.577
Edad (años)					
≤65	21/30	22.2	25/30	12.6	1.6 (0.9-2.8), 0.136
>65	48/63	17.5	52/68	17.1	1.0 (0.7-1.5), 0.982
≥75	17/24	20.0	23/33	20.7	1.1 (0.6-2.1), 0.768
Afectación extramedular	14/14	5.9	9/11	7.0	1.4 (0.6-3.2), 0.478
ISS I	17/32	35.7	18/24	25.2	1.3 (0.7-2.5), 0.437
ISS II-III	38/48	17.5	39/53	11.7	1.1 (0.7-1.7), 0.772
CTG riesgo estándar	32/48	21.8	32/48	22.3	1.0 (0.6-1.7), 0.915
CTG anomalías citogenéticas de alto riesgo	22/24	12.1	24/28	15.4	1.3 (0.7-2.3), 0.417
Anomalías citogenéticas de alto riesgo, teniendo en cuenta 1q	36/44	15.8	39/48	16.6	1.2 (0.7-1.8), 0.515
Líneas Previas	49/65	19.8	49/65	17.1	1.1 (0.7-1.6), 0.784
1 PL	19/23	17.0	21/25	16.4	1.0 (0.5-1.9), 0.966
2 PL	4/9	na	8/10	7.2	1.9 (0.6-6.6), 0.300
3 PL					
Inh. Prot. Naive	2/5	na	6/9	27.7	2.3(0.5-11.5), 0.313
Inh. Prot. Exposé	70/92	18.0	72/91	16.4	1.1 (0.8-1.5), 0.652
IMID naive	19/25	19.8	25/34	21.6	1.2 (0.6-2.1), 0.598
IMID expósé	53/72	18.4	53/66	14.1	1.2 (0.8-1.8), 0.272
Exposición Ciclofosfomida	6/12	14.2	9/12	9.6	1.8 (0.6-5.1), 0.269
Refractoriedad última línea trat.	27/45	19.1	40/46	11.7	1.8 (1.1-2.8), 0.014
Refract. LEN					
Después cualq PL	27/43	18.4	39/46	11.3	1.7 (1.1-2.7); 0.043
Después 1 PL	12/21	18.4	18/20	11.7	1.9 (0.9-4.0); 0.079
Después 2 PL	12/15	17.0	15/18	11.3	1.1 (0.5-2.5); 0.702
Después 3 PL	3/7	na	6/8	6.6	2.4 (0.6-9.8); 0.220

Tabla 2: 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 β 2-microglobulinas y albúmina. Los tres estadios se definen por: I (β 2 microglobulinas <3.5 mg/L y albumina=3.5 g/dL), II (valores entre estadio I y estadio III), y III (β 2-microglobulina =5.5 mg/L). A mayor estadio más avanzada se encuentra la enfermedad; PL: líneas previas de tratamiento; IMiD: fármacos inmunomoduladores; LEN: lenalidomida; KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona; na: no alcanzado.

No se encontraron diferencias significativas en la TRG, RC, o enfermedad mínima residual (EMR) entre la rama experimental y la rama control (Tabla 3). El 11.3% y el 12.2% de los pacientes de las cohortes KCd y Kd, respectivamente, obtuvieron una EMR negativa. Además, la SLP de los pacientes del KCd grupo que alcanzaron esta respuesta fue significativamente mejor (no estimada, HR=8.9; 95% CI: 1.1-73.6; P=0.044). Asimismo, los pacientes refractarios a la lenalidomida asignados al régimen KCd tenían más posibilidades de alcanzar una RCe (22.0% vs. 6.5%; OR 4.0; 95% CI: 1.0-16.1; P=0.037) y una EMR negativa (22.0% vs. 2.1%; OR 54.0; 95% CI: 2.8-1,040.0; P=0.005) que los pacientes del grupo Kd con similares características (Tabla 3).

	Todos los pacientes			Pacientes refractarios lenalidomida		
	KCd (n=94)	Kd (n=98)	P	KCd (n=41)	Kd (n=46)	P
RC o mejor, n (%)	19 (20.2)	22 (22.4)	NS	11 (26.8)	7 (15.2)	NS
RCe, n (%)	16 (17.2)	16 (16.5)		9 (22.0)	3 (6.5)	0.037
RC EMR-neg, n (%)	11 (11.3)	12 (12.2)		9 (22.0)	1 (2.1)	0.005
RC EMR-pos, n (%)	6 (6.3)	9 (9.2)		1 (2.4)	6 (13.0)	
EMR no eval., n (%)	2	1		1 (2.4)	0 (0)	
MBRP o mejor, n (%)	51 (54.3)	50 (51.1)	NS	24 (58.5)	20 (43.5)	NS
MBRP, n (%)	32 (34.0)	28 (28.6)		13 (31.7)	13 (28.3)	
RP, n (%)	17 (18.1)	19 (19.4)		4 (9.8)	7 (15.2)	
RM, n (%)	4 (4.3)	7 (7.1)		2 (4.9)	3 (6.5)	
EE, n (%)	20 (21.3)	16 (16.3)		10 (24.4)	12 (26.1)	
PE, n (%)	2 (2.1)	6 (6.1)		1 (2.4)	4 (8.7)	
TRG, n (%)	68 (72.3)	69 (70.4)	NS	28 (68.3)	27 (58.7)	NS

Tabla 3: Respuesta no evaluada en 3 pacientes del KCd grupo y en 2 pacientes del Kd grupo. RC: respuesta completa; RCe: respuesta completa estricta; EMR: enfermedad mínima residual; MBRP: muy buena respuesta parcial; RP: respuesta parcial; RM: respuesta menor; EE: enfermedad estable. PE: progresión de la enfermedad; TRG: tasa de respuesta global. KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona; NS: no significativa.

Con respecto al tiempo hasta la progresión de la enfermedad (THP), más de la mitad de los pacientes del grupo KCd (n= 58, 59.7%) y del grupo Kd (n=73, 73%) experimentaron progresión de la enfermedad. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que fueron tratados con ciclofosfamida y aquellos que no recibieron este fármaco durante su tratamiento, con un THP de 25.5 meses versus 17.1 meses en la cohorte de pacientes tratados con KCd y Kd, respectivamente (HR=1.3; 95% CI: 0.9-1.8; P=0.168) (Figura 4A).

La SG de los pacientes de ambas cohortes fue similar, con 46 acontecimientos (47.4%) y 36 acontecimientos (36.0%) en el brazo KCd y Kd, respectivamente (P=NS). La SG mediana asociada al régimen KCd fue de 39.7 meses y no fue alcanzada por el régimen Kd (HR=1.4; 95% CI: 0.9-2.2; P=0.111) (Figure 4B). Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la SG de los pacientes refractarios a la lenalidomida entre ambos brazos de tratamiento (37.0 vs. 38.0 meses, HR=1.2; 95% CI:0.7-2.2; P=0.574). Se realizó un análisis *post-hoc* de la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2), definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión de la enfermedad tras la siguiente línea de tratamiento o muerte por cualquier causa. No se observaron diferencias significativas entre ambos regímenes de tratamiento, ya que 40 pacientes (50.5%) del grupo KCd y 65 pacientes (65%) del grupo Kd recibieron la siguiente línea de tratamiento (P=0.255). Ésta fue similar entre los dos regímenes de tratamiento: la mayoría de los pacientes, tanto del grupo KCd (n=37, 69.4%) como los del grupo Kd (n= 44, 67.7%), fueron tratados con daratumumab en combinación con otros fármacos (P= 0.847). Tampoco se detectaron diferencias significativas entre ambos brazos en el porcentaje de pacientes que mostraron RG o mejor entre ambos brazos de tratamiento, con 73.3% pacientes en el grupo experimental (KCd) y 77.4% pacientes en el grupo control (Kd), (P=0.627). Sin embargo, la SLP2 media observada en el grupo KCd tendió a ser inferior en comparación con el grupo Kd: 23.7 meses (KCd) vs 36.3 meses (Kd), (HR=1.5; 95% CI: 0.9-2.3; P=0.073).

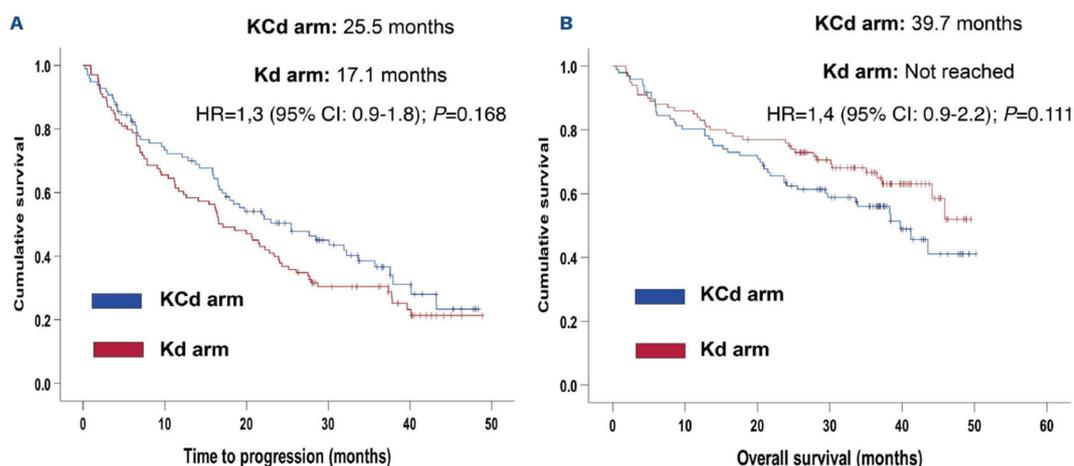


Figura 4: Tiempo hasta la progresión de la enfermedad y supervivencia global de todos los pacientes incluidos en el estudio. A) Tiempo hasta la progresión; B) Supervivencia Global. CI: intervalo de confianza (basado en sus siglas en inglés); HR: cociente de riesgo; KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona.

3.8.3. Seguridad

A continuación, se presentan los datos sobre el perfil de seguridad en los pacientes asignados al régimen KCd o Kd. La tabla 4 incluye los AAs documentados en todos aquellos pacientes que

recibieron algún tipo de tratamiento, mientras que en la tabla 5 se incluyen únicamente los AAs de interés.

Tabla 4	KCd (n=97)			Kd (n=100)		
AAs, %	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5
Hematológicos						
Anemia	20.6	8.2	0	24	11	0
Nuetropenia	11.3	13.4	0	11	5	0
Trombocitopenia	13.4	2	0	13	8	0
No Hematológicos						
Infecciones tracto respiratorio superior	21.6	6.2	0	28	7	0
Infecciones tracto urinario	6.2	3.1	0	1	0	0
Infecciones gastrointestinales	2	3.1	0	0	0	0
Otras infecciones	9.3	4.1	0	14	4	0
Fibrilación auricular	0	3.1	0	0	1	0
Hipertensión arterial	13.4	4.1	0	8	10	0
Disnea	5.2	1	0	4	2	0
Sarpullido	2	0	0	1	0	0
Náuseas	11.3	0	0	15	0	0
Vómitos	3.1	0	0	7	0	0
Diarrea	18.6	1	0	11	0	0
Estreñimiento	2	0	0	2	1	0

Dispepsia	3.1	0	0	3	0	0
Anorexia	1	0	0	0	0	0
Astenia	28.8	4.1	0	18	2	0
Edema periférico	6.2	0	0	3	0	0
Fiebre no infecciosa	11.3	0	0	11	2	0

Tabla 4. Acontecimientos adversos de tipo hematológico y no hematológico en todos los pacientes del grupo experimental y control que recibieron tratamiento. KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona.

Tabla 5	KCd (n=97)			Kd (n=100)		
	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5
Neuropatía periférica	15.5	0	0	8	0	0
Fallo renal agudo	2	4.1	0	3	7	0
Síndrome urémico hemolítico	0	0	0	0	1	1
Fallo cardíaco	3.1	2	0	2	1	0
Neumonía	0	9.3	3	0	9	1
Sepsis	0	6.2	1	0	1	1
Enfermedad cardíaca isquémica	0	1	0	0	0	0
Edema pulmonar agudo	0	2	0	0	0	0
Hipertensión pulmonar	0	1	0	0	1	0

Tabla 5. Acontecimientos adversos de interés en todos los pacientes del grupo experimental y control que recibieron tratamiento. KCd: carfilzomib, ciclofosfomida y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona.

Se documentaron AAs de grado tres o superior en el 53.6% (44/97) y en el 43% (43/100) de los pacientes del grupo KCd y del grupo Kd, respectivamente. Al cabo de 12 ciclos, la intensidad media de dosis de carfilzomib en los pacientes tratados con el régimen KCd fue del 90% (intervalo intercuartil, 76.1-100.0) y del 89.2% (intervalo intercuartil, 76.4-97.2) en los pacientes tratados con el régimen Kd. En general, la adición de ciclofosfomida al régimen de tratamiento no supuso ningún riesgo adicional en términos de seguridad para los pacientes, aunque sí que se observó una tendencia hacia una toxicidad superior en los pacientes de la cohorte KCd. En cuanto a la toxicidad hematológica, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a excepción de la neutropenia (Tabla 4), que fue superior en el grupo KCd frente al grupo Kd (24.7% vs. 16.0%), especialmente la de grado ≥ 3 (13.4% vs. 5.0%; OR 3.0; 95% CI: 1.1-8.6; P=0.049). El análisis de la toxicidad no hematológica demostró que la incidencia de AAs fue similar en ambos grupos, a excepción de la astenia, cuya incidencia fue superior en el grupo KCd que en el grupo Kd (32.9% vs. 20.0%; OR 2.0; 95% CI: 1.1-3.8; P=0.040). Asimismo, la incidencia de las infecciones fue similar entre ambos brazos (Tabla 4). Sin embargo, es importante mencionar que las infecciones de grado 4 (sepsis) se observaron más frecuentemente en pacientes tratados con KCd que en aquellos del grupo Kd (7.2% vs. 2.0%; P=0.080). El porcentaje de casos de hipertensión ≥ 3 fue similar entre ambos brazos de tratamiento, aunque la adición de ciclofosfomicida resultó en un incremento de los acontecimientos cardiovasculares incluyendo la fibrilación arterial, fallo cardíaco, edema pulmonar agudo, enfermedad isquémica aguda e hipertensión pulmonar (12.4% vs. 5.0%; P=0.065).

En total se observaron 9 AAs de grado 5: cinco casos en el grupo KCd (un caso de muerte súbita y cuatro casos de neumonías, incluyendo gripe de tipo A y neumonía bilateral provocada por SARS-CoV2) y cuatro casos en el grupo Kd (dos casos debido a síndrome de dificultad respiratoria aguda, un caso de sepsis por *Legionella pneumoniae*, y un caso de síndrome hemolítico urémico) (Anexo II). Un porcentaje similar de pacientes ambos grupos se vio obligado a retrasar el tratamiento debido a toxicidad, con un total de 44 pacientes (44.5%) en el grupo KCd y 41 pacientes (41%) en el grupo Kd. La causa más frecuente para retrasar el tratamiento en la cohorte tratada con KCd fue la manifestación de infecciones del tracto respiratorio superior (12.4%), neutropenia (8.2%), diarrea (6.2%) y astenia (6.2%). En la cohorte de pacientes tratados con Kd, las causas más frecuentes fue la manifestación de infecciones respiratorias del tracto superior (12.0%), otras infecciones (7.0%) y neumonía (5.0%). Además, no se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes que tuvieron que reducir la dosis de tratamiento debido a AAs, con 23 pacientes (23.7%) en el grupo KCd y

22 pacientes (22.0%) en el grupo Kd. La causa más frecuente por la cual los pacientes se vieron obligados a reducir la dosis de tratamiento fue la astenia (5.2%) y la hipertensión arterial (8.0%) en los grupos KCd y Kd, respectivamente. El fármaco cuya dosis se tuvo que ajustar más frecuentemente en ambas cohortes de pacientes debido a la aparición de AAs fue el carfilzomib.

A lo largo del tratamiento, 173 pacientes se vieron obligados a interrumpir el tratamiento, mayoritariamente debido a la progresión de la enfermedad. La interrupción prematura del tratamiento debido a esta causa fue menos frecuente en el grupo KCd (47.0%) que en el grupo Kd (67.8%) (OR 2.4; 95% CI: 1.3-4.4; P=0.006). La toxicidad fue la segunda causa más frecuente de la interrupción prematura del tratamiento, con una tasa superior en el grupo KCd que en el Kd, con 16 vs 7 pacientes respectivamente (19.3% vs. 7.8%; OR 2.8; 95% CI: 1.1-7.3; P=0.031). Dentro del grupo KCd, tres pacientes discontinuaron su tratamiento por fallo renal, dos pacientes debido a mala tolerancia al tratamiento y ocho pacientes debido a AAs severos, entre los que se incluyen neutropenia, fibrilación arterial, infarto de miocardio, edema pulmonar severo, hipertensión pulmonar, microangiopatía trombótica, anemia hemolítica y hepatotoxicidad (Anexo II). Entre los pacientes del grupo Kd, las causas fueron la mala tolerancia al tratamiento (3 pacientes), fallo cardíaco (2 pacientes), síndrome urémico hemolítico (1 paciente) y encefalopatía posterior reversible (1 paciente). El porcentaje de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a la cardiotoxicidad fue similar en ambos brazos de tratamiento, con 8 pacientes en el grupo KCd y 3 en el grupo Kd.

Entre los pacientes que se vieron obligados a discontinuar el tratamiento por una toxicidad inaceptable, el 60% era mayor de 70 años. Además, los pacientes del grupo KCd desarrollaron antes un AA que les obligó a interrumpir el tratamiento de forma prematura en comparación con los del grupo Kd, con una media de cinco ciclos en el grupo KCd (intervalo 1-26) versus 17 ciclos (intervalo 10-20). A 37 meses de seguimiento, el 56% de los pacientes del grupo KCd y el 66% de los pacientes del grupo Kd permanecieron con vida. Al cabo de los 30 días posteriores a recibir la última dosis del tratamiento planificada dentro del estudio clínico, se registraron 10 muertes en el grupo KCd (3 por progresión de la enfermedad, 4 por una causa no relacionada al tratamiento, y 3 debido infecciones). En el grupo Kd, se registraron 7 muertes (3 por progresión de la enfermedad, 3 debido a infecciones, y 1 debido a síndrome hemolítico urémico).

3.9. Conclusiones

Este estudio multicéntrico y aleatorizado de fase II demostró que la toma de 70mg/m² carfilzomib una vez por semana con dexametasona en combinación o ausencia de ciclofosfamida es efectiva para el tratamiento de paciente de MM en R/R al cabo de 1-3 líneas de tratamiento. **La adición de ciclofosfomida al régimen Kd no resultó en una mejora significativa en términos de SLP, THP, SG, o TRG en la población total incluida en este estudio.** Sin embargo, **pacientes refractarios a la lenalidomida tratados con KCd** alcanzaron una **media SLP de 18.4 meses**, la cual fue similar a la observada en todos los pacientes incluidos en este estudio, frente a los 11.3 meses de los pacientes tratados con Kd. Además, la adición de ciclofosfomida al régimen Kd resultó en un **porcentaje superior de RCe y una mayor tasa de EMR negativa** en este subgrupo de pacientes.

Los resultados del estudio GEM-KyCyDex concuerdan con los de otros ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia del régimen de tratamiento KCd. El ensayo de fase II MUKfive demostró que el régimen KCd era superior en términos de eficacia al régimen VCd (bortezomib, ciclofosfomida y dexametasona) para tratar a pacientes con MM en R/R después de una línea de tratamiento. En dicho estudio, el carfilzomib fue administrado dos veces por semana a una dosis de 36 mg/m² junto la ciclofosfomida, la cual fue administrada por vía oral semanalmente (en los días 1, 8 y 15 del tratamiento) a una dosis fija de 500 mg. Al cabo de seis ciclos, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en dos grupos: uno que recibió carfilzomib los días 1 y 15 del tratamiento y un segundo grupo que no recibió carfilzomib. La administración de KCd dos veces por semana resultó en una TRG del 84%, la cual es ligeramente superior a la registrada en el presente estudio. No obstante, la población del estudio MUKfive consistía en pacientes con MM en R/R después de una línea de tratamiento, los cuales habían estado menos expuestos a los inhibidores del proteosoma o a fármacos inmunomoduladores (1/5 pacientes por fármaco). Si se compara la TRG del subgrupo de pacientes que continuaron con Kd, se observa que la SLP y la SG de estos pacientes fue similar a la descrita en nuestro estudio, con unos valores de 19 y 32 meses, respectivamente.

Un resultado del presente estudio que es importante señalar es el **beneficio potencial** que tiene la **adición de ciclofosfomida al régimen Kd para los pacientes refractarios a la lenalidomida** y con pronóstico desfavorable. El tratamiento de dichos pacientes con un régimen consistente únicamente en Kd resultó en una SLP de 11.3 meses. Este resultado concuerda con los resultados de ensayos clínicos en fase III realizados en pacientes de MM en R/R que recibieron tratamientos experimentales después de 1-3 líneas de tratamiento (a

excepción de la combinación de anticuerpos monoclonales anti-CD38 combinados con Kd). Los resultados del presente estudio, con una SLP media de 18.4 meses en los pacientes refractarios a la lenalidomida y tratados con KCd, sugieren que un tratamiento KCd una vez por semana es un tratamiento eficaz y rentable, especialmente si una terapia a base de anticuerpos monoclonales anti-CD38 no es una opción viable para estos pacientes debido a razones de seguridad u otros motivos.

En lo que respecta al tratamiento de Kd en términos de eficacia y calidad de vida de los pacientes tratados, la media SLP observada en este estudio fue de 17 meses, un valor ligeramente inferior al documentado por el estudio ENDEAVOR, cuyos pacientes tratados con Kd dos veces por semana presentaron una SLP media de 18.7 meses. No obstante, hay que señalar que en el estudio ENDEAVOR, el porcentaje de pacientes expuestos a bortezomib fue menor (54%), igual que el porcentaje de pacientes expuestos y refractarios a la lenalidomida (38% and 24%, respectivamente). Asimismo, los resultados del presente estudio demuestran que tratamiento con Kd dos veces por semana a una dosis de 56mg/m² es una opción viable para el tratamiento de pacientes MM en R/R, ya que estos resultados fueron similares a los observados por otros estudios de fase III como el IKEMA. En este estudio se incluyó en su brazo control pacientes con MM en R/R después de 1-3 líneas de tratamiento que habían sido expuestos a inhibidores del proteosoma y fármacos inmunomoduladores (con un porcentaje de 1/3 pacientes por fármaco). Estos pacientes tuvieron una respuesta ligeramente superior a los pacientes incluidos en el presente estudio, con una TRG del 83.7%, RC del 28.5% y SLP de 19.2 meses. Por consiguiente, los resultados del presente estudio demuestran que la administración dos veces por semana Kd a 56mg/m² tiene una eficacia similar a la administración de Kd a 70 mg/m² una vez por semana.

En contraste con nuestra hipótesis inicial, nuestro estudio demostró que el tratamiento KCd no resultaba en una SG superior a la del tratamiento con Kd. No se encontraron diferencias significativas entre el número de fallecimientos registrados en ambos grupos durante la duración del estudio clínico o en los 30 días posteriores a la última dosis. Un análisis *post-hoc* de la SLP2 demostró que el número de pacientes que recibieron terapias de rescate fue menor en el grupo KCd que en el Kd. Aunque no hay una explicación clara por el momento para estos resultados, la toxicidad acumulativa del tratamiento con KCd puede ser parcialmente responsable de la SLP2 observada en estos pacientes. Una posible explicación es el daño adicional que la ciclofosfamida haya podido causar al ADN de la célula tumoral, resultando en una mayor inestabilidad genómica, lo cual volvería la enfermedad aún más difícil de tratar.

En cuanto al perfil de seguridad del tratamiento, no se registraron nuevas señales de seguridad en este estudio. El tratamiento KcD resultó en una toxicidad más elevada que el Kd, con un porcentaje mayor de interrupciones prematuras de tratamiento en el brazo KcD, especialmente entre aquellos pacientes con una edad igual o superior a los 70 años y en los primeros ciclos del tratamiento. Es por ello que nosotros recomendamos una dosis de carfilzomib oral de 56 mg/m² en vez de 70 mg/m² dada su eficacia y perfil de seguridad, especialmente en los pacientes de edad avanzada y teniendo en cuenta que no se sabe si una dosis media-baja de ciclofosfomida produce la misma actividad tumoral que una dosis baja.

Este ensayo clínico presenta ciertas limitaciones, como el hecho de ser un ensayo aleatorio de fase II, que se completó antes de lo esperado debido a la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 y la población incluida en el estudio, ya que los pacientes de este ensayo no son representativos de los actuales pacientes de MM en R/R después de 1-3 líneas de tratamiento. En la actualidad estos pacientes son tratados con inhibidores del proteosoma, fármacos inmunomoduladores o anticuerpos monoclonales anti-CD38. Sin embargo, en nuestro estudio tan solo el 5% de los pacientes había recibido una terapia con anticuerpos anti-CD38, y aquellos que eran refractarios a los inhibidores del proteosoma fueron excluidos. En consecuencia, los pacientes que en la actualidad podrían recibir semanalmente un régimen KcD o Kd se ven subrepresentados en este ensayo clínico.

En conclusión, y contra nuestra hipótesis inicial, **el régimen KcD no resultó ser superior al régimen Kd** para el tratamiento de pacientes con MM en R/R después de 1-3 líneas de tratamiento. Sin embargo, nuestro estudio GEM-KyCyDex ha demostrado que un tratamiento con Kd en combinación o en ausencia de ciclofosfomida es un tratamiento factible, eficiente y bien tolerado por estos pacientes. Nuestros resultados demuestran que **la adición de ciclofosfomida al régimen Kd** tiene un impacto clínico positivo para los **pacientes refractarios a la lenalidomida**. Por otra parte, la adición de ciclofosfomida al régimen Kd puede resultar una terapia de rescate rentable y eficiente en aquellos lugares donde el acceso a terapias basadas en anticuerpos monoclonales anti-CD38 sea limitado o hasta el momento en que nuevas inmunoterapias para pacientes con recaídas más tempranas sean aprobadas.

Fdo.:

Dra. M^a Victoria Mateos Manteca

Coordinadora del ensayo

Dr. Enrique Ocio

Coordinador del ensayo

Anexo 1: Listado de centros participantes

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	PACIENTES INCLUIDOS
Hospital Clínic de Barcelona	Laura Rosiñol Dachs	9
Hospital Santa Creu i Sant Pau	Jordi López Pardo	10
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Albert Oriol Rocafiguera	17
Institut Català d'Oncologia	Anna Sureda Balari	31
Hospital Son Llatzer (Islas Baleares)	Joan Bargay Leonart	3
Centro Hospitalario de Cáceres	María del Carmen Cabrera Silva	4
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	Marta Sonia González Pérez	6
Hospital de León	Fernando Escalante Barrigón	10
Hospital Ramón y Cajal	María Jesús Blanchard Rodríguez	1
Hospital Universitario 12 de Octubre	Joaquín Martínez López	7
Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	Jaime Pérez de Oteyza	6
Hospital General Universitario Morales Meseguer	Felipe de Arriba de la Fuente	6
Clínica Universidad de Navarra	Paula Rodríguez Otero	3
Hospital de Salamanca	María Victoria Mateos Manteca	13
Hospital de Canarias	Miguel Teodoro Hernández García	6
Hospital de Segovia	Aránzazu García Mateo	6
Hospital Virgen del Rocío	Estrella Carrillo Cruz	8
Hospital de Toledo	Felipe Casado Montero	3
Hospital Universitario Lozano Blesa	Victoria Dourdil Sahun	7
Hospital Central Universitario de Asturias	Ana Pilar González Rodríguez	6
Hospital Costa del Sol	María Casanova Espinosa	3
CHU de Granada	María Esther Clavero Sánchez	5
Hospital Cabueñes	María Esther González García	15
Hospital Central Universitario Virgen de la Arrixaca	María José Moreno Belmonte	14

Anexo 2: Acontecimientos Adversos Graves

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
Hospital Clínic de Barcelona	521-11	ES-AP-202201722	COVID-19	05-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	521-8	ES-AP-201900425	Progresión de la enfermedad	18-Dec-2019	Muerte, Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	521-5	ES-AP-202302248	Neumonía	03-Dec-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Santa Creu i Sant Pau	522-5	ES-AP-201800036	Neumonía	20-Sep-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
Institut Catala d'Oncologia	523-1	ES-AP-201800025	Artritis bacterial	06-Jul-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	523-8	ES-AP-201900112	Infiltración pulmonar	26-Mar-2019	Muerte	no relacionado
	523-5	ES-AP-201900133	Aspiración por neumonía	20-Apr-2019	Muerte	no relacionado
	523-3	ES-AP-201900140	Muerte súbita	12-Apr-2019	Muerte	no relacionado
	523-4	ES-AP-201900144	Síncope	15-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-12	ES-AP-201900204	Shock séptico	22-Jun-2019	Riesgo de muerte, Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-14	ES-AP-201900215	Fractura de pie	28-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-14	ES-AP-201900331	Infección del tracto respiratorio	08-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-15	ES-AP-201900334	Fractura de fémur	22-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	523-13	ES-AP-201900364	Neumonía por neumococos	29-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-19	ES-AP-202000473	Neumonía por streptococcus	03-Feb-2020	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	523-17	ES-AP-202000490	infección del tracto respiratorio	08-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-9	ES-AP-202000504	infección del tracto respiratorio	18-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-9	ES-AP-202000505	Hiponatraemia	18-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-9	ES-AP-202000526	Gripe	01-Mar-2020	Muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	523-9	ES-AP-202000528	Fibrilación auricular	29-Feb-2020	Otrascausas médicas importantes	no relacionado
	524-20	ES-AP-201900262	Fractura de fémur	04-Aug-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-22	ES-AP-201900295	Hemorragia gastrointestinal superior 2. Hemorragia gastrointestinal superior	03-Sep-2019 2.03-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización 2.Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Dexametasona
	524-31	ES-AP-201900397	Acute kidney injury	23-Nov-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	524-30	ES-AP-202000544	COVID-19 neumonía	25-Mar-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-2	ES-AP-201800011	Neumonía	04-Mar-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-4	ES-AP-201800012	Astenia	07-Mar-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-3	ES-AP-201800021	Colitis	02-Jun-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-9	ES-AP-201800022	Neumonía	06-Jun-2018	Muerte	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	524-10	ES-AP-201800041	Carcinoma de células transicionales	02-Oct-2018	Otrascausas médicas importantes	no relacionado
	524-16	ES-AP-201800042	Shock séptico	11-Jan-1900	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-16	ES-AP-201800044	Fallo renal agudo	08-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Ciclofosfamida
	524-04	ES-AP-201800047	infección del tracto respiratorio	06-Sep-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-11	ES-AP-201800054	Artritis bacterial	23-Dec-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-18	ES-AP-201800055	infección del tracto respiratorio	1.31-Dec-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-3	ES-AP-201900057	Gripe	11-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-1	ES-AP-201900059	infección del tracto respiratorio	12-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-12	ES-AP-201900067	Dolor	1.30-Jan-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-1	ES-AP-201900090	Fallo cardiaco congestivo	23-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	524-3	ES-AP-201900119	Fallo cardiaco congestivo	04-Apr-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	524-27	ES-AP-201900311	Dolor	25-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	524-20	ES-AP-201900319	Dislocación del dispositivo	03-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Institut Catala d'Oncologia	524-27	ES-AP-201900325	Neumonía	07-Oct-2019	Muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-28	ES-AP-201900359	Hypertensive crisis	1.30-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	524-3	ES-AP-202000439	neumonía respiratoria viral	11-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
	524-17	ES-AP-202000444	Diverticulitis	15-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-33	ES-AP-202000453	Dolor espalda	21-Jan-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-3	ES-AP-202000460	Hipotensión	27-Jan-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-28	ES-AP-202000461	Enfermedad como la gripe	24-Jan-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	524-30	ES-AP-202000480	Pirexia	06-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Son Llatzer	520-2	ES-AP-201800033	Neumonía	28-Aug-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-1	ES-AP-201800048	Fractura fémur	23-Nov-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-1	ES-AP-201900056	Infección urinaria	07-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-1	ES-AP-201900058	Infección urinaria	11-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-2	ES-AP-201900227	Neumonía	08-Jul-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-02	ES-AP-202000446	Neumonía	16-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	520-02	ES-AP-202000478	Fallo cardiaco	22-Jan-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	520-3	ES-AP-202000488	Angina inestable	13-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	520-02	ES-AP-202000491	Dolor en la parte superior abdominal	14-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	520-03	ES-AP-202101526	Dolor	06-Sep-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	526-3	ES-AP-201900272	Sepsis	15-Aug-2019	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Ciclofosfamida
	526-4	ES-AP-201900358	Neumonía	29-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
	526-6	ES-AP-202000433	Neumonía	09-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Dexametasona
	526-6	ES-AP-202000959	Adenocarcinoma rectal	10-Dec-2020	Otras causas médicas importantes	no relacionado
	526-6	ES-AP-202201871	Infección del tracto respiratorio	03-May-2022	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Dexametasona
Hospital de León	528-4	ES-AP-202302156	Discitis intrvertebral	14-Feb-2023	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	528-4	ES-AP-201900063	Neumonía	22-Jan-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-8	ES-AP-201900095	Hipercalcaemia	28-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-4	ES-AP-201900104	Neumonía	18-Mar-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-4	ES-AP-202000825	infección del tracto respiratorio superior	27-Sep-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-4	ES-AP-202101415	infección del tracto respiratorio	02-Jul-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-12	ES-AP-202101636	Colecistitis aguda	16-Oct-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-4	ES-AP-202201742	Neumonía	21-Jan-2022	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	528-10	ES-AP-202201813	1. trombosis vena cava 2.trombosis vena cava	12-Mar-2022 2.06-May-2022	Hospitalización o prolongación de hospitalización 2.Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	528-12	ES-AP-202202082	Neumonía	28-Oct-2022	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	528-4	ES-AP-202302133	infección del tracto respiratorio	04-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib, Ciclofosfamida y Dexametasona
	528-4	ES-AP-202302177	vómitos	16-Mar-2023	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib, Ciclofosfamida y Dexametasona
Hospital Ramón y Cajal	529-1	ES-AP-201900180	infección del tracto respiratorio	04-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	537-3	ES-AP-201900365	Fallo renal agudo	1.31-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	537-3	ES-AP-201900380	Fallo respiratorio	04-Jan-1900	Muerte	no relacionado
	529-1	ES-AP-202101709	COVID-19 neumonía	28-Dec-2021	Muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Universitario 12 de Octubre	530-1	ES-AP-201800016	Neumonía	03-Apr-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	530-3	ES-AP-201800017	Fallo cardíaco	11-Apr-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	530-7	ES-AP-201900065	Progresión de la enfermedad	26-Jan-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	533-2	ES-AP-201900308	Dolor abdominal	18-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	533-3	ES-AP-201900355	Infarto de miocardio	27-Oct-2019	Muerte	relacionado con Carfilzomib
	533-6	ES-AP-202000487	Fallo renal agudo	12-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	533-3	ES-AP-201900352	Infección del tracto respiratorio	24-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	533-3	ES-AP-201900356	Fallo cardíaco	25-Oct-2019	Riesgo de muerte	relacionado con Carfilzomib

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	533-6	ES-AP-202101101	Infección del tracto respiratorio	12-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital General Unversitario Morales Meseguer	536-2	ES-AP-201900061	Gripe	17-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-2	ES-AP-201900254	Pirexia	1.30-Jul-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-3	ES-AP-201900315	Accidente cerebrovascular lacunar	29-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-7	ES-AP-202000497	Hipercalcaemia	17-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	536-7	ES-AP-202000500	Fallo renal	17-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	536-7	ES-AP-202000517	Hipercalcaemia	28-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-7	ES-AP-202000518	Fallo renal	28-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-1	ES-AP-202100988	COVID-19 neumonía	05-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	536-3	ES-AP-202302143	Neumonía por aspiraciSon	26-Jan-2023	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Clínica Universidad de Navarra	537-1	ES-AP-201800026	Melaena	07-Jul-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	537-1	ES-AP-201900150	neutropenia febril	23-Jul-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
Hospital de Salamanca	540-1	ES-AP-201800020	Bloqueo atrioventricular	26-Feb-2018	Otras causas médicas importantes	relacionado con Carfilzomib
	540-2	ES-AP-201800024	Hipercalcaemia	25-Jun-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-5	ES-AP-201900196	infección del tracto respiratorio	20-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	540-5	ES-AP-201900218	Pirexia	03-Jul-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	540-2	ES-AP-201900357	Pirexia	27-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-14	ES-AP-201900409	Linfohistiocitosis hemofagocítica	09-Jan-1900	Muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-15	ES-AP-202000489	Neumonía	12-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-15	ES-AP-202000612	Insuficiencia cardíaca congestiva	06-May-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	540-15	ES-AP-202000663	Deterioro de la condición física general	15-Jun-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-4	ES-AP-202201723	Leishmaniasis visceral	27-Nov-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	540-11	ES-AP-202201740	COVID-19	21-Jan-2022	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital de Canarias	541-5	ES-AP-202101264	Osteonecrosis	14-Apr-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	541-6	ES-AP-202000463	Microangiopatía trombótica	28-Jan-2020	Muerte,Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	541-1	ES-AP-201800028	infección del tracto respiratorio	23-Jul-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	541-1	ES-AP-201800032	Deterioro renal	27-Aug-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	541-5	ES-AP-201900361	1. Carcinoma laríngeo de células escamosas 2.Carcinoma laríngeo de células escamosas	21-Oct-2019 2.31-Mar-2020	Otrascausas médicas importantes 2.Hospitalización o prolongación de hospitalización,Otrascausas médicas importantes	no relacionado
	541-6	ES-AP-202000569	Neumonía	12-Mar-2020	Muerte,Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	541-5	ES-AP-202101092	Necrosis por radiación	12-Feb-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital de Segovia	542-1	ES-AP-201800023	Fallo renal agudo	14-Jun-2018	Discapacidad o discapacidad significativa / Discapacidad	no relacionado
	542-4	ES-AP-201900139	Hemorragia gastrointestinal	26-Apr-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	542-6	ES-AP-202000750	Neumonía	20-Aug-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
Hospital Virgen del Rocío	543-1	ES-AP-201800039	infección del tracto respiratorio	26-Sep-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
	543-4	ES-AP-202302147	Emergencia hipertensiva	27-Jan-2023	Riesgo de muerte	relacionado con Carfilzomib
	543-4	ES-AP-202101366	Rotura de cadera	21-Jun-2021	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital de Toledo	544-2	ES-AP-201900105	Edema pulmonar no carcinógeno	20-Mar-2019	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	544-1	ES-AP-201900169	Celulitis	27-May-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	544-1	ES-AP-202000470	Pancitopenia	01-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	544-1	ES-AP-202000471	Síndrome hemolítico urémico	01-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
Hospital Universitario Lozano Blesa	545-2	ES-AP-202302157	Fisura anal	02-Feb-2023	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-2	ES-AP-201900078	Abceso anal	07-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-3	ES-AP-201900185	Gastroenteritis	07-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-5	ES-AP-201900322	Compresión de la columna vertebral	07-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	545-1	ES-AP-202000431	Infección del tracto respiratorio	04-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-1	ES-AP-202000432	Cáncer de tiroides	09-Jan-1900	Otrascausas médicas importantes	no relacionado
	545-2	ES-AP-202302157	Fisura anal	02-Feb-2023	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-2	ES-AP-201900078	Abceso anal	07-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	545-3	ES-AP-201900185	Gastroenteritis	07-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Central Universitario de Asturias	539-3	ES-AP-201800051	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	12-Dec-2018	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	539-6	ES-AP-202402432	Progresión de la enfermedad	07-Oct-2019	Muerte	no relacionado
	539-2	ES-AP-201800038	Infarto de miocardio agudo	23-Sep-2018	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	539-3	ES-AP-201900072	Gripe	05-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	539-3	ES-AP-201900093	Neumonía	27-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Costa del Sol	534-2	ES-AP-201800029	Fallo renal agudo	24-Jul-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	534-3	ES-AP-201900128	Toxicidad a varios agentes	14-Apr-2019	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Cabueñes	538-2	ES-AP-201800014	infección del tracto respiratorio superior	03-Apr-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-2	ES-AP-201800015	fallo renal	03-Apr-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-2	ES-AP-201800018	Insuficiencia cardíaca congestiva	03-Apr-2018	Riesgo de muerte,Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	538-1	ES-AP-201800019	Fallo cardiaco	25-Apr-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	538-9	ES-AP-201800030	Fallo renal agudo	13-Aug-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-7	ES-AP-201800040	Hipertensión arterial	11-Oct-2018	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	538-10	ES-AP-201900132	infección del tracto respiratorio	17-Apr-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-13	ES-AP-201900320	infección urinaria	03-Oct-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-6	ES-AP-202000476	infección del oído	29-Dec-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-10	ES-AP-202000639	Fractura del fémur	26-May-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-17	ES-AP-202000799	Accidente cabeza	11-Sep-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	538-06	ES-AP-201900427	Neumonía	29-Dec-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
Hospital Central Universitario Virgen de la Arrixaca	535-15	ES-AP-202000641	Infarto de miocardio agudo	27-May-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	535-6	ES-AP-201900083	neumonía	19-Feb-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	tratamiento sin comenzar
	535-8	ES-AP-201900179	Plasmacitoma	04-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	535-5	ES-AP-201900186	Infección urinaria	13-Jun-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	535-5	ES-AP-201900233	Pirexia	11-Jul-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	535-1	ES-AP-201900239	Coleocistitis aguda	17-Jul-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado

CENTRO	NÚMERO INVESTIGACIÓN	CÓDIGO SAE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA INICIO SAE	CRITERIO GRAVEDAD	CAUSALIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO
	535-6	ES-AP-201900299	infección del tracto respiratorio superior	09-Sep-2019	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Ciclofosfamida
	535-15	ES-AP-201900381	Dolor de pecho	06-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	535-14	ES-AP-202000440	Gripe	11-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	535-14	ES-AP-202000443	Bacteriemia	11-Jan-1900	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	535-18	ES-AP-202000484	Fallo respiratorio	08-Feb-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib y Dexametasona
	535-9	ES-AP-202000565	Fibrilación auricular	13-Apr-2020	Otrascausas médicas importantes	relacionado con Carfilzomib
	535-7	ES-AP-202000632	Fallo renal agudo	11-May-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	no relacionado
	535-15	ES-AP-202000670	Enfermedad coronaria microvascular	12-Jun-2020	Hospitalización o prolongación de hospitalización	relacionado con Carfilzomib
	535-11	ES-AP-201900277	neumonía legionella	23-Aug-2019	Muerte	no relacionado

Anexo 3: Desviaciones mayores

Nº DESVIACIÓN	CENTRO	FECHA	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	ACCIÓN TOMADA
1	Hospital de Cabueñes	15/05/2020	Otros: Pauta de tratamiento	El paciente 538-16 fue randomizado el 02/04/2020 y se le asignó la Rama 1: Carfilzomib-Dexametasona-Ciclofosfamida. El centro nos informa de que han cometido un error en la administración de tratamiento y el paciente ha recibido el tratamiento sin ciclofosfamida hasta el día de hoy.	Se consulta la situación con los coordinadores del estudio y se recuerda a los investigadores la importancia de seguir con las indicaciones del protocolo.
2	Hospital de Cabueñes	15/05/2020	Otros: Pauta de tratamiento	El paciente 538-17 fue randomizado el 02/04/2020 y se le asignó la Rama 1: Carfilzomib-Dexametasona-Ciclofosfamida. El centro nos informa de que han cometido un error en la administración de tratamiento y el paciente ha recibido el tratamiento sin ciclofosfamida hasta el día de hoy.	Se consulta la situación con los coordinadores del estudio y se recuerda al equipo la importancia de seguir con las indicaciones de protocolo.
3	Hospital de Cabueñes	23/03/2020	Otros: Situación Excepcional COVID-19	La paciente 538-13 se encuentra ingresada en una residencia y le tocaría recibir tratamiento el 23/03/2020. Sin embargo, teniendo en cuenta la situación actual de emergencia debida al COVID-19, a la paciente no se le permite salir de la residencia. Es probable que pasen más de 4 semanas que permite el protocolo para que la paciente pueda volver a recibir tratamiento.	El centro nos comunica la situación con antelación y se realiza la consulta a los coordinadores del ensayo. Nos indican que teniendo en cuenta la situación con el COVID-19, no habría ningún problema en posponer el tratamiento. Se permite al centro que hagan lo que puedan mientras continúe esta situación y cuando se normalice se volverá a valorar a la paciente, que si sigue habiendo beneficio y su situación lo permite, podrá reiniciar el tratamiento.
4	Hospital de Cabueñes	25/03/2020	Otros: Situación Excepcional COVID-19	En la planta del hospital donde trabaja el equipo, se detecta un positivo en SARS-COV2. El centro solicita poder ampliar el periodo de screening más allá de los 28 días permitidos por protocolo y poder randomizar a los pacientes el día 31 de marzo. De esta manera, el lugar podrá ser correctamente desinfectado y los pacientes podrán recibir tratamiento en el hospital de día que se encuentra en esa misma planta.	El centro nos comunica la situación con antelación y se realiza la consulta a los coordinadores del ensayo. Nos indican que teniendo en cuenta la situación con el COVID-19, no habría ningún problema en posponer el la randomización.
5	Hospital de Cabueñes	25/03/2020	Otros: Situación Excepcional COVID-19	En la planta del hospital donde trabaja el equipo, se detecta un positivo en SARS-COV2. El centro solicita poder ampliar el periodo de screening más allá de los 28 días permitidos por protocolo y poder randomizar a los pacientes el día 31 de marzo. De esta manera, el lugar podrá ser correctamente desinfectado y los pacientes podrán recibir tratamiento en el hospital de día que se encuentra en esa misma planta.	El centro nos comunica la situación con antelación y se realiza la consulta a los coordinadores del ensayo. Nos indican que teniendo en cuenta la situación con el COVID-19, no habría ningún problema en posponer el la randomización.

6	Hospital Clínic de Barcelona	19/05/2020	Otros: COVID-19	COVID-19: La visita correspondiente a C17D8 se retrasa como consecuencia de la situación generada por el COVID-19	Se documenta la desviación y se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones de protocolo
7	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	29/06/2020	Consentimiento informado	El paciente y el investigador firman la v3.0 del ICF a día 28/03/2020 pero tanto en la Historia Clínica como según los procedimientos que se han realizado del estudio, se indica que firma el 28/02/2020.	Se comenta la situación con el equipo y nos confirma que el documento fue firmado tanto por el paciente como por el investigador el día 28/02/2020 y que se trata de un error. Nos indican que al tratarse de un paciente exitus no pueden realizar aclaraciones en la Historia Clínica, por lo que se solicita al investigador que realice una anotación en el documento aclarando la situación, así como que la misma sea firmada y fechada.
8	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	08/07/2020	Otros: Análíticas de control	No se realizan las analíticas de control de CXD8 antes de administrar el tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las especificaciones del protocolo.
9	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	08/07/2020	Otros: Formulario de revocación de Consentimiento	Los pacientes retiran el consentimiento del estudio pero no firman el formulario de revocación.	Se recuerda al equipo la existencia de éste documento y la importancia de seguir con los procedimientos marcados por el estudio.
10	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	08/07/2020	Otros: Evaluación de la enfermedad	No se realiza estudio del sistema esquelético en el SCR del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con todas las indicaciones del protocolo para poder evaluar correctamente la enfermedad.
11	Hospital Universitario 12 de Octubre	09/07/2020	Medicamento en investigación	En C6D1 se pauta al paciente 45mg/m2 de carfilzomib, pero no es una dosis contemplada en el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las indicaciones del protocolo.
12	Hospital Universitario 12 de Octubre	09/07/2020	Medicamento en investigación	Como consecuencia de la irritabilidad del paciente, en C5D1 se mantiene la dosis de dexametasona 20mg del día del carfilzomib, pero se suprime la administración del día después. Esta reducción de dosis no está contemplada por el protocolo del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las indicaciones del protocolo.

13	Hospital General Universitario Meseguer	14/07/2020	Otros: Analíticas de control	No se visita al paciente el día 8 de cada ciclo	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo y de realizar las analíticas de control previas a administrar el tratamiento.
14	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	22/07/2020	Consentimiento informado	El ICF versión 3.0 se encuentra firmado por el paciente en 2018 pero por la investigadora en 2019.	Se solicita al equipo que aclare esta información y se realice la corrección pertinente en el documento, indicando la fecha de la firma del consentimiento informado
15	Complejo Hospitalario de Cáceres	24/07/2020	Consentimiento informado	Se revisa el ICF versión 4.0 firmado por la paciente y se detecta que el investigador firma y fecha correctamente el documento pero el paciente únicamente lo firma.	Se comenta la situación con el equipo y se solicita que proporcione el documento nuevamente a la paciente para que documente correctamente la fecha de la firma.
16	Complejo Hospitalario de Cáceres	24/07/2020	Otros: Evaluaciones protocolo	No se realiza evaluación del sistema esquelético de este paciente en la visita de Screening.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con todas las indicaciones del protocolo.
17	Hospital Universitario de Salamanca	17/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El centro realiza la analítica previa al tratamiento 3 días antes de la visita y administración del fármaco.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con todos los requerimientos del estudio y el calendario para cumplir tiempos de ventana.
18	Hospital Universitario de Salamanca	17/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	En la visita fin de estudio el centro no realiza ECG tal y como se requiere en el calendario del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos y calendario del estudio.
19	Hospital Universitario de Salamanca	17/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	En la visita fin de estudio el centro no realiza ECG tal y como se requiere en el calendario del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia con cumplir con los requerimientos y calendario del estudio
20	Hospital de León	16/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza análisis de AMO en la visita de Ciclo 1 Día 16 puesto que el paciente participa en el estudio de farmacodinamia por la situación de pandemia del COVID-19	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir los requerimientos del estudio. Sin embargo el centro ha priorizado la seguridad del paciente durante el estado de pandemia.

21	Hospital de León	16/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza el hemograma ni bioquímica en la visita de Ciclo 1 Día 15 por la situación de COVID-19.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos del estudio. Sin embargo, el centro ha priorizado la seguridad del paciente durante el estado de pandemia.
22	Hospital de León	16/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	La visita de los ciclos 2 - 4 se realiza de forma telefónica. Además, no se realiza visita días 8 y 15 pero si se administra el tratamiento de estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos del estudio. Sin embargo, el centro ha priorizado la seguridad del paciente durante el estado de pandemia.
23	Hospital de León	16/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza EF en la visita de ciclo 4 por la situación de pandemia de COVID-19	Se recuerda al centro la importancia de cumplir con los requerimientos del estudio.
24	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente no se le realiza ECG durante el periodo de screening.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos y calendario del estudio. Además, se documenta correctamente como una desviación en la HC del paciente.
25	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita de Fin de estudio realizada al paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos y calendario del estudio.
26	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	14/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita de Fin de estudio del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos y calendario del estudio
27	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Criterios de selección	Paciente 523-4: Durante el periodo de screening no se ha realizado el ecocardiograma por lo que no se pudo determinar la FEVI y no se pudo confirmar que el paciente no cumpliera el criterio de exclusión número 4.	Se solicita al centro que justifique en la historia clínica si el paciente es elegible para ser incluido a pesar de no obtener la FEVI. Se redacta una desviación al protocolo que se firmará en la siguiente visita de monitorización.
28	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Otros: Procedimientos del estudio.	La evaluación de la enfermedad de C4 se realiza antes de que finalice este ciclo.	Se registra en el CRD la información de la analítica del 27/03/2019 ya que es en esta analítica en la que se evalúan los componentes monoclonales, aunque lo correcto hubiera sido que se hubieran evaluado en la del 03/04/2019 una vez completado el ciclo. Se recuerda al

					equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
29	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Medicamento en investigación	El paciente recibe durante el C5 una dosis de carfilzomib de 45mg/m2, reducción no contemplada en el protocolo.	El centro documenta que debido a la situación del paciente de empeoramiento del estado general cuando reanuda el tratamiento, intenta que el paciente tolere una dosis reducida para mantener el tratamiento. Se recuerda al equipo que debe seguir las indicaciones del protocolo
30	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Consentimiento informado	Está pendiente que el CI sea firmado por el investigador que ofrece al paciente la participación en el estudio.	Se revisa el CI v3.0 y se confirma que ha sido firmado por el investigador.
31	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Consentimiento informado	El paciente no detalla en el Consentimiento Informado el nombre del investigador que le ofrece su participación en el estudio	Se revisa tanto la v2.0 como la v3.0 y se confirma que el paciente ha cumplimentado en ambos documentos el nombre del investigador con el que ha hablado.
32	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Otros: Procedimientos del estudio.	No se realiza la analítica de coagulación solicitada por el protocolo en la visita final del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
33	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Consentimiento informado	El paciente no detalla en el Consentimiento Informado el nombre del investigador que le ofrece su participación en el estudio.	Se revisan todas las versiones de ICF firmadas por el paciente y se comprueba que ha cumplimentado el nombre del investigador en todos los documentos.
34	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Consentimiento informado	Se revisa que el paciente firma las versiones 4.0 y 5.0 del ICF. En la versión 4.0 indica que el nombre del investigador con el que ha hablado es "Ybara".	Se comenta la situación con el equipo, se trata de un error del paciente y se confirma que lo firma la doctora Gladys Ibarra, asimismo se comprueba su firma con la registrada en el Site Signature and Responsibility Log.
35	Hospital Universitari Germans Trias	09/09/2020	Criterios de selección	El paciente es incluido en el estudio tras una primera línea de tratamiento con MPV confirmándose progresión de la enfermedad en el 5º ciclo de tratamiento	Se recoge la desviación de protocolo firmada por el Investigador Principal y se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo
36	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	10/09/2020	Consentimiento informado	Los pacientes todavía no han reconsentido la versión 5.0 ni v 6.0 de ICF. Igualmente, está pendiente que el paciente 545-2 incluya la fecha en la que se firma el CI v 4.0 en el ICF.	Se recuerda al equipo la importancia de que firmen el documento vigente y se solicita que se lo faciliten a los pacientes a la mayor brevedad posible.

37	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	10/09/2020	Otros: Procedimientos del estudio.	Por error no se realiza la evaluación de la enfermedad en el cuarto ciclo de tratamiento ya que no se solicitan los valores en la analítica.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
38	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	10/09/2020	Otros: Procedimientos del estudio.	Por error en la petición de la analítica en la que se evalúa el tratamiento tras el ciclo 8, no se solicitan los CM ni las cadenas ligeras.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
39	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	29/09/2020	Consentimiento informado	Está pendiente que los pacientes firmen la versión 5.0 del ICF.	El centro comenta que todavía no ha tenido oportunidad de facilitársela a los pacientes como consecuencia de los periodos vacacionales. Se explica al equipo la importancia de que le faciliten al paciente la nueva versión del documento a los pacientes tan pronto sea posible.
40	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	29/09/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de control de C3D8 y C4D8 antes de pautar el tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
41	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	05/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	Durante la monitorización no se dispone del ECG realizado durante el periodo de screening ni la evaluación del mismo. El centro confirma haberle realizado un electrocardiograma durante el periodo de screening pero no se encuentra dicho informe	Se comenta nuevamente la situación con el equipo, quien confirma que se realizó el ECG pero el documento no se encuentra disponible. Asimismo, realizaron el ecocardiograma en la visita de screening y el equipo confirma que el paciente tenía una función cardíaca adecuada y que cumple todos los criterios para entrar en el ensayo GEM-KyCyDex. Se redacta una Note to File que es firmada por el IP documentando esta situación. Asimismo, esta información queda actualizada en el CRD. Está pendiente que esta información quede debidamente documentada en la Historia Clínica del paciente.
43	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	05/10/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Estaba pendiente confirmar si disponen del informe de ECG realizado en la visita basal. Durante la pasada visita de monitorización solo se dispone de un informe de ECG realizado el 20/03/2019 (fecha posterior al inicio de tratamiento). Se solicita al equipo investigador que esté disponible el informe de ECG realizado en el periodo de screening en la mayor brevedad para que pueda ser revisado. Asimismo, se solicita que sea valorado dicho informe en la HC del paciente.	Se comenta la situación con el equipo y confirman que el ECG del Screening no fue realizado, que en ocasiones los pacientes son citados en su ambulatorio para realizarse el ECG pero que de este paciente no se encuentra disponible.

45	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	06/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	No se realizan las analíticas de control de CXD8 antes de administrar el tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las especificaciones del protocolo.
46	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	06/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	No se realizan las analíticas de control de CXD8 antes de administrar el tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las especificaciones del protocolo.
47	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	06/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	No se realizan las analíticas de control de CXD8 antes de administrar el tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las especificaciones del protocolo
48	Hospital de Segovia	14/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	No se realiza el Electrocardiograma en la visita basal del paciente	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos requeridos en el protocolo del estudio para el correcto seguimiento de los pacientes en el ensayo clínico.
50	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	20/10/2020	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente no ha indicado correctamente su nombre en el Consentimiento Informado	Se revisa el documento y se comprueba que ha sido correctamente cumplimentado.
51	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	20/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente indicar correctamente si acepta o no las pruebas opcionales en el Consentimiento Informado.	Se revisa el documento y se comprueba que ha sido correctamente cumplimentado.
52	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	20/10/2020	Medicamento en investigación	El paciente no inicia tratamiento dentro del periodo de 5 días tras la randomización permitido por el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
53	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	20/10/2020	Medicamento en investigación	El centro reduce la dosis de dexametasona en C2D1 a 6mg aunque debería haberse reducido a 4mg según los niveles contemplados en el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
54	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente detalle en el CI versión 4.0 la fecha de firma del documento.	Se revisa el documento y se comprueba que ha sido correctamente cumplimentado por el paciente.
55	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0	Informe visita 20/Apr/2021: Se confirma que el paciente ha firmado la versión requerida.

56	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0.	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilitó una copia del ISF al paciente y este la firmó correctamente.
57	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0.	Se revisa posteriormente que la versión de ICF se encuentra correctamente actualizada por el paciente.
58	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0.	Informe vista 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
59	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0.	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
60	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 5.0.	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilitó una copia del ISF al paciente y este la firmó correctamente.
61	Hospital de León	21/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	No se evalúa coagulación durante el periodo de screening del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo
62	Hospital de León	21/10/2020	Otros: Pruebas diagnósticas	Los datos de las analíticas del screening son obtenidos un día antes de que la paciente firme ICF.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
63	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Se revisa ICF v4.0 está pendiente facilitar documento al paciente para que indique la fecha en la que firmó el documento.	Informe visita 03/Dec/2021: El equipo investigador cumplimentó la información requerida en el ICF del paciente.
64	Hospital Virgen del Rocío	05/11/2020	Consentimiento informado	Durante la visita no se encuentra disponible el ICF del paciente.	Informe visita 17/Apr/2023: Durante la visita de monitorización se facilitan los ICF v3.0, v4.0, v5.0 y v6.0 del paciente.
65	Hospital Virgen del Rocío	05/11/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El proteinograma realizado al paciente en el screening es previo a la fecha de firma de ICF. Además en esta analítica no se dispone del CMO. Tampoco se realiza la evaluación del sistema esquelético en basal, aunque se documenta que a la exploración física no se detectan plasmocitomas palpables.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo

66	Hospital Virgen del Rocío	05/11/2020	Consentimiento informado	Durante la visita no se encuentra disponible el ICF del paciente.	Informe visitas 28/APR/2022 & 03/MAY/2022: Durante la visita de monitorización se confirma que se ha localizado y adjuntado a la HC del paciente el ICF.
67	Hospital Virgen del Rocío	05/11/2020	Medicamento en investigación	Se aleatoriza al paciente el 21.02.2020 y no inicia tratamiento hasta el 10.03.2020 incumpliendo el periodo de ventana permitido por el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
68	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Consentimiento informado	Se revisa el CI v4.0 y se detecta que no es el paciente quien completa el nombre del investigador con el que habla.	Se recuerda al equipo que son los pacientes quienes deben cumplimentar dicho campo.
69	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Otros: Evaluaciones protocolo	No se visita al paciente en C8D15 ni se realiza analítica de control aunque el paciente sí recibe tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
70	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se visita al paciente en C7D15 ni se realiza analítica de control aunque el paciente sí recibe tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
71	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Consentimiento informado	Se revisa el CI v4.0 y se detecta que no es el paciente quien completa el nombre del investigador con el que habla.	Se recuerda al equipo que son los pacientes quienes deben cumplimentar dicho campo.
72	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Otros: Procedimientos del estudio	La visita de C5D15 se realizó fuera de la ventana permitida por el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo.
73	Hospital Universitari Germans Trias	11/11/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se visita al paciente en C6D15 ni se realiza la analítica de control previa a pautar tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
74	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	01/12/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El centro retrasa la administración de C8D1 sin justificación.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo.
75	Hospital de Segovia	16/12/2020	Otros: Pruebas visita basal	El centro nos confirma que la evaluación del sistema esquelético se realizó el 04/03/2020 superando los 28 días de ventana aunque se solicitó con bastante anterioridad debido a que por la pandemia COVID la prueba tuvo que demorarse. Aun así la exploración del paciente con fecha del 03/02/2020 era normal sin presentar lesiones óseas.	se registra la información como desviación de protocolo y se recuerda al equipo investigador que debe seguir las indicaciones de protocolo.

76	Hospital Virgen del Rocío	22/12/2020	Medicamento en investigación	El paciente tiene 75 años en el momento de entrar en el estudio y le pautan en C1D8 y C1D15 56mg/m2 de carfilzomib. Sin embargo, documentan una buena tolerancia al carfilzomib y en C2 ya le pautan 70mg/m2 sin esperar al C3 como indica el protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo.
77	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	21/12/2020	Otros: retraso de ciclo	se retrasa el C26D1 previsto el día 20/03/2020 al día 28/05/2020 debido a la pandemia COVID19, motivo por el cual el paciente no puede acudir al centro.	se solicita al equipo investigador que documente la información en la HC del paciente y se recuerda que deben seguir los procedimientos indicados en el protocolo del estudio
78	Hospital de Segovia	28/01/2020	Medicamento en investigación	el paciente recibe por error dos viales de carfilzomib procedentes de otro ensayo el 21/11/2019 con número de lote 1089173 y caducidad 09/2020	pendiente
79	Hospital Universitari Germans Trias	10/02/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Se retrasa C8D1 y C9D1 sin motivo en la Historia Clínica. Asimismo, no se visita al paciente en C9D15 para realizar las analíticas de control previas al inicio de tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo.
80	Hospital Universitari Germans Trias	10/02/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la evaluación de la enfermedad tras el C9 de tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir las indicaciones del protocolo.
81	Hospital Son Llatzer (*)	22/02/2021	Consentimiento informado	El paciente no cumplimenta el mes de firma del ICF v 6.0.	Se solicita al equipo investigador que facilite el documento al paciente para que pueda ser correctamente cumplimentado.
82	Hospital Son Llatzer (*)	22/02/2021	Otros: exploración física	No se registra el peso del paciente durante la visita de los ciclos 18, 19, 22, 23, 24 y 25.	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
83	Hospital Son Llatzer (*)	22/02/2021	Consentimiento informado	El paciente acepta participar en el subestudio renal y firma la V1.0 (16/Jul/18) del consentimiento informado del subestudio. No obstante, está pendiente de ser completado correctamente por la Dra. Raquel del Campo.	Se solicita a la subinvestigadora complete adecuadamente el consentimiento en la mayor brevedad.
84	Complejo Hospitalario de Cáceres	08/02/2021	Medicamento en investigación	Al paciente se le administran 10mg de Dexametasona desde el C1 hasta el C5. El centro confirma que la dosis fue transcrita y pautada por error.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
85	Complejo Hospitalario de Cáceres	08/02/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El centro confirma que al paciente se le realizó un ECG en la visita basal pero dicho documento no se encuentra disponible.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.

86	Hospital Universitario Central de Asturias	04/03/2021	Consentimiento informado	El paciente y el investigador firman la v4.0 del ICF pero ninguno de los dos indica la fecha.	Se comenta la situación con el centro y nos confirman que el paciente ha fallecido por lo que no es posible que feche el documento. La IP revisa la información y fecha el documento. Está pendiente detallar esta información en la Historia Clínica y se solicita al centro que lo haga a la mayor brevedad posible.
87	Hospital Universitario 12 de Octubre	15/03/2021	Otros: Evaluaciones protocolo	La evaluación de la enfermedad de C22 no se realiza en C23D1 si no en C22D15.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
88	Hospital Universitario 12 de Octubre	15/03/2021	Otros: Evaluaciones protocolo	La evaluación de la enfermedad en C23 no se realiza en C24D1 si no en C23D21.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
89	Hospital Universitario 12 de Octubre	15/03/2021	Otros: Evaluaciones protocolo	La evaluación de la enfermedad en C24 no se realiza en C25D1 si no en C24D15.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
90	Hospital Universitario 12 de Octubre	15/03/2021	Otros: Evaluaciones protocolo	La evaluación de la enfermedad en C26 no se realiza en C27D1 si no en C26D15.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
91	Hospital Universitario 12 de Octubre	15/03/2021	Otros: Evaluaciones protocolo	La evaluación de la enfermedad en C27 no se realiza en C28D1 si no en C26D21.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
93	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	22/03/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se visita al paciente en D15 ni se realiza analítica de control en C26-28.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
94	Hospital Universitario de Canarias	23/03/2021	Otros: COVID-19	COVID-19: El 17/03/2019 el paciente acude a consulta. Presenta agülla nasal y ningún otro acontecimiento adverso. Dada la situación actual de la pandemia por coronavirus y que el paciente se encuentra en VGRP el equipo retrasa tratamiento hasta el día 07/04/2020, que inicia ciclo 9 (más de 4 semanas).	La información queda debidamente documentada en la Historia Clínica del paciente.
95	Hospital de Cabueñes	10/03/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Se realiza la FEVI fuera de la ventana de 28 días permitida en el protocolo del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos dentro de los plazos establecidos en el protocolo del estudio.

96	Hospital de Segovia	08/04/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente continúa tratamiento en el ensayo clínico a pesar de superar las 4 semanas de interrupción de tratamiento sin haber realizado la consulta a promotor.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar estas consultas previa decisión del investigador para el correcto seguimiento de los pacientes en el ensayo clínico. No obstante, el retraso en el inicio del tratamiento se debe a la pandemia de COVID-19 ya que no puede volver a España por este motivo.
97	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	15/10/2020	Consentimiento informado	Estaba pendiente cumplimentar correctamente el ICF v4.0 por investigadora y fecha de paciente.	Se solicita que el documento sea cumplimentado y se confirma que el documento se encuentra correctamente cumplimentado.
98	Hospital Universitario de Salamanca	20/04/2021	Consentimiento informado	La IP completa el nombre del paciente cuando el paciente es quien tiene que completar los apartados que le corresponden.	Se revisa el CI del paciente, no ha sido actualizado correctamente y continúa con la fecha de la IP a 27/AUG/2018 y la firma del paciente a fecha 27/AUG/2020. Se crea Note to file para documentar este hecho y archivar en el ISF.
99	Hospital Universitario de Salamanca	14/11/2018	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente se le realiza un PET-TC el 25/JUL/18 mientras que comienza el tratamiento el 08/OCT/18 superando la ventana permitida por protocolo.	Se solicita al equipo confirmar si dispone de otra prueba de imagen posterior al 25/JUL/18 y anterior al inicio del C1.
100	Hospital Universitario de Salamanca	20/04/2021	Consentimiento informado	El Consentimiento informado no ha sido firmado por ningún investigador incluido en el equipo investigador.	Se revisa que el CI ha sido correctamente firmado por el equipo investigador y es archivado en el ISF del estudio.
101	Hospital Universitario de Salamanca	20/04/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que el paciente inicia tratamiento en el ciclo 26 con un valor de Neutrófilos por debajo del permitido para poder administrar tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos del protocolo del estudio.
102	Hospital Universitario de Salamanca	16/05/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente firma CI el 10/OCT/2019, sin embargo está pendiente que cumplimente su nombre y el del investigador que le ofrece la participación en el estudio.	Se solicita al centro que el Consentimiento Informado del paciente sea correctamente cumplimentado por el paciente.
103	Hospital de León	04/06/2021	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 6.0.	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
104	Hospital de León	04/06/2021	Consentimiento informado	Se revisa ICF, está pendiente facilitar documento al paciente para que indique la fecha en la que firmó el documento y su versión.	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilitó una copia del ISF al paciente y este la firmó correctamente.

105	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	29/06/2021	Otros: Visitas pacientes	COVID-19: No se administra C12D15 y se retrasa C13 una semana por la situación de pandemia de COVID-19 así como se retrasa la evaluación de la enfermedad en C13.	Desviación producida en contexto COVID-19
106	Hospital de León	20/04/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Confirmar la realización de la EF en el Ciclo 14, ya que en la HC no aparece y en cambio en el CRD aparece como realizada.	Se solicita al equipo que confirme si la EF del Ciclo 14 se realizó.
107	Hospital de León	04/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación del CMO y CMs del Ciclo 22 no se realizó, y no aparece en la analítica.	Se solicita al equipo que se aseguren de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
108	Hospital de León	04/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación de kappa y lambda del Ciclo 23 no se realizó, y no aparece en la analítica.	Se solicita al equipo que se aseguren de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
109	Hospital de León	04/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación de la enfermedad no se realizó por COVID	Se solicita al equipo que se aseguren de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
110	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	21/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se analizan los valores de las cadenas libres kappa y lambda en suero en varios ciclos de los pacientes.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
111	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	21/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de ningún valor perteneciente a la visita final.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
112	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	05/07/2021	Consentimiento informado	Se detecta que no se ha incluido la fecha en la que firma el paciente la versión 4.0 del ICF. El paciente todavía no ha reconsentido la versión 5.0 y 6.0 del ICF.	Se facilita el documento requerido al paciente para que este proceda a la firma del mismo.
113	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	05/07/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda no se realizó en el Ciclo 23.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas, y analizar todos los parámetros especificados en el protocolo.
114	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	05/07/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación de la enfermedad del paciente no se realizó en el Ciclo 26.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas, y analizar todos los parámetros especificados en el protocolo.
115	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	15/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Las cadenas ligeras libres en suero, kappa y lambda, así como el CMs correspondientes al C16, no se han analizado.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.

118	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente valorar la presencia o ausencia de plasmocitomas en los pacientes	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
119	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la evaluación del sistema esquelético en los pacientes.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
120	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente calcular el valor de las cadenas ligeras kappa y lambda en suero, en los C25, C28 y C29.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
121	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la EF, y la evaluación del sistema esquelético del paciente.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
122	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de la enfermedad del C27 por positivo en COVID.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
123	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la evaluación del CMO en el C30.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
124	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente calcular el valor de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda, en los C20, C21 y C22.	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo.
125	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la EF del paciente	Se recuerda al equipo investigador, que por favor se realicen todas las pruebas especificadas en el protocolo.
126	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la evaluación del sistema esquelético del paciente	Se recuerda al equipo investigador, que por favor se realicen todas las pruebas especificadas en el protocolo.
127	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente calcular el valor de las cadenas libres en suero kappa y lambda en los ciclos 8, 20 y 24.	Se recuerda al equipo investigador, que por favor se realicen todas las pruebas especificadas en el protocolo.
128	Hospital General Universitario Meseguer	14/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar la evaluación del CMO perteneciente al C12.	Se recuerda al equipo investigador, que por favor se realicen todas las pruebas especificadas en el protocolo.

129	Hospital de Cabueñes	16/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se repite analítica correspondiente al día 1 de ciclo 1 y la dispone de screening supera la ventana permitida.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
130	Hospital de Cabueñes	16/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	En la visita de ciclo 1 día 15 no se realiza analítica.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
131	Hospital de Cabueñes	16/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	En la visita de ciclo 7 días 8 y 15 no se realiza analítica.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
132	Hospital de Cabueñes	16/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La visita realizada de screening supera los 28 días.	El centro confirma que se debe a la situación de pandemia de COVID-19 y la crisis sufrida en los centros hospitalarios. No obstante, se recuerda la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio
133	Hospital de Cabueñes	16/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente inicia el tratamiento del estudio, superados los 28 días de screening permitidos en el protocolo del estudio.	El centro confirma que se debe a la situación de pandemia de COVID-19 y la crisis sufrida en los centros hospitalarios. No obstante, se recuerda la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio
134	Hospital Clínic de Barcelona	15/01/2019	Consentimiento informado	El consentimiento informado del paciente está firmado con una fecha incorrecta por parte de la SI	Se solicitó al centro que la SI actualice la fecha en el consentimiento informado.
135	Hospital Clínic de Barcelona	28/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de los componentes monoclonales libres en suero kappa y lambda, en los ciclos 7, 8 y 9.	Se solicita al equipo investigador que recuerde realizar todos los análisis especificados en el protocolo.
136	Hospital Clínic de Barcelona	28/06/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de los componentes monoclonales libres en suero kappa y lambda, en los ciclos 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19 y 22.	Se solicita al equipo investigador que recuerde realizar todos los análisis especificados en el protocolo.
137	Hospital Clínic de Barcelona	29/01/2021	Consentimiento informado	Se detecta que no se ha fechado ni firmado correctamente el Consentimiento Informado de ambos pacientes v 5.0 y 6.0 por parte de la IP. Queda pendiente también cumplimentar las páginas 12 de ambos documentos.	Se solicita al equipo investigador que se cumpla ambos documentos a la mayor brevedad posible.

138	Hospital Clínic de Barcelona	29/01/2021	Consentimiento informado	Se detecta que no se ha cumplimentado correctamente los datos de contacto de la página 11 del CI v 3.0.	Se solicita al equipo investigador que se cumplimente el documento a la mayor brevedad posible.
139	Hospital Clínic de Barcelona	15/01/2019	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardiaca adecuada para entrar en el estudio.
140	Hospital Clínic de Barcelona	07/05/2019	Consentimiento informado	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardiaca adecuada para entrar en el estudio.
141	Hospital Clínic de Barcelona	23/01/2020	Criterios de selección	El paciente firma CI el 29/10/2019 y el único ecocardiograma disponible es del 12/09/2019.	Se redacta una desviación de protocolo para justificar el motivo por el que no se repite la prueba en una fecha dentro del periodo de SCR de manera que se pudiera confirmar el criterio de inclusión dentro de la ventana que indica el protocolo.
142	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	2018/05/16	Otros: Procedimiento del estudio	En la visita correspondiente al C1D1 realizada el 27/03/2018 la hidratación con suero se realiza después de administrar la ciclofosfamida, en vez de después de administrar el carfilzomib	Se recuerda al equipo el orden de administración de los fármacos.
143	Hospital de Cabueñes	2018/05/23	Otros: Procedimientos del estudio	Se producen retrasos y reducciones en las visitas correspondientes a C1D8, C2D15 y C3D8. Según protocolo no se admiten retrasos en las visitas intraciclo y se consideran dosis omitidas.	Se recuerda al equipo la importancia de ajustarse a las indicaciones del protocolo
144	Hospital Universitario Central de Asturias	2018/05/29	Consentimiento informado	El consentimiento informado no está correctamente firmado por la Dra. González.	Se comprueba que el documento queda correctamente por la Dra. González.
145	Hospital Universitario Central de Asturias	2018/05/29	Consentimiento informado	Los pacientes han aceptado participar en el sub-estudio de farmacodinamia, pero es un centro en el que dicho sub-estudio no aplica.	Se recuerda al equipo que el sub-estudio de farmacodinamia se realiza sólo en aquellos centros cuyo laboratorio de referencia sea el H. de Salamanca.
146	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	2018/07/12	Consentimiento informado	Los Pacientes han aceptado participar en el subestudio de farmacodinamia, pero no les aplica ya que su laboratorio central no es el de Salamanca.	Se recuerda al equipo que no les aplica el subestudio de farmacodinamia y que se actualice la información correcta en los consentimientos informados.
147	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	2018/08/07	Otros: Procedimiento del estudio	Se detalla que el paciente es retirado por anemia, pero según el protocolo con anemias de cualquier tipo no es necesario reducir ni retirar el tratamiento	Se solicita al equipo que nos confirme a la mayor brevedad posible el motivo por el que el paciente sale del estudio y se recuerda que debe estar documentado en la historia clínica del paciente.

148	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	2018/08/07	Consentimiento informado	El paciente ha aceptado participar en el sub-estudio de farmacodinamia, pero no se extraen las muestras correspondientes para dicho sub-estudio.	El equipo nos indica que no se extrajeron las muestras ya que el estado del paciente no permitía realizar un nuevo aspirado de médula ósea. Se solicita al equipo que se documente dicha información en el consentimiento informado firmado por la paciente y en la historia clínica del paciente.
149	Hospital Universitario 12 de Octubre	2018/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se analizan los datos de cadenas ligeras en las evaluaciones de la enfermedad de ciclos 4 y 5.	Se recuerda al equipo la importancia de que sean analizados todos los parámetros requeridos para poder realizar el correcto seguimiento de la evaluación de la enfermedad.
150	Hospital Universitario 12 de Octubre	2018/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se analizan los datos de cadenas ligeras en las evaluaciones de la enfermedad de ciclos 4, 5 y 6.	Se recuerda al equipo la importancia de que sean analizados todos los parámetros requeridos para poder realizar el correcto seguimiento de la evaluación de la enfermedad.
151	Hospital Universitario 12 de Octubre	2018/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se analiza el dato de LDH en la analítica realizada durante el periodo de screening.	Se recuerda al equipo la importancia de que sean analizados todos los parámetros requeridos por protocolo.
152	Hospital Universitario 12 de Octubre	2018/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se repite analítica antes del inicio de día 1 de ciclo 1, por lo que la analítica de screening valorada es con la que se autoriza el tratamiento.	La ventana permitida en protocolo de 3 días para no tener que repetir la analítica de C1D1 es excedida. Se recuerda al equipo la importancia de seguir el protocolo del estudio así como la realización de las pruebas solicitadas en los correctos tiempos.
153	Hospital de Segovia	2018/11/07	Criterios de selección	El paciente 542-1 fue incluido en el estudio cumpliendo el criterio de exclusión número 3. Según criterios de exclusión de protocolo, los pacientes con un aclaramiento de creatinina medio o calculado <30mL/min deberán ser excluidos del estudio. En este ca	Ninguna. El paciente en analítica previa a la inclusión presenta un C>30 ml/min pero debido a rápida progresión presentó una i-renal por riñón de mieloma
154	Clínica Universidad de Navarra	2018/11/12	Otros: Procedimiento del estudio	No se realizan las pruebas de ECG, AMO, coagulación, serie ósea en la visita de fin de estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir el protocolo.
155	Clínica Universidad de Navarra	2018/11/12	Otros: Procedimiento del estudio	No se hace entrega de la información relativa a la nueva ley de protección de datos.	Se recuerda al equipo que se debe entregar el documento para que los pacientes dispongan de la nueva información.
156	Clínica Universidad de Navarra	2018/11/12	Otros: Procedimiento del estudio	No se realiza Electrocardiograma basal	Se recuerda al equipo la importancia de seguir el protocolo.

157	Clínica Universidad de Navarra	2018/11/12	Consentimiento informado	El consentimiento no está correctamente cumplimentado, quedando pendiente la firma y fecha de la Dra. Rodriguez.	Se solicita al equipo que se actualice el documento.
158	Clínica Universidad de Navarra	2018/11/12	Consentimiento informado	El paciente 537-2 firma el consentimiento el día 18-Jul-2018 y es randomizado por error ese mismo día. El paciente no inicia tratamiento hasta el día 21-Aug-2018 habiendo pasado el plazo de 5 días naturales desde la randomización y más de 28 días del peri	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos según se detallan en el protocolo. Se gestiona el correspondiente formulario de desviación.
159	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG, AMO en la visita de EOT	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos según se indican en protocolo
160	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Otros: Procedimientos del estudio	La serología basal se ha realizado previa a la firma de consentimiento y fuera del plazo establecido por protocolo.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos según se indican en protocolo
161	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Consentimiento informado	En el Consentimiento informado, falta cumplimentar el nombre, fecha y firma de la IP.	Se confirma que el CI ha sido corerctamente cumplimentado
162	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Otros: Procedimientos del estudio	En la evaluación del ciclo 2 se detalla que la paciente ha olvidado traer la orina de 24 h, por lo que no se puede valorar el CMO	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos según se indican en protocolo
163	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Criterios de selección	En el ecocardiograma realizado en el screening no se indica el FEVI, por lo que no se pueden confirmar los criterios. No obstante, se realiza un Ecocardiograma posterior, ya habiendo iniciado el tratamiento en la que el FEVI es normal.	No se pueden verificar los criterios de inclusión y se solicita al equipo que justifique que el paciente es incluíble en el estudio
164	Hospital de Cabueñes	10/05/2020	Consentimiento informado	En el consentimiento del sub-estudio renal falta la firma de la IP.	Se solicita que el consentimiento sea cumplimentado correctamente.
165	Hospital de Cabueñes	2018/11/22	Seguridad	No se manejan correctamente las reducciones de dosis de carfilzomib, administrando el tratamiento como se detalla a continuación: C1D1 20 mg/m2 C1D8: 70 mg/m2 C1D15: No se administra tratamiento, coincidiendo con un ingreso por fallo renal. C2D1: se redu	Se explica al equipo que cuando se realiza una reducción de dosis hay que mantener esa dosis durante un tiempo y si se tolera, re-escalar dosis, no pudiendo escalar de la forma en la que se ha realizado. Se recuerda que se debe manejar la toxicidad siguiendo el protocolo. El centro indica que el C2D8 corresponde con el periodo vacacional de la IP y que se puso la dosis de 70 mg/m2 por error.

166	Complejo Hospital Costa del Sol (*)	2018/11/27	Criterios de selección	El paciente 534-2 fue incluido en el estudio cumpliendo el criterio de exclusión nº2. Refractoriedad a tratamientos previos con inhibidores del proteosoma (no haber conseguido una RM o haber progresado bajo el tratamiento o durante los primeros 60 días tr	Se informa al centro y se consulta que confirmen si el paciente no ha mostrado respuesta al tratamiento con inhibidor de proteosomas. Al cabo de un par de meses, la investigadora indica que efectivamente no hubo respuesta. El equipo es reentrenado y se consulta a los coordinadores del estudio si se trata de una desviación mayor al protocolo.
167	Hospital Virgen del Rocío	2018/11/29	Consentimiento informado	Durante la visita de monitorización no se encontró disponible el consentimiento informado. Tras revisar la historia clínica, indica que el paciente 543-2 firmó el día 6/NOV/2018 el consentimiento informado de la v3.0.	Se indicó al centro que prioritariamente tenían que archivar el consentimiento en la carpeta correspondiente. Tras la visita, el equipo confirma que disponen del CI pero queda pendiente revisar que el consentimiento firmado a fecha de 6/NOV/2018 está disponible y bien completado.
168	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	2018/12/03	Otros: Procedimiento del estudio	Durante la visita de monitorización se detectó que no se realizaban las analíticas previas a la administración del fármaco del día 8 de cada ciclo.	Se recuerda al centro la importancia de analizar los valores hematológicos antes de comenzar con la administración del fármaco para asegurar la correcta administración y evitar posibles acontecimientos adversos
169	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	2018/12/03	Consentimiento informado	Paciente 522-7: Firma la versión 3.0 del consentimiento informado el 31/AUG/2018. El paciente no acepta participar en el estudio de farmacodinamia y si acepta que se guarden sus muestras. No obstante, queda pendiente que se complete adecuadamente por la s	En la visita de monitorización se confirma que el documento se encuentra correctamente firmado por la investigadora
170	Hospital Son Llatzer (*)	2018/12/10	Consentimiento informado	Los pacientes 520-1 y 520-2 firmaron la v. 3.0 del consentimiento informado el 20/JUN/2018 y 02/JUL/2018 respectivamente. El paciente 520-1 indicó que acepta participar en el estudio de farmacodinamia pero al tener como laboratorio de referencia el H. 12	Se recuerda que sigan realizando el proceso como hasta ahora
171	Hospital Son Llatzer (*)	2018/12/10	Criterios de eficacia	Durante el comienzo de cada ciclo no se ha pesado a los pacientes a la hora de realizar la exploración física.	Se indica al equipo que tienen que pesar a los pacientes cada vez que realicen la exploración física. Se ha añadido a la tabla que utiliza el equipo para la exploración física, una columna extra para añadir el peso a partir de ahora.
172	Hospital Universitari Germans Trias	2018/12/12	Criterios de eficacia	Se detecta que no se miden los factores de coagulación durante el periodo de selección determinados en el protocolo.	Se informa al centro que indique en la historia clínica que no se han evaluado los factores de coagulación. Asimismo, el CRA recordará al centro que tienen que medir los factores de coagulación antes de incluir al paciente

173	Hospital Universitario Virgen de las Nieves		Criterios de eficacia	Al paciente se le randomiza el 4/SEP/2018 pero dado a una avería en el PET del centro, se tiene que retrasar el tratamiento al 14/SEP/2018 excediendo así de la ventana de 5 días.	El equipo investigador se pone en contacto con los coordinadores del estudio y tras informar de lo sucedido con la ventana excedida de las pruebas de imagen, se permite que el paciente inicie tratamiento dentro del estudio.
174	Hospital Universitario de Salamanca	2019/12/20	Consentimiento informado	Durante la visita de monitorización no se encontraba presente el consentimiento informado del paciente.	En previas monitorizaciones el consentimiento ha sido revisado por lo que se indica al centro que lo recuperen y guarden junto a los demás consentimientos
175	Hospital Universitario de Salamanca	2019/12/20	Criterios de selección	Tras revisar los valores hematológicos durante la etapa de screening, el paciente no alcanza los valores indicados en el criterio de inclusión nº3. Asimismo, el paciente lleva sin tomar tratamiento desde Octubre.	Tras comentar lo revisado con el equipo investigador, queda pendiente por parte del equipo, determinar si finalmente el paciente sale del estudio y si ha sido correctamente incluido.
176	Hospital Universitario de Salamanca	2018/12/20	Criterios de eficacia	Al paciente no se le realiza el test de coagulación durante el screening.	Se recuerda al centro la importancia que tiene realizar todas las pruebas requeridas por el protocolo.
177	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa		Criterios de eficacia	En las analíticas por lo general, no se indica el Componente monoclonal en orina dado a dos razones diferentes: 1- El equipo de diagnóstico por práctica clínica habitual no realiza el test 2- Si las proteínas totales en orina son inferiores a 25 mg/ml, el	Se insiste al centro en que deben realizar el análisis de componente monoclonal en orina dado a que se trata de una variable de evaluación de enfermedad. Asimismo, se indicará en una NTF el procedimiento habitual del centro de cara a una posible auditoría.
178	Hospital Clínic de Barcelona	2019/01/15	Consentimiento informado	Se detecta que la fecha de firma de la SI en el consentimiento informado, es incorrecta.	En la historia clínica se redacta la toma de la fecha de consentimiento junto con la versión firmada. Asimismo, el paciente y la sub-Investigadora completan el consentimiento del subestudio renal la misma fecha por lo que se confirma que la sub-Investigadora se equivocó a la hora de firmar el CI. Por tanto, se solicita al centro que la SI actualice la fecha en el consentimiento informado.
179	Hospital Clínic de Barcelona	2019/01/15	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Dado a que el dato de la FEVI es necesario para determinar el criterio de exclusión número 4. Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardíaca adecuada para entrar en el estudio.

180	Hospital Universitario de Canarias	2019/01/10	Criterios de eficacia	El paciente 541-1 fue randomizado el 23/AGO/2018 tras firmar Consentimiento Informado el 10/JUL/2018. El 27/AGO/2018 (fecha teórica de inicio de tratamiento) sufre una insuficiencia renal que provoca la hospitalización por lo que el equipo investigador	Tras consultar la situación del paciente con los coordinadores del estudio, indicaron que no sería necesario repetir las pruebas; sólo solicitaron realizar la reevaluación con analítica con la orina. Asimismo, indicaron que si la sepsis pudo afectar a la función cardiaca se podría repetir el ecocardiograma, sin ser necesario. El equipo repite las analíticas y tras confirmar los valores hematológicos, bioquímicos, coagulación y proteinograma (suero y orina), el paciente es apto para comenzar el C1D1 el 16/AGO/2018. Se redacta una desviación pendiente de ser firmada por el equipo investigador.
181	Hospital Universitario de Canarias	2019/01/10	Seguridad	El paciente 541-1 recibió medicación comercial el C1D1 (16/AGO/2018). Al llegar la receta a la farmacia del hospital, si se trata de un fármaco en ensayo clínico, derivan dicha receta al servicio de farmacia de ensayos clínicos. No obstante, en este caso,	Se revisa que las dosis que se dispensan son indicadas, asimismo, se comprueba el número de kit y fecha de caducidad de los fármacos administrados el día indicado. Se contacta con el promotor para confirmar los lotes de los fármacos. Está pendiente la confirmación por parte del promotor de verificar los kits indicados. Asimismo, se redacta una desviación de protocolo indicando lo ocurrido, pendiente de ser firmada por el Investigador principal.
182	Hospital Universitario de Canarias	2019/01/10	Seguridad	El C1D1 no se administra dexametasona: En las notas de enfermería indica que si al paciente se le administra prednisona no se le debe administrar dexametasona. Los días C1D1 y C1D2 se administra prednisona por lo que no se administra dexametasona (quedar	Se consulta al equipo investigador la razón por la que se administra prednisona en lugar de la dexametasona y se recuerda que según protocolo el paciente debe tomar dexametasona.
183	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/02/04	Seguridad	Al paciente no se le realiza ECG durante el periodo de screening.	Se informa al equipo que se trata de una desviación menor y se le recuerda la importancia de realizar todas las pruebas que indica el protocolo. Asimismo, se solicita al equipo que indiquen en la HC que no se le realiza ECG.
184	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/02/18	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido dato de peso en las visitas Ciclos 5 – Ciclo 8.	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos para poder realizar el correcto seguimiento del paciente en el estudio.

185	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/02/18	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido el dato de ECOG, datos de coagulación ni ECG en la visita de Fin de estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos según el protocolo del estudio.
186	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/02/18	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido dato de peso en las visitas Ciclos 8, 11 y 12.	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos para poder realizar el correcto seguimiento del paciente en el estudio.
187	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/05/29	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente fue incluido en el estudio el 03/01/19 y se utiliza el PET-TAC realizado el 13/12/18, a pesar de ser previo a la firma del CI y encontrarse fuera de la ventana de 30 días previos a la aleatorización.	El equipo investigador nos indica que promotor aprobó la utilización de esa prueba en el estudio. En la visita de monitorización se revisa que la información ha sido actualizada en la HC del paciente.
188	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/02/18	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente indica en el apartado de Conservación de Muestras del CI, No Aplica.	Se reentrena al centro en la correcta obtención de la información del CI, deben indicar SI deciden o NO deciden que las muestras extraídas se conserven para la realización de análisis posteriores.
191	Hospital Son Llatzer (*)	2019/04/04	Criterios de eficacia	En el C7D15, C9D8, C9D15, C10D8 y C10D15 no se realizan analíticas por tanto no se puede confirmar que el paciente cumpla valores hematológicos para administrar el tratamiento.	Se reentrena al equipo en la importancia de seguir los procedimientos del protocolo.
194	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	2019/04/09	Seguridad	El paciente recibe radioterapia del 22/JAN/19 al 06/FEB/19. Según protocolo, los coordinadores del estudio deben ser consultados antes de que los pacientes reciban radioterapia. No se consultó.	Se reentrena al equipo en el protocolo y la medicación permitida durante el ensayo clínico.
195	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	2019/04/09	Criterios de eficacia	No se evalúa la coagulación del paciente durante el periodo de screening.	Se reentrena al equipo en el protocolo y la medicación permitida durante el ensayo clínico.
196	Hospital de León	2019/04/16	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta en la visita que no se pesa al paciente en las visitas del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de analizar todos los datos solicitados en el protocolo del estudio.
197	Hospital Universitario de Salamanca	2019/12/20	Consentimiento informado	En la previa monitorización no se encontró presente el consentimiento informado del paciente.	El consentimiento se localiza y se archiva junto con los demás consentimientos del estudio.
198	Hospital Universitario de Salamanca	2019/05/21	Criterios de selección	Tras revisar los valores hematológicos durante la etapa de screening, el paciente no alcanza los valores indicados en el criterio de inclusión nº3. Asimismo, el paciente lleva sin tomar tratamiento desde Octubre.	Tras comentar lo revisado con el equipo investigador, queda pendiente por parte del equipo, determinar si finalmente el paciente sale del estudio y si ha sido correctamente incluido.

199	Hospital Universitario de Salamanca	2019/05/21	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente fecha el CI a fecha de 2020.	Se recuerda al equipo la importancia de que instruya a los pacientes en la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado.
200	Hospital Universitario de Salamanca	2019/05/21	Consentimiento informado	La IP completa el nombre del paciente cuando el paciente es quien tiene que completar los apartados que le corresponden.	Se solicita al equipo investigador aclaren en la historia clínica la razón por la que el Consentimiento informado es completado por la IP en lugar del paciente
203	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Consentimiento informado	En el consentimiento informado del paciente, se detecta que la fecha de firma de la SI es incorrecta	En la historia clínica se redacta la toma de la fecha de consentimiento junto con la versión firmada. Asimismo, el paciente y la sub-Investigadora completan el consentimiento del subestudio renal la misma fecha por lo que se confirma que la sub-Investigadora se equivocó a la hora de firmar el CI. Por tanto, se solicitó al centro que la SI actualice la fecha en el consentimiento informado. Está pendiente de revisar por parte del CRA si se ha corregido la fecha.
204	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente no ha indicado si quiere participar en el subestudio de farmacodinamia en el CI del estudio. Sin embargo, las muestras de farmacodinamia han sido enviadas.	Se solicita al equipo investigador que confirmen si el paciente consintió participar en la farmacodinamia y así se indique en la historia clínica y en el consentimiento informado.
205	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Dado a que el dato de la FEVI es necesario para determinar el criterio de exclusión número 4. Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardíaca adecuada para entrar en el estudio.
206	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Dado a que el dato de la FEVI es necesario para determinar el criterio de exclusión número 4. Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardíaca adecuada para entrar en el estudio.
207	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente se le administra una dosis menor de la requerida durante el primer ciclo de tratamiento ya que en las hojas de preparación no se había actualizado el peso.	El equipo investigador le administra una dosis inferior a la requerida durante el primer ciclo por la falta de actualización de los datos en el sistema informático. A partir del C2, este dato es corregido y se confirma la administración correcta. Se

					recoge la desviación de protocolo firmada por la IP.
208	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Otros: Procedimientos del estudio	Se superan los 5 días de ventana desde que se le aleatoriza hasta que se inicia el tratamiento.	Se recoge la desviación de protocolo firmada por la IP indicando que se retrasa el inicio del tratamiento debido a una infección respiratoria.
209	Hospital Virgen del Rocío	2019/04/26	Consentimiento informado	Durante la visita de monitorización realizada el 29/NOV/18 no se encontró disponible el consentimiento informado. Tras revisar la historia clínica, indica que el paciente 543-2 firmó el día 6/NOV/2018 el consentimiento informado de la v3.0.	Durante la visita realizada el 25/APR/19 se comprueba que el CI está archivado junto con los demás consentimientos del paciente.
210	Hospital Virgen del Rocío	2019/04/26	Otros: Procedimientos del estudio	La SC Patricia Torres finalizó su participación en el estudio y no fue añadida al documentado "Site signature and responsibility log"	Se redacta una Note to File pendiente de ser firmada por el IP donde verifica que le ha delegado la tarea como coordinadora del estudio y fue entrenada en el mismo.
203	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Consentimiento informado	En el consentimiento informado del paciente, se detecta que la fecha de firma de la SI es incorrecta	En la historia clínica se redacta la toma de la fecha de consentimiento junto con la versión firmada. Asimismo, el paciente y la sub-Investigadora completan el consentimiento del subestudio renal la misma fecha por lo que se confirma que la sub-Investigadora se equivocó a la hora de firmar el CI. Por tanto, se solicitó al centro que la SI actualice la fecha en el consentimiento informado. Está pendiente de revisar por parte del CRA si se ha corregido la fecha.
204	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente no ha indicado si quiere participar en el subestudio de farmacodinamia en el CI del estudio. Sin embargo, las muestras de farmacodinamia han sido enviadas.	Se solicita al equipo investigador que confirmen si el paciente consintió participar en la farmacodinamia y así se indique en la historia clínica y en el consentimiento informado.
205	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/07	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Dado a que el dato de la FEVI es necesario para determinar el criterio de exclusión número 4. Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una función cardíaca adecuada para entrar en el estudio.
206	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Criterios de selección	Durante la etapa de screening no se realiza evaluación de la FEVI	Dado a que el dato de la FEVI es necesario para determinar el criterio de exclusión número 4. Se solicita al centro que justifiquen que el paciente tiene una

					función cardiaca adecuada para entrar en el estudio.
207	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente se le administra una dosis menor de la requerida durante el primer ciclo de tratamiento ya que en las hojas de preparación no se había actualizado el peso.	El equipo investigador le administra una dosis inferior a la requerida durante el primer ciclo por la falta de actualización de los datos en el sistema informático. A partir del C2, este dato es corregido y se confirma la administración correcta. Se recoge la desviación de protocolo firmada por la IP.
208	Hospital Clínic de Barcelona	2019/05/08	Otros: Procedimientos del estudio	Se superan los 5 días de ventana desde que se le aleatoriza hasta que se inicia el tratamiento.	Se recoge la desviación de protocolo firmada por la IP indicando que se retrasa el inicio del tratamiento debido a una infección respiratoria.
209	Hospital Virgen del Rocío	2019/04/26	Consentimiento informado	Durante la visita de monitorización realizada el 29/NOV/18 no se encontró disponible el consentimiento informado. Tras revisar la historia clínica, indica que el paciente 543-2 firmó el día 6/NOV/2018 el consentimiento informado de la v3.0.	Durante la visita realizada el 25/APR/19 se comprueba que el CI está archivado junto con los demás consentimientos del paciente.
210	Hospital Virgen del Rocío	2019/04/26	Otros: Procedimientos del estudio	La SC Patricia Torres finalizó su participación en el estudio y no fue añadida al documentado "Site signature and responsibility log"	Se redacta una Note to File pendiente de ser firmada por el IP donde verifica que le ha delegado la tarea como coordinadora del estudio y fue entrenada en el mismo.
211	Complejo Hospital Costa del Sol (*)	2019/05/10	Consentimiento informado	Queda pendiente que el paciente añada la fecha en la que firmó consentimiento en la próxima visita de seguimiento.	Se solicita al equipo investigador la disponibilidad de la información en la mayor brevedad.
212	Hospital Universitari Germans Trias	2019/05/08	Medicamento en investigación	El paciente 523-6 fue randomizado el 14/JAN/2019 en la rama control y recibió el primer ciclo Carfilzomib-Dexametasona la dosis indicada por el protocolo. A partir del ciclo 2 que comienza el 12/FEB/2019, al paciente se le administra tratamiento de la ram	El centro dispone de un complejo sistema informático para asignar medicación a los pacientes. Hubo un error a la hora de elegir el tratamiento para el paciente 523-6 al comienzo del ciclo 2 y dicho error se ha ido arrastrando en cada día de tratamiento. A pesar del error, el paciente ha mostrado una respuesta parcial al tratamiento. El equipo investigador firma la desviación y tras consultarlo con los coordinadores del estudio, se considera una desviación no reportable

214	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2019/06/17	Otros: Procedimientos del estudio	Durante la previa monitorización, no se encontraba el informe PET-TC del paciente. Tras consultarlo con el centro, nos facilitan un informe a fecha de 19/OCT/18 y el paciente inició tratamiento el 16/OCT/18 por lo que se encuentra fuera de la ventana de detección.	Se recoge la Desviación de Protocolo firmada por el Investigador Principal
216	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2019/06/17	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente no se le valora el ECOG en los ciclos 6, 7 y 8	Se recuerda al equipo los procedimientos requeridos al inicio de cada ciclo.
217	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2019/06/17	Consentimiento informado	El paciente firma y fecha el consentimiento del subestudio renal pero no indica su nombre y apellidos.	El paciente fallece sin poder cumplimentar correctamente el Consentimiento
218	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2019/06/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan pruebas de coagulación durante la fase de screening.	Se reentrena al equipo investigador en los procedimientos del estudio en el periodo de screening
219	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/07/03	Consentimiento informado	Los pacientes firman la V2.0 del 03/OCT/17. Tras la aprobación de la V3.0 del 20/DIC/17, los pacientes no han reconsentido	Está pendiente que los pacientes reconsientan la nueva versión del protocolo en la mayor brevedad. Se reentrena al equipo en la importancia de firmar los consentimientos informados de las versiones vigentes.
220	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/07/03	Consentimiento informado	Los pacientes firman la V2.0 del 03/OCT/17. Tras la aprobación de la V3.0 del 20/DIC/17, los pacientes no han reconsentido	Está pendiente que los pacientes reconsientan la nueva versión del protocolo en la mayor brevedad. Se reentrena al equipo en la importancia de firmar los consentimientos informados de las versiones vigentes.
221	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/07/03	Consentimiento informado	Los pacientes firman la V2.0 del 03/OCT/17. Tras la aprobación de la V3.0 del 20/DIC/17, los pacientes no han reconsentido	Está pendiente que los pacientes reconsientan la nueva versión del protocolo en la mayor brevedad. Se reentrena al equipo en la importancia de firmar los consentimientos informados de las versiones vigentes.
222	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/07/03	Consentimiento informado	Los pacientes firman la V2.0 del 03/OCT/17. Tras la aprobación de la V3.0 del 20/DIC/17, los pacientes no han reconsentido	Está pendiente que los pacientes reconsientan la nueva versión del protocolo en la mayor brevedad. Se reentrena al equipo en la importancia de firmar los consentimientos informados de las versiones vigentes.
223	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2019/07/03	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente se le realiza la prueba de imagen PET-TC el 23/OCT/18 y se le aleatoriza el 13/DIC/18 por lo que se supera la ventana de 30 días.	Se reentrena al equipo en las pruebas del periodo de screening del estudio. Asimismo, se redacta una desviación menor de protocolo pendiente de que

					sea justificada por el equipo investigador.
224	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/05/29	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido el dato de peso en la visita de los ciclos 14 y 15.	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos para poder realizar el correcto seguimiento del paciente en el estudio.
225	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/05/29	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido el dato de peso en la visita de ciclo 11.	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos para poder realizar el correcto seguimiento del paciente en el estudio.
226	Hospital Universitario 12 de Octubre	2019/05/29	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido dato de peso en las visitas de ciclos 4 - 6	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los datos requeridos para poder realizar el correcto seguimiento del paciente en el estudio.
227	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	2019/06/04	Consentimiento informado	El paciente firma v 2,0 del consentimiento informado cuando la versión vigente es la v 3,0.	En la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado la versión correcta de CI (v 3,0).
228	Clínica Universidad de Navarra	2019/05/13	Otros: Procedimiento del estudio	En la visita de Fin de estudio realizada al paciente no se realiza ECG ni prueba de coagulación.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos requerido en el protocolo del estudio.
229	Hospital de León	2019/08/06	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que en la visita del estudio no se pesa al paciente	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos requerido en el protocolo del estudio.
230	Hospital de León	2019/08/06	Otros: Procedimientos del estudio	La visita correspondiente a C3D1 sobrepasa 2 días la ventana establecida en el protocolo	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las ventanas establecidas en el protocolo.
231	Hospital de León	2019/08/06	Seguridad	Las reducciones de dosis realizadas no cumplen las indicaciones de protocolo ya que se salta un nivel de dosis y no se retrasa el tratamiento ni se indica en el protocolo: El paciente recibe dosis de 70mg/m ² , se reduce a 56 mg/m ² en C4D1 por toxicidad y e	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones establecidas en protocolo.
232	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Consentimiento informado	Los pacientes firman la versión de CI 2.0 del 03/10/17 en lugar de la versión vigente en el momento de la firma (v 3,0 del 20/12/17). Ambos pacientes han fallecido antes de poder volver a firmar la versión correcta de CI.	Se recuerda al equipo la importancia de que se revise correctamente la versión vigente del documento antes de que sea entregado al paciente. Durante la visita de monitorización se revisan todos los documentos vigentes y se facilitan en formato PDF de nuevo. Se redacta una desviación al protocolo

233	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Consentimiento informado	Los pacientes firman la versión de CI 2.0 del 03/10/17 en lugar de la versión vigente en el momento de la firma (v 3,0 del 20/12/17).	En la visita de monitorización, se revisa que todos los pacientes han firmado el Consentimiento Informado vigente.
234	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza prueba de albúmina y coagulación en el screening del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos solicitados en el protocolo del estudio en todas las visitas del paciente.
235	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Otros: Procedimientos del estudio	La analítica que se utiliza para la evaluación de enfermedad basal corresponde a una prueba realizada antes de la firma del CI.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos solicitados en el protocolo respetando las ventanas establecidas.
236	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza prueba de coagulación en el screening del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos solicitados en el protocolo del estudio en todas las visitas del paciente.
237	Hospital Universitari Germans Trias	2019/07/05	Consentimiento informado	El paciente no detalla su nombre en el apartado de firmas del Consentimiento Informado versión 2.0 cumplimentado.	Se reentrena al equipo para que se lleve a cabo la firma de los CI con los pacientes correctamente.
238	Hospital Ramón y Cajal	2019/09/05	Consentimiento informado	El paciente firma la versión 2,0 en lugar de la versión vigente desde el inicio del estudio (v 3,0 del 20/12/17).	Se solicita al centro que facilite al paciente la versión vigente para que pueda ser cumplimentada correctamente.
239	Hospital Ramón y Cajal	2019/09/05	Criterios de selección	La serología realizada sale de la ventana establecida en protocolo al determinarse previo a la firma del Consentimiento Informado. Necesaria para confirmar el criterio de inclusión nº 9,	Se recuerda al equipo la importancia de realizar las pruebas siguiendo las pautas establecidas en el protocolo del estudio.
240	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	2019/09/27	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que no se realizan las evaluaciones del CM en orina por lo que no se pueden realizar las evaluaciones de respuesta del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar las pruebas siguiendo las pautas establecidas en el protocolo del estudio.
241	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Consentimiento informado	El paciente no ha cumplimentado la fecha en el documento de Consentimiento Informado firmado.	Se recuerda al equipo la importancia de que instruya a los pacientes en la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado.
242	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Seguridad	Al paciente se le administra por error dosis de 70 mg/m ² en ciclo 1 día 8. Paciente > 75 años.	Se recuerda al equipo la importancia de que la administración del tratamiento se realice acorde al protocolo.

243	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita de fin de estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de que se realicen todos los procedimientos detallados en el calendario del estudio.
244	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza análisis de la coagulación ni ECG en la visita EOT del estudio.	Se recuerda al equipo la importancia de que se realicen todos los procedimientos detallados en el calendario del estudio.
245	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Consentimiento informado	El Consentimiento informado no ha sido firmado por ningún investigador incluido en el equipo investigador.	Se solicita al centro que el Consentimiento Informado del paciente sea correctamente cumplimentado por un investigador.
246	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Consentimiento informado	El nombre del paciente ha sido cumplimentado por la investigadora en el documento de Consentimiento Informado del subestudio renal.	Se recuerda al equipo la importancia de que instruya a los pacientes en la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado.
247	Hospital Universitario de Salamanca	2019/09/17	Consentimiento informado	El nombre del paciente ha sido cumplimentado por la investigadora en el documento de Consentimiento Informado del subestudio renal.	Se recuerda al equipo la importancia de que instruya a los pacientes en la correcta cumplimentación del documento de Consentimiento Informado.
248	Hospital de Segovia	2019/09/18	Consentimiento informado	El paciente ha firmado la versión 2.0 del 03/10/17 en lugar de la versión vigente actualmente: 3.0 del 20/12/17.	En la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado la versión de consentimiento informado vigente y se ha documentado en la HC del paciente.
249	Hospital de Segovia	2019/09/18	Consentimiento informado	El paciente ha firmado la versión 2.0 del 03/10/17 en lugar de la versión vigente actualmente: 3.0 del 20/12/17.	En la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado la versión de consentimiento informado vigente y se ha documentado en la HC del paciente.
250	Hospital de Segovia	2019/09/18	Seguridad	El paciente de 82 años es incluido en el estudio el 21/02/19 y randomizado a la rama experimental el 28/02/19 iniciando tratamiento con carfilzomib a dosis de 70 mg/m ² , ciclofosfamida 300 mg/m ² y dexametasona 10 mg. El protocolo del estudio establece que	En la visita de monitorización se recoge la desviación de protocolo en la que se confirma el error al haber administrado una dosis superior a la establecida en el protocolo del estudio.
251	Hospital de Segovia	2019/09/18	Otros: Procedimientos del estudio	En la visita de screening no se realizó prueba de coagulación.	Se recuerda al equipo la importancia de que se realicen todos los procedimientos requeridos en el protocolo del estudio.
252	Hospital de Cabueñes	2019/09/26	Seguridad	El centro ha realizado reducciones de reescalada de dosis sin tener en cuenta las pautas detalladas en el protocolo del estudio.	Se recuerda al centro la importancia de seguir las pautas indicadas en el protocolo del estudio para el correcto seguimiento del mismo.

253	Hospital de Cabueñes	21/11/2018	Criterios de selección	En el ecocardiograma realizado en el screening no se indica el FEVI, por lo que no se pueden confirmar los criterios. No obstante, se realiza un Ecocardiograma posterior, ya habiendo iniciado el tratamiento en la que el FEVI es normal.	No se pueden verificar los criterios de inclusión y se solicita al equipo que justifique que el paciente es incluíble en el estudio.
254	Hospital de Cabueñes	2019/09/26	Consentimiento informado	El paciente firma el Consentimiento Informado y acepta la participación en el estudio de farmacodinamia cuando no aplica la participación en el subestudio en su centro.	Se solicita al centro que la IP corrija esta información en el CI indicando NA y firmando dicha corrección.
255	Hospital de Cabueñes	2019/09/26	Seguridad	El ciclo 4 se pospone por toxicidad y se evalúa la administración de tratamiento con una analítica realizada fuera de ventana.	Se recuerda al equipo la importancia de que se realicen las pruebas tal y como se indica en el calendario del protocolo del estudio.
256	Hospital de Cabueñes	2019/09/26	Consentimiento informado	El paciente no indica en el Consentimiento Informado general y del subestudio renal el nombre del investigador que le ofrece la participación en el estudio GEM-KyCyDex.	Se recuerda al equipo la importancia de que los consentimientos informados sean correctamente cumplimentados por el paciente.
257	Hospital de Cabueñes	11/03/2021	Consentimiento informado	El paciente no firma el consentimiento informado del subestudio renal al que acepta participar.	Se solicita al centro que facilite al paciente el documento para que sea correctamente cumplimentado.
258	Clínica Universidad de Navarra	2019/11/08	Consentimiento informado	El paciente no detalla el nombre de la investigadora que le informa de su participación en el ensayo GEM-KyCyDex en el consentimiento informado.	Se recuerda al equipo la importancia de que el consentimiento informado sea correctamente cumplimentado por paciente e investigador.
259	Clínica Universidad de Navarra	2019/11/08	Otros: Procedimiento del estudio	Se randomiza al paciente y se supera la ventana establecida en protocolo de 5 días para iniciar tratamiento.	Se recuerda al equipo la importancia de que realicen el seguimiento del paciente acorde a las indicaciones de protocolo.
260	Hospital Virgen del Rocío	2019/11/14	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza el TC de SCR correspondiente al paciente 543-5	Se recuerda al equipo la importancia de que realicen el seguimiento del paciente acorde a las indicaciones de protocolo.
261	Complejo Hospitalario de Cáceres	2019/06/17	Otros: Procedimientos del estudio	El ecocordio de la visita basal así como la analítica en la que se determinan los CMs y CMo son realizados antes de que el paciente firme el CI.	Se recuerda al equipo la importancia de que realicen el seguimiento del paciente acorde a las indicaciones de protocolo.
262	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro		Consentimiento informado	El paciente no detalla su nombre ni el nombre del investigador que le informa de su participación en el ensayo en el consentimiento informado del sub-estudio renal.	Se solicita al centro que facilite al paciente el documento para que sea correctamente cumplimentado.

263	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro		Consentimiento informado	El consentimiento del sub-estudio renal no está correctamente cumplimentado, quedando pendiente la firma y fecha del Dr. Pérez de Oteyza.	Se solicita al equipo que se actualice el documento.
264	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro		Consentimiento informado	El paciente no detalla su nombre ni el nombre del investigador que le informa de su participación en el ensayo en el consentimiento informado del sub-estudio renal.	Se solicita al centro que facilite al paciente el documento para que sea correctamente cumplimentado.
265	Hospital Son Llatzer (*)		Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la evaluación del paciente en el Ciclo 13 por error.	Se aclara en la Historia Clínica que no se realiza la evaluación debido a un error y se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los procedimientos del ensayo.
266	Hospital Universitari Germans Trias	2019/11/20	Seguridad	El paciente recibe desde C1 dosis de 70mg/m ² cuando se trata de un paciente >75 años, en ciclo 2 recibe dosis reducida de 56 mg/m ² .	Se recuerda al equipo la importancia de que todos los procedimientos así como el diseño del estudio sean seguidos para el buen seguimiento del estudio.
267	Hospital de León	2019/12/02	Seguridad	El paciente tiene >75 años y se le pauta una dosis de Dexametasona de 20 mg cuando según protocolo debería tomar 10 mg.	Se recuerda al equipo la importancia de que se siga el esquema de tratamiento correctamente.
268	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	2019/12/11	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita Fin de estudio.	Se recuerda al equipo que se deben realizar todas las pruebas indicadas en el protocolo del estudio.
269	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	2019/12/11	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita Fin de estudio.	Se recuerda al equipo que se deben realizar todas las pruebas indicadas en el protocolo del estudio.
270	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	2019/12/11	Otros: Procedimientos del estudio	No se envía muestra de AMO a laboratorio central por error de equipo investigador.	Se recuerda al equipo que se deben realizar todas las pruebas y enviar las muestras al laboratorio central para cumplir los objetivos del estudio.
271	Hospital General Universitario Meseguer		Criterios de selección	El paciente 536-2 fue incluido en el estudio cumpliendo el criterio de exclusión nº2. Refractariedad a tratamientos previos con inhibidores del proteosoma (no haber conseguido una RM o haber progresado bajo el tratamiento o durante los primeros 60 días tr	Se informa al centro y se confirma con el IP que efectivamente el paciente fue refractario al tratamiento con Bortezomib. El equipo es reentrenado y se consulta a los coordinadores del estudio si se trata de una desviación mayor al protocolo.
272	Hospital General Universitario Meseguer		Criterios de selección	No se realiza una serología durante el SCR por lo que no se puede confirmar que el paciente no cumpla el criterio de exclusión número 9	Se solicita al equipo que confirme que el paciente no cumple el criterio mediante alguna analítica previa

273	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca		Consentimiento informado	El paciente firma el Consentimiento Informado pero no detalla correctamente su nombre	Se solicita al centro que corrija esta información en el CI indicando facilitandose al paciente para que lo escriba de nuevo.
274	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca		Consentimiento informado	El paciente firma el Consentimiento Informado pero no detalla si acepta o no acepta las pruebas opcionales	Se solicita al centro que corrija esta información en el CI indicando facilitandose al paciente para que lo marque.
275	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	2019/12/13	Criterios de selección	No se realiza una serología durante el SCR por lo que no se puede confirmar que el paciente no cumpla el criterio de exclusión número 9	Se solicita al equipo que confirme que el paciente no cumple el criterio mediante alguna analítica previa
276	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	2019/12/13	Otros: Procedimientos del estudio	No se analiza la coagulación del paciente durante la visita de SCR	Se recuerda al equipo que se deben realizar todas las pruebas indicadas en el protocolo del estudio.
277	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2019/12/16	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente recibe tratamiento en C1D15, C2D1 y C2D15 con un valor de Hb menor de 8 g/dL.	En C1D15 el paciente es trasfundido. En C2D1 y C2D15 está pendiente justificar en la HC la administración de tratamiento.
278	Hospital Clínic de Barcelona	2020/01/23	Criterios de selección	El paciente firma CI el 29/10/2019 y el único ecocardiograma disponible es del 12/09/2019.	Se redacta una desviación de protocolo para justificar el motivo por el que no se repite la prueba en una fecha dentro del periodo de SCR de manera que se pudiera confirmar el criterio de inclusión dentro de la ventana que indica el protocolo. Está pendiente recoger el documento firmado y justificado por la IP.
279	Hospital Universitario 12 de Octubre	2020/01/29	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza evaluación de la enfermedad tras el ciclo 13 de tratamiento debido a un error.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones de protocolo.
280	Hospital Son Llatzer (*)	2020/01/29	Medicamento en investigación	El paciente recibe 3 viales de carfilzomib procedentes de otro ensayo con número de lote 1103869 y fecha de caducidad 10/2021 debido a un error en el servicio de farmacia.	Se informa a AMGEN y se confirma que la composición del lote es la misma que los viales del ensayo GEM-KyCyDex. Se recuerda al equipo la importancia de tratar a los pacientes con la medicación del ensayo y se redacta una desviación pendiente de ser firmada por el IP.
281	Hospital Universitario de Salamanca	2020/12/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG ni coagulación en la visita de correspondiente a EOT.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.

283	Hospital Universitario de Salamanca	2020/12/17	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG ni coagulación en la visita de correspondiente a EOT.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
284	Hospital Virgen del Rocío	2020/12/17	Consentimiento informado	El Consentimiento informado no ha sido firmado por ningún investigador incluido en el equipo investigador.	Se solicita al centro que el Consentimiento Informado del paciente sea correctamente cumplimentado por un investigador.
285	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	2020/12/17	Consentimiento informado	El paciente firma el CI el 10/OCT/19, sin embargo está pendiente que cumplimente su nombre y el del investigador que le ofrece la participación en el estudio.	Se solicita al centro que el Consentimiento Informado del paciente sea correctamente cumplimentado por el paciente
286	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	2020/01/28	Otros: Procedimientos del estudio	El paciente sale del estudio, en la visita fin de estudio no se realiza ECG.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
287	Complejo Hospitalario de Cáceres	2020/02/14	Otros: Procedimientos del estudio	Las analíticas del SCR de los pacientes referentes a los componentes monoclonares y cadenas libres son previas a la firma del consentimiento del paciente.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
288	Complejo Hospitalario de Cáceres	2020/02/14	Otros: Procedimientos del estudio	El TC no se realiza durante la visita de Screening del paciente si no el 14/09/2019, tras haber iniciado C1 el 04/09/2019.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
289	Complejo Hospitalario de Cáceres	2020/02/14	Criterios de selección	Se incluye a la paciente en el ensayo con un valor de creatinina que cumple el criterio de exclusión número 3, 27.82ml/min.	El centro se equivoca al calcular el aclaramiento indicando sexo hombre en lugar de mujer. Se redacta una desviación de protocolo que el centro firma y justifica que en los días previos a firmar el CI, el paciente tenía un aclaramiento de creatinina mayor de 30ml/min, pero en la analítica de screening no. Se recuerda al equipo la importancia de seguir con las especificaciones de protocolo.
290	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	2020/04/15	Seguridad	El paciente 545-1 tiene un SAE por carcinoma tiroideo que está en tratamiento y por ello se encontraba en pausa. La última dosis fue el 18-feb-2020, por lo que le hubiera tocado empezar el 03-mar-2020 el ciclo 19, pero se le programó la cirugía para el día	Se consulta la situación con los coordinadores del ensayo, quienes aprueban reincorporarse al tratamiento a pesar de que se alargue más de lo permitido por el protocolo.
291	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	2020/04/15	Seguridad	El subinvestigador considera demasiado riesgo que vaya a tratamiento, inició el 08/APR/2020 el ciclo 17, pero ha cancelado las dosis de los días 8 y 15 para evitar un posible contagio por covid debido a las muchas comorbilidades del paciente. El centro en	Se consulta la situación con los coordinadores del ensayo, quienes indican que se debería intentar mantener al paciente en tratamiento, optimizando los circuitos de estancia en

					el hospital o no realizando analíticas en el caso de ser necesario. La última decisión es del investigador, pero suponen que el riesgo era igual o mayor hace una semana y se le pautó tratamiento. El centro indica que se le puso el tratamiento en el día 1 de ciclo porque el paciente acudió a analítica y consulta y, como estaba ya allí, consideraron el ponerle el tratamiento no iba a suponer un riesgo extra a la consulta, pero durante la consulta hablaron la posibilidad de dar unos días de descanso por este tema y tanto él como los investigadores acordaron que era mejor no poner las siguientes dosis del ciclo. Por tanto, esa es la razón de ponerle una dosis y no el resto. Tras comentarlo con el investigador, ha realizado una anotación en la historia para dejar esto claro, recalando que es un paciente de muy alto riesgo (HTA, cardiovascular, EPOC, diabetes...) y manteniendo su decisión.
292	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/12/2021	Otros: Evaluacion enfermedad	No se remite la muestra de orina el 13.03.2019 para la evaluación de la enfermedad de C14.	Se verifica que tanto en evaluaciones anteriores y posteriores la orina fue remitida y evaluada. Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
293	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	05/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda, así como el análisis del CMs del Ciclo 25 no han sido realizados.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificadas en el protocolo.
296	Hospital Son Llatzer (*)	08/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El CMO no se analiza en el Ciclo 27.	Se solicita al equipo investigador que recuerden la necesidad de medir todos los parámetros referentes a la evaluación de respuesta.
297	Hospital Son Llatzer (*)	08/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El CMO y el CMs no se analizan en el Ciclo 28.	Se solicita al equipo investigador que recuerden la necesidad de medir todos los parámetros referentes a la evaluación de respuesta.
298	Hospital Son Llatzer (*)	08/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Las cadenas ligeras kappa y lambda no se analizan en el Ciclo 31.	Se solicita al equipo investigador que recuerden la necesidad de medir todos los parámetros referentes a la evaluación de respuesta.

299	Hospital Universitario Central de Asturias	04/03/2021	Consentimiento informado	El paciente y el investigador firman la v4.0 del ICF pero ninguno de los dos indica la fecha.	Se comenta la situación con el centro y nos confirman que el paciente ha fallecido por lo que no es posible que feche el documento. La IP revisa la información y fecha el documento. Está pendiente detallar esta información en la Historia Clínica y se solicita al centro que lo haga a la mayor brevedad posible.
300	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de las cadenas ligeras kappa y lambda en el Ciclo 25	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
301	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de las cadenas ligeras kappa y lambda en el Ciclo 27.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
302	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de las cadenas ligeras kappa y lambda en el Ciclo 26	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
303	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó la evaluación de las cadenas ligeras kappa y lambda en el Ciclo 27.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
304	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis del CMo del Ciclo 25.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
305	Hospital General Universitario Meseguer	14/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis del CMo ni del CMs, correspondiente al Ciclo 24.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la respuesta.
306	Hospital Clínic de Barcelona	15/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda no se realizó en los Ciclos 28-30.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la enfermedad.
307	Hospital Clínic de Barcelona	15/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda se realizó en los Ciclos 7, 9, 12, 15 y 18.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la enfermedad.
308	Hospital Clínic de Barcelona	15/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda se realizó en los Ciclos 6-8, 10-12, 15, 18 y 19.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la enfermedad.

309	Hospital Clínic de Barcelona	15/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El análisis del CMO no realizó en el Ciclo 11.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la enfermedad.
310	Hospital Universitario de Canarias	27/10/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente evaluar el CMO para la evaluación de la enfermedad.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de evaluar todos los parámetros especificados en el protocolo.
311	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	05/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis del CMO ni del CMs.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
312	Hospital Universitario de Salamanca	15/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La coagulación y el Amo no han sido realizados durante la visita de EoT.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
313	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	22/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	La evaluación del CMO correspondiente a la Visita de Fin de Tratamiento no se realizó.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
314	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	26/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	El análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al Ciclo 7 y 8 y a la Visita de Fin de Tratamiento.	Se recordó al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis especificados en el protocolo.
315	Hospital Universitario 12 de Octubre	16/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en Suero kappa y lambda correspondientes a la visita de fin de tratamiento.	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en Suero kappa y lambda correspondientes a la visita de fin de tratamiento.
316	Hospital Universitario 12 de Octubre	16/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda correspondientes al Ciclo 11.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
317	Hospital Universitario 12 de Octubre	16/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda correspondientes a los Ciclos 11, 13 y 15.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
318	Hospital Universitario 12 de Octubre	16/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras en suero kappa correspondientes al Ciclo 21.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
319	Hospital Universitari Germans Tirias	29/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis del CMO correspondiente al Ciclo 13.	Se recordó al equipo investigador la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo.

320	Hospital Universitari Germans Trias	29/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al Ciclo 10.	Se recordó al equipo investigador la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo.
321	Hospital Universitari Germans Trias	29/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes a la visita de fin de tratamiento.	Se recordó al equipo investigador la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo.
322	Hospital Universitari Germans Trias	29/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes a los Ciclos 11 y 12.	Se recordó al equipo investigador la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo.
323	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	30/11/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar el análisis del CMo correspondiente al Ciclo 30.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis especificados en el protocolo.
324	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente analizar el CMo correspondiente a los Ciclos 16 y 19.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
325	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente analizar las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al Ciclo 17.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
326	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar el análisis del CMs y el CMo correspondiente al Ciclo 29.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
327	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar el análisis del CMs correspondiente al Ciclo 30.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
328	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar el análisis del CMo correspondiente al Ciclo 8.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
329	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente realizar el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al Ciclo 11.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo.
330	Hospital Clínic de Barcelona	10/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes a la Visita de Fin de Tratamiento.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificadas en el protocolo.

331	Hospital Clínic de Barcelona	10/12/2021	Consentimiento informado	Se detecta que no se ha fechado ni firmado correctamente el Consentimiento Informado de ambos pacientes v 5.0 y 6.0 por parte de la IP. Queda pendiente también cumplimentar las páginas 12 de ambos documentos.	El equipo investigador ha firmado de forma correcta ambos ICF. Así como ha cumplimentado correctamente la información requerida.
332	Hospital Son Llatzer (*)	10/01/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Durante la visita de fin de tratamiento no se realiza la evaluación de los siguientes parámetros: coagulación, ECOG y AMo.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis y pruebas especificadas en el protocolo.
333	Hospital Universitario de Salamanca	11/01/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se ha realizado el análisis de la coagulación ni el AMo durante la visita de EoT.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
334	Hospital de Segovia	26/01/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta y confirma la progresión de la enfermedad el 27/09/2021, sin embargo, por error del centro el paciente recibe tratamiento en ciclo 22(27/09/2021) y ciclo 23 (26/10/2021). Posteriormente se realiza la visita de estudio el 22/11/2021.	Se recuerda al equipo la importancia de realizar los procedimientos del estudio tal y como se detalla en el protocolo, además de cumplir los requerimientos establecidos.
335	Hospital Virgen del Rocío	11/02/2022	Otros: Interrupcion tratamiento	Retraso en el inicio del Ciclo 32 superior a 4 semanas. Interrupción del tratamiento desde el 15/Jun/2021 al 05/Oct/2021.	Se informa al equipo de que no está permitido un retraso en el inicio de ciclo mayor a 4 semanas, siempre y cuando no se tenga autorización por parte del promotor.
336	Hospital General Universitario Meseguer	11/01/2022	Otros: Parámetros analíticas	No se midieron en la analítica de los días 09/12/2021 y del 03/01/2022 los parámetros necesarios para realizar la evaluación de la enfermedad.	Se recuerda al equipo la importancia de medir todos los parámetros en las analíticas que se requiere en el protocolo.
337	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	27/04/2022	Otros: Exploración física	No se registra el peso del paciente durante la visita de los ciclos 23, 24 y 26.	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar los procedimientos detallados en el protocolo del estudio. El equipo nos confirma que el peso no fue registrado por error.
338	Hospital Universitario de Canarias	17/06/2022	Otros: Covid-19	Covid- Debido a la pandemia no se administra al paciente 541-3 las dosis de carfilzomib y ciclofosfamida los D8 y 15 del C13	Se informa al equipo dejen constancia en el CRD en los comentarios de la medicación el motivo por el que no se administra en el C13D8 y C13D15 el carfilzomib y la ciclofosfamida al paciente 541-3
339	Hospital Universitario de Canarias	17/06/2022	Otros: Procedimiento del estudio	Covid- Al paciente 541-3 no se le administra ni carfilzomib ni ciclofosfamida en el C19D15 por error.	Pedimos al equipo que dejen registrado en el CRD el motivo por el cual la medicación no fue administrada al paciente 541-3

340	Hospital Universitario de Canarias	17/06/2022	Otros: Procedimiento del estudio	Retraso en más de 4 semanas entre la fecha teorica del C9 y la fecha real	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los requerimientos del estudio.
341	Hospital de Cabueñes	16/03/2022	Consentimiento informado	La IP no firma el consentimiento informado v 3.0 del estudio ya firmado por el paciente.	Se solicita al centro que facilite el documento a la IP para que quede correctamente cumplimentado.
342	Hospital de Cabueñes	16/03/2022	Consentimiento informado	Los pacientes firman el consentimiento informado del subestudio renal pero no se usa el formulario aprobado por las autoridades.	Se solicita al centro que facilite al paciente el documento vigente para que pueda ser firmado a la mayor brevedad posible. Se genera un Breach Form pendiente de ser firmada por el centro.
343	Hospital de Cabueñes	16/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al ciclo 19.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las pruebas y análisis especificadas en el protocolo.
344	Hospital de Cabueñes	16/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Durante la visita EOT no se realiza el análisis de coagulación ni el ECG.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo.
345	Hospital de Segovia	07/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	Covid- El paciente 542-4 no recibe las dosis del D15 de Carfil, ciclo y dexa (de dexa tambien del D16) debido a ser positivo en Covid	Pedimos al equipo que dejen registrado en el CRD el motivo por el cual la medicación no fue administrada al paciente 542-4
346	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al ciclo 16.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar las pruebas especificadas en el protocolo.
347	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	Covid - C10D15 (13/03/20) paciente 523-16 por miedo a contagiarse de Covid no acude a la cita prevista	Pedimos al equipo que dejen registrado en el CRD el motivo por el cual la medicación no fue administrada al paciente 523-16 el C10D15
348	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se realiza el ECG en la visita EoT del 29/05/2020	Se solicita al centro que justifique en la HC el motivo por el que no se realiza el ECG.
349	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se evalúan las CLKs y CLLs en las analíticas de ciclo 5 día 1 (30/12/19), ciclo 7 día 1 (27/02/20), ciclo 8 día 1 (09/04/2020), ciclo 9 día 1 (14/05/20) y ciclo 11 día 1 (09/07/20).	Se solicita al centro que justifique en la HC el motivo por el que no se realizan los procedimientos requeridos.

350	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se realiza la inmunofijación de suero en la analítica de ciclo 9 día 1 (14/05/20), ciclo 10 día 1 (11/06/2020) y ciclo 11 día 1 (09/07/20).	Se solicita al centro que justifique en la HC el motivo por el que no se realizan los procedimientos requeridos.
351	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se realiza la inmunofijación de orina la analítica de ciclo 5 día 1 (30/12/19), ciclo 6 día 1 (30/01/20), ciclo 7 día 1 (27/02/20), ciclo 8 día 1 (09/04/2020), ciclo 10 día 1 (11/06/2020) y ciclo 11 día 1 (09/07/20).	Se solicita al centro que justifique en la HC el motivo por el que no se realizan los procedimientos requeridos.
352	Hospital Universitari Germans Trias	15/07/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se valoran las bandas oligoclonales en la analítica de ciclo 9 día 1 (14/05/20).	Se solicita al centro que justifique en la HC el motivo por el que no se realizan los procedimientos requeridos.
353	Clínica Universidad de Navarra	05/09/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se determinan las cadenas libres en suero en la analítica del 27/05/2019.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir los procedimientos del protocolo.
354	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	15/09/2022	Otros: Procedimiento del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda correspondientes al EoT.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar las pruebas especificadas en el protocolo.
356	Hospital de León	20/09/2022	Otros: Procedimientos del estudio	COVID-19: No se realizan las Exploraciones Físicas correspondientes a los ciclos 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30.	El centro confirma que se debe a la situación de pandemia de COVID-19 y la crisis sufrida en los centros hospitalarios. No obstante, se recuerda la importancia de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
357	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	25/10/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la Inmunofijación ni evaluación del componente monoclonal en suero en la analítica del 18/06/2019.	El equipo nos informa que no se realizan porque el laboratorio local no lo consideró necesario. Se recuerda al equipo la importancia de realizar todos los procedimientos indicados en el protocolo.
358	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	09/11/2022	Otros: Procedimientos del estudio	En las analíticas correspondientes a C2, C3, C4, C5, C6, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14 no se analiza el componente monoclonal en orina.	El equipo indica que no se realiza esta evaluación al solo observarse una discreta excreción de cadenas pesadas y ligeras policlonales. Se recuerda al equipo la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo.
359	Hospital General Universitario Meseguer	12/01/2023	Medicamento en investigación	Los días 09/11/2022 y 23/12/2022 se producen desvíos de temperatura en las neveras donde se guardan los IMP, alcanzando temperaturas de 11 y 13.3º respectivamente.	Se recuerda al centro de la importancia de mantener la medicación del ensayo en correctas condiciones. En caso de que ocurra un desvío de temperatura, se recuerda al equipo que se debe mantener la medicación en cuarentena

					hasta que se confirme que es apta para su uso.
360	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	07/02/2023	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión de ICF 6.0.	Se solicita al centro que facilite una copia del documento al paciente para que pueda ser revisada y firmada a la mayor brevedad posible.
361	Hospital de Cabueñes	31/01/2023	Consentimiento informado	El paciente firma durante el screening la versión obsoleta de CI (versión 2). Inicia el tratamiento el 20/07/2018 y sale del estudio el 13/09/2018, falleciendo posteriormente el 10/11/2018	Se comenta la situación con el centro pero no se puede facilitar la versión correspondiente al paciente ya que permanece aproximadamente un mes en el estudio y posteriormente fallece.
362	Hospital General Universitario Meseguer	23/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan las pruebas de coagulación obligatorias en la visita de EOT.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
363	Hospital General Universitario Meseguer	23/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan las pruebas de coagulación obligatorias en la visita de EOT.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
364	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Criterios de selección	El paciente inicia tratamiento del estudio con valores de hemoglobina de 7.8mg/dL, cumpliendo criterio de exclusión número 3: Presencia de una o más alteraciones bioquímicas o hematológicas según se especifica a continuación (Hemoglobina <8g/dL).	Revisado protocolo y criterios de inclusión con SI. Revisión screening y analítica C1D1 previo a la validación de tratamiento de C1D1. Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con las indicaciones del protocolo.
365	Hospital Clínic de Barcelona	08/10/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que no se realiza el ECG solicitado por el protocolo en la visita de EOT.	Se recuerda al equipo la importancia de cumplir con los procedimientos del ensayo clínico.
366	Hospital Clínic de Barcelona	29/01/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se evalúa las cadenas libres kappa ni lambda en las analíticas del paciente correspondientes a los ciclos 1, 2, 4, 5, 7, 8 y 11.	Se recuerda al equipo investigador que deben de seguir los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.
367	Hospital Universitari Germans Trias	12/12/2018	Criterios de selección	El paciente firma correctamente el consentimiento informado v3.0 el 13/NOV/2018. Asimismo, el paciente acepta participar en el subestudio renal el 13/NOV/2018. Falta por indicar en la historia clínica que el paciente acepta participar en el subestudio renal. El consentimiento está tomado por el DR. Oriol	Se solicita al equipo investigador se complete la información en la mayor brevedad
368	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Criterios de selección	Durante el período de screening no se realiza el ecocardiograma por lo que no se pudo determinar la FEVI y no se pudo confirmar que el paciente no cumpliera el criterio de exclusión 4	Se solicita al centro que justifique en la historia clínica si el paciente es elegible para ser incluido a pesar de no obtener la FEVI. Se redacta una desviación al protocolo que se firmará a la siguiente visita de monitorización

369	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Consentimiento informado	Los pacientes firman la versión de CI 2.0 del 03/10/2017 en lugar de la versión vigente en el momento de la firma (v3.0 del 20/12/2017). Ambos pacientes han fallecido antes de poder volver a firmar la versión correcta de CI	En la visita de monitorización, se revisa en la visita que los pacientes han firmado el consentimiento informado vigente
370	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Consentimiento informado	Está pendiente que el CI sea firmado por el investigador que ofrece al paciente la participación en el estudio	Se solicita al centro que el CI sea correctamente cumplimentado a la mayor brevedad posible
371	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Criterios de selección	El paciente es incluido en el estudio tras una primera línea de tratamiento con MPV confirmándose progresión de la enfermedad en el 5º ciclo del tratamiento	Se solicita al equipo investigador que confirme esta información, en caso afirmativo, habría que cumplimentar una desviación del protocolo
373	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Consentimiento informado	El paciente no detalla en el CI el nombre del investigador que le ofrece su participación en el estudio	Se solicita al centro que le facilite el CI al paciente para que sea correctamente cumplimentado
374	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Debido a continuas toxicidades se reduce la dosis de carfilzomib a 36 mg/m ² saltándose de esta forma un nivel de reducción de dosis	Se recuerda al equipo investigador que deben seguir el protocolo del estudio así como las instrucciones para el manejo de la toxicidad
375	Hospital Universitari Germans Trias	20/11/2019	Consentimiento informado	El paciente no detalla en el consentimiento informado el nombre del investigador que le ofrece su participación en el estudio	Se solicita al centro que facilite el CI al paciente para que sea correctamente cumplimentado
376	Hospital Universitari Germans Trias	26/05/2021	Consentimiento informado	Durante la analítica del ciclo 11, no se realizó la determinación de las cadenas ligeras en suero de kappa y lambda	Se recuerda al centro la necesidad de realizar todas las pruebas solicitadas en el protocolo
377	Hospital Universitari Germans Trias	26/05/2021	Consentimiento informado	Durante la analítica del ciclo 15, no se realizó la determinación de las calenas ligeras en suero de kappa y lambda	Se recuerda al centro la necesidad de realizar todas las pruebas solicitadas en el protocolo
378	Hospital Universitari Germans Trias	26/05/2021	Consentimiento informado	Durante la analítica del ciclo 9, no se realizó la determinación de las calenas ligeras en suero de kappa y lambda	Se recuerda al centro la necesidad de realizar todas las pruebas solicitadas en el protocolo
379	Hospital Universitari Germans Trias	26/05/2021	Consentimiento informado	Durante la analítica del ciclo 10, no se realizó la determinación del CMs	Se recuerda al centro la necesidad de realizar todas las pruebas solicitadas en el protocolo
380	Hospital Universitari Germans Trias	26/05/2021	Consentimiento informado	Durante la analítica del ciclo 11, no se realizó la determinación de las calenas ligeras en suero de kappa y lambda	Se recuerda al centro la necesidad de realizar todas las pruebas solicitadas en el protocolo

381	Hospital Universitari Germans Trias	17/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan las pruebas de coagulación para este paciente en su visita Fin de Tratamiento	Se recuerda equipo la importancia de cumplir con las pruebas establecidas por protocolo
382	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	20/11/2018	Criterios de selecció	El paciente no indica el nombre del investigador que le informa del EECC sino que lo escribe la subinvestigadora que firma junto con el paciente el CI	Se recuerda al equipo la importancia de que siga el correcto procedimiento de firma del Consentimiento Informado
383	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	04/02/2019	Criterios de eficacia	Durante la visita en farmacia se detecta que faltan las hojas de preparaci3n del paciente por lo que no se puede contrastar con el log interno de dispensaciones	Se solicita al equipo que para la pr3xima visita de monitorizaci3n que dispongan de dicho documento fuente para verificar que el f3rmaco se ha preparado adecuadamente
384	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/07/2020	Consentimiento informado	El paciente firma la versi3n 4.0 del CI pero no detalla la fecha de firma del documento	Se solicita al equipo que facilite el documento al paciente para que pueda detallar la firma del consentimiento informado
385	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	15/10/2020	Criterios de eficacia	No se realiza la evaluaci3n del CMs en la evaluaci3n de la enfermedad del ciclo 3	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
386	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	29/06/2021	Consentimiento informado	El paciente firma la versi3n 4.0 del CI pero no detalla la fecha de firma del documento	Se solicita al equipo que facilite el documento al paciente para que pueda detallar la firma del consentimiento informado
387	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	07/10/2022	Otros: Procedimientos del estudio	El centro no realiza el an3lisis del componente monoclonal en orina de las evaluaciones de la enfermedad correspondientes a los ciclos 1, 3, 5 y 6	El equipo nos informa que en el laboratorio local no se realiza el an3lisis Cmo cuando no se detecta bandas monoclonales o son d3biles en la IFo. Se recuerda al equipo la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo del ensayo
388	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza el ECG correspondiente a la visita EOT	El equipo informa que no fue realizado por error. Se recuerda al equipo la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo del ensayo
389	Institut Catala d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)	27/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	En las anal3ticas correspondientes a C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C9, C10, C11, C12 no se analiza el componente monoclonal en orina	El equipo indica que no se realiza esta evaluaci3n al solo observarse una discreta excreci3n de cadenas pesadas y ligeras policlonales. Se recuerda al equipo la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo

390	Hospital Son Llatzer (*)	04/04/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Durante el comienzo de cada ciclo no se realiza la exploración física ni se miden los signos vitales del paciente	Se recuerdan los procedimientos del protocolo al equipo investigador
393	Hospital Son Llatzer (*)	04/04/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente no se le analiza la coagulación en las analíticas de la visita basal del estudio	Se recuerdan los procedimientos del protocolo al equipo investigador
394	Hospital Son Llatzer (*)	08/08/2019	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan las analíticas los días 8 y 15 del ciclo y, por tanto, no se puede confirmar que el paciente cumpla valores hematológicos para administrar el tratamiento	Se reentrena al equipo en la importancia de seguir el protocolo
395	Hospital Son Llatzer (*)	29/10/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Las analíticas correspondientes a los ciclos 17, 18, 19, 21, 22 y 23 no incluyen: BUN (aunque sí la ure), aclaramiento de creatinina, ácido úrico, bicarbonato, fósforo ni magnesio	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar las analíticas incluyendo todos los valores requeridos por protocolo
396	Hospital Son Llatzer (*)	29/10/2020	Otros: Procedimientos del estudio	La analítica correspondiente al ciclo 17 no incluye el valor correspondiente a las proteínas totales ni LDH	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar las analíticas incluyendo todos los valores requeridos por protocolo
397	Hospital Son Llatzer (*)	29/10/2020	Otros: Procedimientos del estudio	La analítica correspondiente a los ciclos 17 y 18 no incluye el valor de albúmina	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar las analíticas incluyendo todos los valores requeridos por protocolo
398	Complejo Hospitalario de Cáceres	27/11/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que no se realiza una serología de Screening para confirmar que el paciente no cumpla el criterio de exclusión número 9	Se comenta la situación con el equipo y se recuerda la importancia de cumplir con todas las indicaciones del protocolo
399	Complejo Hospitalario de Cáceres	14/01/2022	Consentimiento informado	No se realizó la evaluación del CMo correspondiente a los ciclos 24-26	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los análisis especificados en el protocolo
400	Hospital Universitario 12 de Octubre	28/03/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras en suero kappa y lambda correspondientes a los Ciclos 5, 6, 7, 11, 15, 17.	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos del ensayo.
401	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	04/02/2022	Consentimiento informado	Está pendiente que los pacientes firmen la versión 5.0 y la versión 6.0 del ICF	El equipo ya ha facilitado las versiones del ICF a los pacientes para su firma, y estos han firmado las versiones correspondientes
402	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	04/02/2022	Otros: Procedimientos del estudio	La coagulación correspondiente a la visita de EoT no ha sido realizada	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo

403	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	04/02/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Durante la visita de EoT no se realizó el análisis de la coagulación ni el ECG correspondientes a esas visitas	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo
404	Hospital de León	17/08/2021	Consentimiento informado	Pendiente realizar la analítica correspondiente a la evaluación de la enfermedad de los ciclos 20, 21 y 33	Se solicita al equipo investigador que recuerden la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo
405	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF.
406	Hospital de León	17/08/2021	Consentimiento informado	Pendiente incluir la información requerida en la página 11 del ICF v3.0 firmado por el paciente	Informe visita 03/Dec/2021: El equipo investigador cumplimentó la información requerida en el ICF del paciente.
407	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilitó una copia del ISF al paciente y este la firmó correctamente.
408	Hospital de León	17/08/2021	Consentimiento informado	Pendiente incluir la información requerida en la página 11 del ICF v3.0 firmado por el paciente	Informe visita 03/Dec/2021: El equipo investigador cumplimentó la información requerida en el ICF del paciente.
409	Hospital de León	20/04/2021	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 6.0	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
410	Hospital de León	17/08/2021	Consentimiento informado	Pendiente realizar la analítica correspondiente a la evaluación de la enfermedad de la visita EoT	Se solicita al equipo investigador que recuerden la necesidad de realizar el análisis de todos los parámetros especificados en el protocolo
411	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
412	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Se detecta que el ICF v4.0 no está correctamente cumplimentado ya que el paciente no ha detallado la fecha en la que firmó el documento	Informe visita 03/Dec/2021: El equipo investigador cumplimentó la información requerida en el ICF del paciente.

413	Hospital de León	21/10/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 03/Dec/2021: Durante la visita de monitorización se revisa que el paciente ha firmado el ICF correctamente y se ha archivado en el ISF
414	Hospital de León	16/02/2022	Consentimiento informado	Se detecta que el ICF no se ha entregado al paciente para que detalle la fecha en la que firmó el documento y su versión	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilito una copia del ISF al paciente y este la firmo correctamente.
415	Hospital de León	17/08/2021	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 16/Feb/2022: El centro facilitó una copia del ISF al paciente y este la firmó correctamente.
416	Hospital de León	21/12/2020	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente firme la versión del ICF 5.0	Informe visita 16/Feb/2022: El equipo investigador cumplimiento la información requerida en el ICF del paciente.
417	Hospital de León	28/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Se retrasa el inicio del ciclo 22 en 42 días debido a un SAE. El paciente no recibe tratamiento desde el día 22/11/2021 al 14/01/2022	Se solicita al centro que nos aclare si se nos ha informado de este retraso
418	Hospital de León	28/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	En la HC se indica que no se realiza la EF en ciclos 13, 16, 19, 20 y 22 por COVID	Se recuerda al centro la importancia de cumplir con los requerimientos del protocolo
419	Hospital de León	28/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	La analítica previa a la administración del tratamiento en ciclo 16 (04/06/2021) se realiza el 31/05/2021, es decir, no se realiza en las 24h anteriores a la administración del tratamiento	Se recuerda al centro la importancia de realizar las analíticas en los tiempos marcados en el protocolo
420	Hospital de León	13/07/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza el hemograma correspondiente a la visita del día 15 de cada ciclo	Informe visita 17/Aug/2022: El IP nos documenta en la HC que los hemogramas no fueron realizados por error de interpretación de la última reunión de investigadores y actualización de visitas en contexto COVID. El equipo nos confirma que las analíticas del día 15 serán realizadas a partir de ese momento.
421	Hospital de León	29/11/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la EF en las visitas correspondientes a las visitas de C22D1, C23D1, C24D1, C25D1, C26D1, C27D1, C28D1, C31D1, C34D1, C36D1, C38D1, C40D1	El centro no realizó las EF de las visitas indicadas debido a las restricciones por la COVID-19. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos indicados en el protocolo

422	Hospital de León	29/11/2022	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza el hemograma correspondiente a las visitas de C22D1 y las visitas del día 15 de los ciclos 23 a 40	El IP nos indica que se trata de un error de interpretación de la última reunión de investigadores/actualización de visitas en contexto COVID-19. En las próximas visitas se solicitará que se realice el hemograma correspondiente al día 15 de cada ciclo. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos indicados en el protocolo
423	Hospital de León	01/12/2022	Criterios de eficacia	No se realizan las pruebas de evaluación de la enfermedad (SFLC-kappa y SFLC-lambda) correspondientes al 18/11/2021 (post C31), 12/05/2022 (post C36) y 17/06/2022 (post C37)	El centro indica que no se realizó por imposibilidad a la hora de calcular el ratio kappa/lambda. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos indicados en el protocolo
424	Hospital de León	28/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	Hay un retraso de 14 días en el inicio del ciclo 33 y de 7 en el inicio del ciclo 34	Se solicita al centro que aclare el motivo de los retrasos. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos indicados en el protocolo
425	Hospital de León	28/03/2022	Otros: Procedimientos del estudio	Hay un retraso de 7 días en el inicio de los ciclos 14, 18, 19, 29 y 30	Se solicita al centro que aclare el motivo de los retrasos. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos indicados en el protocolo
426	Hospital de León	28/02/2023	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente aclarar en la HC que no se realizan las visitas del día 15 de los ciclos 13 en adelante porque no hay que realizar seguimiento de AEs relacionados con tratamiento	El equipo aclara la información pendiente y se firma una NTF aclarando por qué no se realizan las visitas
427	Hospital Ramón y Cajal	02/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan las analíticas correspondientes a los ciclos: C13D15, C14D8, C14D14, C15D15, C16D15	El equipo confirma que debido a la situación relacionada con la COVID-19 los pacientes acuden a visita solo los días 1 correspondientes del ciclo. Dicha consulta fue realizada y aprobada por parte del promotor.
428	Hospital Ramón y Cajal	02/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Entre las administraciones de dexametasona y carfilzomib correspondientes a los días C11D1 y C14D8, no han pasado los 30 minutos mínimos requeridos por protocolo	Se recuerda al equipo la necesidad de espaciar los tratamientos de acuerdo a protocolo.
429	Hospital Ramón y Cajal	02/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El fósforo y el magnesio no han sido valorados en las analíticas correspondientes a los ciclos: C11D1, C11D8, C11D15, C12D1, C12D8, C12D15, C13D1, D13D8, C14D1, C15D1	Se realicen y analicen las analíticas de acuerdo a protocolo incluyendo todos los valores requeridos

430	Hospital Ramón y Cajal	02/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	El magnesio no ha sido valorado en la analítica correspondiente a los ciclos: C15D1, C16D1	Se realicen y analicen las analíticas de acuerdo a protocolo incluyendo todos los valores requeridos
431	Hospital Ramón y Cajal	02/07/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Los valores de la albúmina y el aclaramiento de la creatinina no han sido valorados en los días: C11D8, C11D15, C12D1, C12D8, C12D15, DC13D1, C13D8, C14D1, C15D1 y C16D1	Se realicen y analicen las analíticas de acuerdo a protocolo incluyendo todos los valores requeridos
432	Hospital Ramón y Cajal	21/04/2021	Otros: Procedimientos del estudio	En relación al tratamiento C24D15: el equipo no se espera 30 minutos entre la administración de la dexametasona y el carfilzomib	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar la administración de acuerdo al protocolo del estudio
433	Hospital Universitario 12 de Octubre	22/05/2018	Otros: Procedimientos del estudio	Pendiente confirmar el motivo por el que se pauta al paciente el 26/03/2018 Carfilzomib 56 mg/m ² cuando se trata de un paciente de 73 años	Se ha aclarado en la HC del paciente que aunque se pauta dosis de carfilzomib de 56 mg/m ² , se administró la dosis de 70 mg/m ² tal y como está estipulado en el protocolo
434	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	10/04/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Durante las visitas D1 de cada ciclo, no se valora el ECOG	Se reentrena al equipo en los procedimientos del estudio
435	Hospital General Universitario Meseguer	07/05/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que a partir del ciclo 3 no le realizan visitas en el día 8 de ciclo al paciente	Se recuerda al equipo que la información actual del protocolo es que los pacientes tienen que acudir a control días 1, 8 y 15 para realizar analítica y confirmar parámetros para la administración del tratamiento
436	Hospital General Universitario Meseguer	07/05/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que a partir del ciclo 2 no le realizan visitas en el día 8 de ciclo al paciente	Se recuerda al equipo que la información actual del protocolo es que los pacientes tienen que acudir a control días 1, 8 y 15 para realizar analítica y confirmar parámetros para la administración del tratamiento
437	Hospital Universitario de Salamanca	22/05/2019	Otros: Procedimientos del estudio	En el comienzo de cada ciclo, no se detalla el peso del paciente	Se recuerda al equipo investigador la importancia de pesar al paciente al comienzo de cada ciclo
438	Hospital Universitario de Salamanca	22/05/2019	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente fecha el consentimiento informado a fecha de 2020	Se recuerda al equipo la importancia de que instruya a los pacientes en la correcta cumplimentación del documento de consentimiento informado

439	Hospital de Segovia	07/11/2018	Criterios de eficacia	Los días 8 de cada ciclo (a partir de C3), no se realizaron analíticas hematológicas tal y como dicta el protocolo y no queda constancia de la visita del paciente en la HC	El centro asumía que la prueba hematológica solo era obligatoria el día 8 del ciclo 1 (confundiéndolo con la prueba de química en suero) y como el paciente ha alcanzado respuesta parcial en el tratamiento, creían que no era necesaria la realización de las pruebas hematológicas los días 1 y 15. Se reentrenó al equipo investigador en el calendario de visitas y se redacta una desviación de protocolo que se enviará al promotor con el fin de que esta sea valorada
440	Hospital de Segovia	28/01/2020	Consentimiento informado	El paciente firma la v2.0 del CI, en la que se indica obsoleto, y además firma la v3.0 vigente. En la v 2.0 el paciente indica que acepta participar en los estudios de farmacodinamia y biomarcadores pero en la v3.0 indica tanto que participa como que no participa en estos estudios	En la HC se aclara que el paciente acepta participar en estos estudios. Se recuerda al equipo la importancia de que los CI de los pacientes sean debidamente cumplimentados sin incongruencias
441	Hospital de Segovia	28/01/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza un TC en la visita de screening del paciente	Se registran en el CRD los datos del TC más reciente previo al inicio del tratamiento (02/08/2019) y el realizado posteriormente (10/12/2019) será incluido en la revisión del sistema esquelético del ciclo correspondiente por fecha
442	Hospital Virgen del Rocío	13/10/2020	Medicamento en investigación	El paciente no inicia tratamiento en los 5 días posteriores a la aleatorización	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
443	Hospital Virgen del Rocío	13/10/2020	Otros: Procedimientos del estudio	No se evalúa la albúmina ni la coagulación en la analítica del screening del paciente	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
444	Hospital Virgen del Rocío	22/12/2020	Consentimiento informado	Pendiente que se firmen las versiones 4.0, 5.0 y 6.0 de ICF por parte de los pacientes incluidos en el ensayo que continuaban en tratamiento cuando se aprobaron dichas versiones	Informe visita 17/Nov/2023: Durante la visita de monitorización se revisan todos los ICF firmados por los pacientes. No puede revisarse el ICF v5.0 del paciente 543-2 por ser el paciente exito y no poder disponer de la copia del documento.
445	Hospital Virgen del Rocío	02/02/2021	Consentimiento informado	No se realizó el análisis del componente monoclonal en orina, en el ciclo 11	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo

446	Hospital Virgen del Rocío	02/06/2021	Consentimiento informado	No se realizó la evaluación de la enfermedad en el ciclo 12	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
447	Hospital Virgen del Rocío	02/06/2021	Consentimiento informado	No se realizó el análisis de las cadenas ligeras ligeras kappa y lambda en el ciclo 13	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
448	Hospital Virgen del Rocío	02/06/2021	Consentimiento informado	No se realizó la evaluación de la enfermedad en el ciclo 17	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
449	Hospital Virgen del Rocío	02/06/2021	Criterios de eficacia	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo. En el ciclo 17 y 19 si se realiza la evaluación, encontrándose el paciente en enfermedad estable en el ciclo 17 y en progresión en el 19.	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
450	Hospital Virgen del Rocío	12/08/2021	Criterios de eficacia	No se realizó el análisis del CMO en el C20	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
451	Hospital Virgen del Rocío	12/08/2021	Consentimiento informado	No se realizó el análisis del CMO en el C12	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
452	Hospital Virgen del Rocío	12/08/2021	Consentimiento informado	No se realizó el análisis del CMO en el C14	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
453	Hospital Virgen del Rocío	12/08/2021	Consentimiento informado	No se realizó el análisis del CMO en el C19	Se recuerda al equipo investigador que se deben realizar todas las pruebas pertinentes mencionadas en el protocolo
454	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	21/02/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Al paciente no se le realizan las analíticas de C3D8 y C4D8	Se recuerda al centro que antes de administrar tratamiento hay que confirmar que los valores hematológicos son adecuados. El centro tiene en cuenta que de cara a los próximos ciclos habrá que hacer analíticas para la administración del tratamiento
455	Complejo Hospitalario de Toledo (*)	21/02/2019	Otros: Procedimientos del estudio	No se le valora la coagulación en la etapa de Screening	Se recuerda al centro que debe realizar dicha prueba en los screening de los pacientes tal y como lo indica el protocolo

456	Hospital Universitario Central de Asturias	04/03/2019	Otros: Procedimientos del estudio	Se comprueba que no se realizan las analíticas de los D8 de varios ciclos de tratamiento	Se recuerda al centro los procedimientos del protocolo
457	Hospital Universitario Central de Asturias	16/07/2019	Criterios de selección	El paciente ha firmado una versión incorrecta de consentimiento informado	Se solicita al centro que el paciente firme y reconsienta la versión vigente del Consentimiento Informado versión 3.0 fecha 20/12/2017
458	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	10/02/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza ECG en la visita de screening del paciente	El equipo confirma que cuando se detectó el error se realizó al paciente un ECG posterior al inicio del tratamiento
459	Hospital de Cabueñes	23/04/2019	Otros: Procedimientos del estudio	No recogido el dato de ECOG en la visita de fin de estudio	Se recuerda al equipo la importancia de recoger todos los parámetros solicitados en el protocolo del estudio
460	Hospital de Cabueñes	26/10/2021	Criterios de selección	Inicia tratamiento cumpliendo el criterio de exclusión nº3: recuento de plaquetas $\neq 50 \times 10^9/L$. El recuento de plaquetas en C1D1 es de $55 \times 10^9/L$ y el AMO basal presenta 35% de células	Se solicita al centro que revise esta información y sea confirmada a la mayor brevedad posible. Se genera una Note to file pendiente de ser firmada por el equipo investigador
461	Hospital de Cabueñes	06/05/2020	Criterios de selección	Los datos que disponemos de screening en cuanto a la evaluación de la enfermedad indican que el paciente no tiene enfermedad cuantificable y por tanto, incumpliría criterios de selección	Se solicita al centro que revise esta información y nos confirme si efectivamente el paciente incumple criterios
462	Hospital de Cabueñes	26/10/2021	Criterios de selección	Al paciente no se le realiza FEVI ni ECG durante la visita de screening	El equipo ha documentado en la HC el motivo por el cual no se realiza FEVI
463	Hospital de Cabueñes	26/10/2021	Consentimiento informado	No se realiza el análisis del CMo correspondiente al ciclo 15	Se solicita al equipo investigador que recuerde la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo
464	Hospital de Cabueñes	02/02/2022	Consentimiento informado	El ECG, coagulación y AMo correspondientes a la visita final no se realizaron	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas especificadas en el protocolo
465	Hospital de Cabueñes	02/02/2022	Consentimiento informado	Las cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda no se analizaron durante el ciclo 25	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todas las pruebas y análisis especificados en el protocolo

466	Hospital de Cabueñes	30/01/2023	Consentimiento informado	Está pendiente que el paciente firme la nueva versión de ICF aprobada (versión 7.0)	Se solicita al equipo que facilite dicho consentimiento informado al paciente en la próxima visita que realice al centro
467	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	19/10/2020	Medicamento en investigación	El centro retrasa la administración del tratamiento de este paciente en C11D15 del 25/12/2019 al 02/01/2020	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo y se solicita que documenten en la HC el motivo
468	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	15/06/2021	Consentimiento informado	Las cadenas ligeras libres en suero, kappa y lambda, correspondiente al C18, no se han analizado	Se recuerda al equipo la necesidad de realizar todas las pruebas pertinentes especificadas en el protocolo
469	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	18/06/2020	Medicamento en investigación	Por error se administran el 09/06/2020 2 viales de carfilzomib del ensayo GEM201FIT, lote: 1089173 cad 09/2020. El centro indica que ambos estudios tienen en el sistema abierto carfilzomib de la misma concentración, y por tanto ambos están rotulados con su código de ensayo correspondiente y en una ubicación diferente para evitar este tipo de errores.	El centro explica que ha vuelto a entrenar a enfermería en los procedimientos de ambos ensayos para evitar que el error se repita. Asimismo, se comunica la información tanto a AMGEN como a los coordinadores del estudio para que tengan constancia de la ocurrencia de la misma y para confirmar que no hay ningún problema.
470	Hospital General Universitario Meseguer	20/04/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan la Evaluación de la Enfermedad en el ciclo 23 por error.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
471	Hospital General Universitario Meseguer	20/04/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan la Evaluación de la Enfermedad en el ciclo 30 por error.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
472	Hospital General Universitario Meseguer	20/04/2023	Otros: Procedimientos del estudio	No se realizan la analítica correspondiente a C31D15.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
473	Hospital de Cabueñes	10/05/2023	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que en la visita de fin de tratamiento no se realizó el análisis de la coagulación.	El centro indica que no se solicitó por error. Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las pruebas indicadas en el protocolo del estudio.
474	Hospital de Cabueñes	10/05/2023	Otros: Procedimientos del estudio	Se detecta que en la visita de fin de tratamiento no se realizó el análisis de la coagulación.	El centro indica que no se solicitó por error. Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las pruebas indicadas en el protocolo del estudio.

475	Hospital de León	25/05/2023	Consentimiento informado	Se detecta que los pacientes empiezan con el tratamiento cada 15 días antes de haber confirmado su aceptación con la firma del ICF versión 4, en el que se refleja este cambio en el protocolo.	Se solicita al centro que aclare el motivo. Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo los procedimientos indicados en protocolo
476	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	12/07/2023	Consentimiento informado	Se revisan los ICF versiones 5.0 y 6.0 y se detecta que el paciente no ha indicado en los documentos el nombre del investigador que le ofreció participar en el EECC.	Se solicita al equipo que facilite en la próxima visita de seguimiento al paciente ambos documentos para que puedan ser completados correctamente.
477	Hospital Universitario de Salamanca	05/09/2023	Criterios de selección	No se realiza serología en el procedimiento de screening por lo que no puede confirmarse el criterio de exclusión nº 9.	Se solicita al equipo que revise la información y justifique en la HC del paciente el cumplimiento de criterios a la mayor brevedad posible.
478	Hospital de León	18/10/2023	Consentimiento informado	Se detecta que los pacientes empiezan con el tratamiento cada 15 días antes de haber confirmado su aceptación con la firma del ICF versión 4, en el que se refleja este cambio en el protocolo.	El centro nos confirma que debido a la situación COVID-19, el investigador decide comenzar el tratamiento de 15 días antes de que los pacientes firmen los ICFv4 para reducir el número de visitas al hospital
479	Hospital General Universitario Meseguer	16/11/2023	Consentimiento informado	El documento de ICF v3 firmado por el 536-6 se ha extraviado. No obstante, en la Historia Clínica se refleja la firma de este documento el 06/NOV/2019	Se recuerda al centro la importancia de mantener adecuadamente la documentación del estudio.
480	Hospital General Universitario Meseguer	16/11/2023	Medicamento en investigación	Se detectan varios desvíos de temperatura que no fueron notificados por el Servicio de Farmacia.	Se recuerda al equipo de farmacia la necesidad de que notifiquen estos desvíos en el momento en el que se producen.
481	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	15/11/2023	Consentimiento informado	Pendiente que el paciente detalle en el ICF v 7.0 el año de la firma en la que cumplimentó el documento.	El paciente completa la fecha indicando el año en el que firma el ICF solucionando la incidencia.
482	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	29/11/2023	Medicamento en investigación	Durante los ciclos 16, 17 y 18 el paciente sigue tomando 6 dosis de dexametasona pese a que debería haber tomado solo 4.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
483	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	20/06/2023	Consentimiento informado	El paciente firma el nuevo ICF v 7.0 pero no indica por error la fecha de la firma.	Se solicita al equipo investigador que facilite al paciente el ICF v 7.0 para que pueda indicar en la firma, la fecha en la que aceptó el nuevo ICF y fue completado por su parte .
484	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	11/12/2023	Criterios de eficacia	No se realizan la Evaluación de la Enfermedad en el ciclo 20 por error. El centro realizó la siguiente evaluación el 06/Jul/2021, y el resultado fue el mismo que en el ciclo 19.	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.

485	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	05/12/2023	Consentimiento informado	El paciente sale del estudio antes de reconsentir la versión 7.0 del CI.	Se recuerda al equipo la importancia de firmar las nuevas versiones de CI en la primera visita a la que acuda el paciente. Se completa un Breach form indicando esta información
486	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	10/01/2024	Criterios de eficacia	El centro nos confirma que la evaluación de la enfermedad del ciclo 16 no se realizó debido a que las muestras no llegaron al laboratorio	Se recuerda al equipo que deben seguir las indicaciones del protocolo.
487	Hospital Clínic de Barcelona	29/01/2024	Medicamento en investigación	El centro reduce la dosis de Carfilzomib del paciente a 45mg/m2 en vez de a las dosis estipuladas por protocolo entre los ciclos 7 y 19.	Se recuerda al equipo investigador la necesidad de realizar todos los análisis relacionados con la evaluación de la enfermedad.
488	Hospital Universitari Germans Trias	15/02/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se mide el dato de CM de orina en la visita de screening	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo. Se pide al centro que indiquen el valor más cercano al screening del CM en orina para poder evaluar al paciente.
489	Hospital Universitari Germans Trias	15/02/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de coagulación en la visita final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
490	Hospital Universitari Germans Trias	15/02/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de bioquímica ni de coagulación en la visita final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
491	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	28/02/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de coagulación en la visita final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
492	Hospital Virgen del Rocío	08/04/2024	Criterios de eficacia	No se realiza la evaluación de la enfermedad del ciclo 18	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo. En el ciclo 17 y 19 si se realiza la evaluación, encontrándose el paciente en enfermedad estable en el ciclo 17 y en progresión en el 19.
493	Hospital Virgen del Rocío	08/04/2024	Otros: Procedimiento del estudio	No se realizan las pruebas de coagulación en la visita final del paciente	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
494	Hospital de Segovia	10/04/2024	Criterios de eficacia	Durante la baja maternal de la PI, el centro ha realizado al paciente visita únicamente en el día 1 de ciclo y no han realizado visita ni control analítico en el día 15.	Se detectan estas acciones una vez el paciente sale del estudio. Se comentan con la PI la que confirma que el equipo disponía del training del protocolo del

					estudio para haberlo realizado correctamente.
495	Hospital Clínic de Barcelona	11/04/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de coagulación en la visita final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
496	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	17/04/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se mide el ECOG del paciente en la Visita Final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
497	Hospital General Universitario Meseguer	23/04/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la prueba de coagulación en la Visita Final	Se recuerda al centro que tiene que cumplir con los procedimientos pautados por el protocolo
498	Hospital Universitari Germans Trias	06/05/2024	Otros: Procedimientos del estudio	No se realiza la analítica de coagulación en la visita final.	Se recuerda al centro que se deben seguir las indicaciones del protocolo.
499	Hospital Universitari Germans Trias	06/05/2024	Criterios de selección	En la última visita de monitorización se revisan las cuestiones pendientes y se confirma que el paciente fue refractario al tratamiento con bortezomib, cumpliendo el criterio de exclusión 2	Se recuerda al centro la importancia de revisar los criterios de inclusión y exclusión al reclutar los pacientes, así como la importancia de llevar las cuestiones pendientes al día para poder detectar las desviaciones con mayor rapidez.
500	Hospital Universitario de Madrid Sanchinarro	04/07/2023	Consentimiento informado	Se detecta que el paciente 533-5 no firma el CI v5 ni el C1v6	En el caso del C1v5, cambio entre la versión previa y esta se debe a una aclaración de los fármacos que se pasan a tratamiento quincenal, pero esta información ya fue aclarada y aceptada por el paciente al firmar el CI v4. Por otro lado, no firma el C1v6 debido a que en la siguiente visita del paciente tras la aprobación del consentimiento se confirmó la progresión del paciente y se calendarizó su visita final en el estudio, por lo que no se considero que fuese necesario firmar este documento.
501	Hospital Universitari Germans Trias	05/08/2024	Otros: Pruebas complementarias	No está disponible el ECG del paciente 523-15 realizado en la visita basal.	Se revisa la HC con el personal del centro y se observa que sí se realizó el ECG pero no se encuentra disponible.

502	Hospital de León	21/12/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Se retrasa el inicio C11D1 sin explicación en la Historia Clínica.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo
503	Hospital de León	21/12/2020	Otros: Procedimientos del estudio	Se retrasa el inicio de C8D1 sin explicación en la Historia Clínica.	Se recuerda al equipo la importancia de seguir las indicaciones del protocolo.
504	Hospital de León	03/12/2021	Otros: Procedimientos del estudio	No evaluado el CMs y el CMO correspondiente a los Ciclos 35 y 36.	Se recuerda al equipo investigador que debe realizar todos los procedimientos detallados en el protocolo del estudio.