

Título del ensayo clínico: “Ensayo clínico de fase III, aleatorizado y abierto para comparar el tratamiento con azacitidina más pevonedistat frente a azacitidina en adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico ancianos y/o no candidatos a la quimioterapia estándar de inducción”

Código de protocolo: PEVOLAM

Número de EudraCT: 2019-001323-12

Informe final – 1/06/2026

Fármaco en estudio:	Azacitidina, Pevonedistat
Fase del estudio:	III
Promotor:	Fundación PETHEMA CIF: G-81245706 Representante: Dr. Juan José Lahuerta C/ Santa Balbina, 2, Oficinas 3-4-5 28023 ARAVACA (Madrid) Fax: +34 91 6266232 Correo electrónico: gerencia@fundacionpethema.es

Coordinador del ensayo:	<i>Dr. Dr. Pau Montesinos</i> <i>Dr. Juan José Lahuerta Palacios</i>
--------------------------------	---

Fecha de autorización:	25/04/2019
Finalizado:	27/02/2025

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

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	3
1. ASPECTOS ÉTICOS	5
1.1. COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	5
1.2. REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	5
1.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	5
2. IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR, LOS INVESTIGADORES Y LA INFRAESTRUCTURA ADMINISTRATIVA	5
2.1. DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR	5
2.2. INVESTIGADORES Y CENTROS	5
2.3. IDENTIFICACIÓN DE LA CRO	6
3. INFORME CIENTÍFICO	6
3.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
3.2. OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO.....	8
3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	8
3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	11
3.4. ENMIENDAS RELEVANTES.....	16
3.5. CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO	20
3.6. MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
3.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	28
3.7.1. EFICACIA	29
3.7.2. SEGURIDAD	31
3.8. CONCLUSIONES	33
ANEXO 1: LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES	33
ANEXO 2: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	36
ANEXO 3: DESVIACIONES MAYORES	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
AF	Análisis Final
AI	Análisis Intermedio
Ara-C	Antraciclinas más Citarabina
allo-HSCT	Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas (por sus siglas en inglés)
ALT	Alanina Transaminasa
AST	Aspartato Transaminasa
AZA	Azacitidina
CIR	Incidencia acumulada de recaída (por sus siglas en inglés)
CCR	Remisión Completa Compuesta (por sus siglas en inglés)
CDL	Ubiquitina E3 dependientes de Cullina (por sus siglas en inglés)
CFM	Citometría de flujo multiparamétrica
CEIC	Comités Éticos de Investigación Clínica
CRI	Comité de Revisión Independiente
DLCO	Difusión Pulmonar del Monóxido de Carbono (por sus siglas en inglés)
eCRF	Formulario Electrónico de Informe de Caso (por sus siglas en inglés)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMR	Enfermedad mínima residual
FEV1	Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (por sus siglas en inglés)
HMA	Agentes Hipometilantes
IMWG	International Myeloma Working Group, por sus siglas en inglés
IP	investigador Principal
IR	Índice de Rendimiento
ITT	Intención de tratar
JRI	Junta de Revisión Institucional (JRI)
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LDAC	Ara-C subcutánea en dosis bajas (por sus siglas en inglés)

LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crónica
LSN	Límite Superior del rango Normal
MFC	Citometría de Flujo Multiparamétrica (por sus siglas en inglés)
MO	Médula ósea
MRDneg	Enfermedad Residual Medible negativa (por sus siglas en inglés)
NAE	Enzima Activadora de NEDD8
NEDD8	NEURAL PRECURSOR CELL EXPRESSED DEVELOPMENTALLY DOWN-REGULATED PROTEIN 8
NMP	Neoplasia Mieloproliferativa
ORR	Tasa global de respuesta (por sus siglas en inglés)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD	Progresión de la Enfermedad (por sus siglas en inglés)
PEVO	Pevonedistat
PEVO+AZA	Pevonedistat en combinación con azacitidina
PRO	Resultados Informados por los Pacientes (por sus siglas en inglés)
QTc	Intervalo QT corregido por la frecuencia (por sus siglas en inglés)
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Remisión completa
RCi	Remisión Completa con recuento sanguíneo incompleto
RCp	Remisión completa con recuperación hematológica parcial
SLE	Supervivencia libre de eventos
SMD	Síndrome Mielodisplásico
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
TRG	Tasa de Respuesta Global
TRI	Tecnología de Respuesta Interactiva
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana adquirida

1. Aspectos éticos

1.1. Comités éticos de investigación clínica

El estudio fue 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 Universitario y Politécnico la Fe de Valencia como CEIC de referencia para el dictamen único de aprobación.

1.2. Realización del ensayo clínico

El ensayo clínico se realizó de acuerdo con la legislación vigente, esto es, con el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre 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

Investigador coordinador:

Nombre: Dr. Pau Montesinos
Dirección: Hospital Universitario y Politecnico La Fe
Avda. Fernando Abril Martorell, 106
46026 (Valencia)
Teléfono: +34 96 1244925

Investigadores y centros participantes en el estudio:

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

2.3. Identificación de la CRO

Nombre: DYNAMIC Solutions S.L
Dirección: C/ Azcona 31, 28028 Madrid (España)
Teléfono: +34 91 726 66 74

3. Informe científico

Este ensayo clínico es un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado y abierto que fue diseñado para comparar el tratamiento con azacitidina más pevonedistat frente a azacitidina en adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico ancianos y/o no candidatos a la quimioterapia estándar de inducción

3.1. Justificación del estudio

En el momento de la realización del presente ensayo, el enfoque estándar para los pacientes de edad avanzada (de 60 a 70 años o más) con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico incluía las siguientes opciones: 1) quimioterapia intensiva basada en antraciclinas más citarabina (Ara-C), un régimen similar al utilizado en pacientes más jóvenes, aunque a menudo con esquemas de tratamiento menos intensivos; 2) Ara-C subcutánea en dosis bajas (LDAC); 3) agentes hipometilantes (HMA); y 4) cuidados de apoyo con transfusiones y otras medidas como el tratamiento de complicaciones infecciosas o el control de la leucocitosis mediante agentes quimioterapéuticos en dosis bajas, como la hidroxiurea. Sea cual fuere la opción terapéutica seleccionada, el pronóstico de la enfermedad en pacientes de edad avanzada era muy desfavorable, sin avances significativos en las últimas décadas; la supervivencia global (SG) a 1, 2 y 5 años comunicada era del 30-40 %, 15-25 % y menos del 10-15 %, respectivamente. Por lo tanto, se aceptaba generalmente que el tratamiento de estos pacientes merecía más

investigación y que, cuando estuviese disponible, se debería ofrecer un ensayo clínico como terapia de primera línea.

Cabe señalar que la LMA es una enfermedad heterogénea en la que numerosas vías moleculares pueden estar alteradas, y que, además, en la evolución natural de la enfermedad, diversas células leucémicas pueden evolucionar clonalmente, desde la presentación inicial hasta la resistencia o la recaída tras cualquier tipo de tratamiento. Por este motivo, los enfoques curativos se basaron hasta ese momento en regímenes altamente erradicativos, utilizando altas dosis de quimioterapia (regímenes de inducción, consolidación y acondicionamiento para el trasplante). Sin embargo, estas terapias eran curativas solo en aproximadamente el 40 % de los pacientes más jóvenes y tenían menos éxito en pacientes de edad avanzada, que de hecho representan aproximadamente dos tercios de los casos de LMA y son una población muy difícil de tratar. La baja tasa de remisiones completas (RC) y la alta tasa de muertes y recaídas en los pacientes de edad avanzada exigían el desarrollo de nuevos regímenes que superasen todos estos escollos terapéuticos. De hecho, aparte del bajo porcentaje de RC obtenidas en pacientes de edad avanzada (independientemente de la elección del tratamiento de primera línea), parecía claro que, incluso tras alcanzar la primera RC, las células leucémicas contaban con numerosos mecanismos de adaptación responsables de la recaída o la progresión, por lo que era conveniente explorar estrategias que utilizaran diferentes combinaciones o mecanismos de acción de forma secuencial.

El pevonedistat (TAK-924/MLN4924) es un inhibidor molecular del enzima activador NEDD8 (NEURAL PRECURSOR CELL EXPRESSED DEVELOPMENTALLY DOWN-REGULATED PROTEIN 8), que se desarrolló para el tratamiento de neoplasias malignas. La enzima activadora de NEDD8 (NAE) es una enzima activadora E1 y un componente esencial de la vía de conjugación de NEDD8. Esta vía de señalización controla la actividad de un subconjunto de ligasas de ubiquitina E3, que son complejos multiprotéicos que transfieren moléculas de ubiquitina a sustratos proteicos que posteriormente son dirigidos al proteasoma para su degradación. Las ligasas de ubiquitina E3 dependientes de cullina (CDL) requieren la conjugación con NEDD8 para activarse. Las CDL controlan la ubiquitinación y consiguiente degradación proteómica de proteínas con funciones importantes en la progresión del ciclo celular y la transducción de señales, procesos celulares que son fundamentales para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales. Los inhibidores de la actividad de la NAE pueden tener valor terapéutico en el tratamiento de diversos tipos de cáncer al interrumpir la degradación proteómica de una variedad de proteínas reguladoras críticas. La experiencia no clínica y clínica preliminar en la LMA con pevonedistat en monoterapia o en combinación respaldaba una evaluación más

exhaustiva. Los resultados demostraban que 20 mg/m² de pevonedistat más azacitidina se toleraba bien en general y mostraba signos de actividad clínica. Además, esta combinación demostró efectos antiproliferativos sinérgicos o aditivos sobre la viabilidad de las líneas celulares de LMA tratadas in vitro.

Por todo lo anterior se propuso este ensayo de fase III, multicéntrico y abierto que tenía como objetivo comparar el pevonedistat (PEVO) en combinación con azacitidina (AZA) [PEVO+AZA] frente a la azacitidina en monoterapia [AZA], la cual podía considerarse el tratamiento estándar para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no aptos para quimioterapia intensiva (y, por lo tanto, no aptos para un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas [allo-HSCT]). En el momento de diseñar este ensayo, existía una amplia base de información que demostraba que el nuevo mecanismo de acción de PEVO podría permitir obtener mejores resultados en combinación con AZA en comparación con AZA sola en la LMA en pacientes no aptos.

3.2. Objetivos del ensayo clínico

3.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal era:

- Evaluar si el tratamiento con PEVO+AZA mejoraba la SG en comparación con la AZA en monoterapia al tratar pacientes sin tratamiento previo con LMA que no eran candidatos a la quimioterapia de inducción estándar.

3.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios eran:

- Evaluar si el tratamiento con PEVO+AZA mejoraba la supervivencia libre de eventos (SLE) en comparación con el tratamiento con AZA en monoterapia. La SLE se definió como el tiempo (en meses) transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la recaída tras una RC o una RCi, el fracaso del tratamiento (no consecución de la RC/RCi) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero.
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la proporción de sujetos que alcanzaban la remisión completa compuesta (CCR) en comparación con AZA en monoterapia. La CCR se definió como RC+RCi (remisión completa con recuento sanguíneo incompleto).

Otros objetivos secundarios adicionales eran:

- Determinar si el tratamiento con PEVO + AZA retrasaba el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (PD), la recaída tras una RC o una RCi, o la muerte, en comparación con el tratamiento con AZA en monoterapia
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la proporción de sujetos que alcanzaban una CCR tras 2, 4 y 6 ciclos de tratamiento en comparación con AZA en monoterapia.
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la tasa de RC, RCi, RCp (remisión completa con recuperación hematológica parcial) y la respuesta global en comparación con AZA en monoterapia. La tasa de respuesta global (TRG) se definió como RC + RCi + RP
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la tasa de RC, RCi y TRG a los 2, 4 y 6 ciclos de tratamiento en comparación con AZA en monoterapia
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la duración de la respuesta en comparación con AZA en monoterapia
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba el tiempo hasta el evento (RC, RCi, RP, PD) en comparación con AZA en monoterapia
- Evaluar si el tratamiento con PEVO + AZA mejoraba la SLE en comparación con el tratamiento con AZA en monoterapia
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la supervivencia libre de recaída (SLR) en comparación con AZA en monoterapia
- Evaluar si PEVO+AZA mejoraba la incidencia acumulada de recaída (CIR, por sus siglas en inglés) en comparación con AZA en monoterapia.
- Comparar la tasa de respuesta global (TRG o ORR por sus siglas en inglés), la SLE y la SG en pacientes que presentaban mutaciones en TP53 y deleciones en 17p y/o que se hubiesen determinado como grupo de riesgo citogenético adverso al inicio del estudio, en todos los grupos de tratamiento
- Determinar si PEVO+AZA aumentaba la frecuencia del estado de enfermedad residual medible negativa (MRD neg, por sus siglas en inglés) en pacientes que alcanzan la RC o

la RC con recuento sanguíneo incompleto (RCi) en comparación con AZA en monoterapia

- Evaluar la calidad de la RC mediante la determinación de los porcentajes de MRD mínima en la médula ósea (MO) utilizando citometría de flujo multiparamétrica (MFC, por sus siglas en inglés)
- Evaluar si el tratamiento con PEVO+AZA aumentaba las tasas de supervivencia a los 30 y 60 días en comparación con la AZA en monoterapia
- Determinar si PEVO+AZA mantenía el estado de salud general, la calidad de vida y las puntuaciones en el dominio de la fatiga, según las mediciones del instrumento PRO EORTC QLQ-C30, en comparación con la AZA en monoterapia
- Recopilar datos de concentración plasmática en función del tiempo para PEVO, con el fin de contribuir a futuros análisis farmacocinéticos poblacionales y de relación exposición-respuesta
- Evaluar la seguridad y la toxicidad de los regímenes de PEVO+AZA frente a los de AZA
- Evaluar la toxicidad hematológica y no hematológica global de los regímenes de PEVO+AZA frente a los de AZA
- Evaluar el impacto del tratamiento en el uso de recursos médicos durante la fase de tratamiento (es decir, antibióticos, transfusiones, tasas y duración de la hospitalización)
- Determinar si PEVO+AZA mejoraba la tasa de independencia transfusional en comparación con AZA en monoterapia. La independencia transfusional de glóbulos rojos y plaquetas requería que el paciente no recibiese transfusiones de glóbulos rojos ni de plaquetas durante un periodo de al menos 8 semanas
- Determinar si PEVO+AZA aumentaba la duración de la independencia de transfusiones de glóbulos rojos, de plaquetas o de ambos, en comparación con AZA en monoterapia
- Determinar si PEVO+AZA no aumentaba el número de ingresos hospitalarios relacionados con la LMA en comparación con AZA en monoterapia

Objetivos secundarios exploratorios:

-Evaluación del clon tumoral que emergía en el momento de la recaída o progresión de la enfermedad desde el punto de vista fenotípico y molecular, y establecer una comparación con el clon tumoral caracterizado en el momento de la inclusión en la primera parte del ensayo

-Evaluar si el tratamiento con PEVO+AZA mejoraba la SLE en comparación con el

tratamiento con AZA en monoterapia. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha en que se producía cualquiera de los siguientes eventos: no alcanzar la RC o la RCi a los 6 meses del inicio del tratamiento, recaída tras una RC/RCi o muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero

- Para evaluar los biomarcadores predictivos de la actividad del PEVO, se analizaron la profundidad y la duración de la respuesta. Los análisis pudieron incluir:

- o Comparación de la tasa de ausencia de MRD entre los grupos de tratamiento
- o Exploración de la relación entre las mutaciones somáticas y las anomalías citogenéticas al inicio del estudio con la SLE, la SG y otros criterios de valoración clínicos de interés, en todos los grupos de tratamiento.
- o Identificación de una firma genética predictiva de la respuesta a PEVO.
- o Exploración de la relación entre los biomarcadores y la MRD en subpoblaciones: por ejemplo, subgrupos de LMA secundaria, CBF, FLT3-ITD, NPM1, P53 e IDH1/IDH2 con la SLE, la SG y otros criterios de valoración clínicos de interés, en todos los grupos de tratamiento.
- o Exploración del posible mecanismo de sinergia de PEVO+AZA mediante la caracterización de los perfiles epigenéticos y de expresión proteica antes y después del tratamiento en ambos grupos de tratamiento.

- Evaluación del uso de los servicios sanitarios y cálculo de los valores de utilidad mediante el instrumento de resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) basado en preferencias EQ-5D-5L en todos los grupos de tratamiento.

-Evaluación en todos los grupos de tratamiento del tiempo transcurrido hasta la mejora del funcionamiento y los síntomas, medidos mediante el instrumento PRO EORTC QLQ-C30, incluyendo las siguientes puntuaciones del EORTC QLQ-C30: fatiga, funcionamiento físico, funcionamiento en los roles y disnea, y utilizando los apartados complementarios del banco de apartados de la EORTC: fatiga, dificultad para respirar y funcionamiento físico.

3.3. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
- Diagnóstico morfológico de LMA (criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2008)

- El paciente debía tener un índice de rendimiento (IR) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 3 (ECOG 0-2 para pacientes de 75 años o más)
- LMA de nuevo diagnóstico
- El paciente fue considerado no apto para el tratamiento con un régimen de inducción estándar con Ara-C y antraciclinas debido a su edad o a comorbilidades definidas por uno de los siguientes criterios:
 - Edad \geq 75 años.
 - O edad \geq 18 a 74 años con al menos uno de los siguientes criterios:
 - o Índice de rendimiento ECOG de 2 o 3;
 - o Antecedentes cardíacos de insuficiencia cardíaca que requería tratamiento o fracción de eyección \leq 50 % o angina crónica estable;
 - o Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) \leq 65% o volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) \leq 65 % o antecedentes significativos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
 - o TFG \geq 30 ml/min a $<$ 50 ml/min o niveles de creatinina entre el límite superior del rango normal (LSN) y 2,5 mg/dl (\leq 250 μ mol/l)
 - o Insuficiencia hepática con bilirrubina total $>$ 1,5 a \leq 3 veces el LSN o con Alanina Transaminasa (ALT) y/o Aspartato Transaminasa (AST) $>$ 3,0 a \leq 5 veces el LSN
 - o Enfermedad neoplásica previa inactiva o controlada
 - o Cualquier otra comorbilidad o afección del paciente que el médico considerase incompatible con la quimioterapia intensiva debería ser revisada, documentada y aprobada por el promotor antes de la inclusión en el estudio.
- Valores de laboratorio clínico que se encontrasen dentro de los siguientes parámetros:
 - o Bilirrubina total \leq 1,5 \times LSN, salvo en pacientes con síndrome de Gilbert, o \leq 3 \times LSN si la elevación se atribuía a una leucemia subyacente. Los pacientes con síndrome de Gilbert pudieron ser incluidos en el estudio con una bilirrubina directa \leq 3 \times LSN. Se permitió la bilirrubina indirecta elevada debida a hemólisis postransfusional.
 - o ALT y AST \leq 3,0 \times LSN o \leq 5 \times LSN si la elevación se atribuía a una

- leucemia subyacente.
- o Función renal adecuada, demostrada por un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault).
 - o Albúmina $> 2,7$ g/dl (se pudo administrar un suplemento intravenoso de albúmina para alcanzar $> 2,7$ g/dl antes de la aleatorización).
- El paciente presentaba un recuento de glóbulos blancos $< 25 \times 10^9/l$. Se pudo incluir a los pacientes que fueron sometidos a una reducción de la carga tumoral mediante leucoaféresis o hidroxiurea, siempre que cumpliesen los criterios de inclusión antes de iniciar el tratamiento.
 - Las participantes debían estar en la posmenopausia desde al menos un año antes de la selección (véase el Apéndice 12 del protocolo para la definición) o haber sido esterilizadas quirúrgicamente de forma permanente (oforectomía bilateral, salpingectomía bilateral o histerectomía) o, en el caso de las mujeres en edad fértil, debían comprometerse a utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia y un método anticonceptivo adicional eficaz (de barrera), al mismo tiempo, desde el momento de la firma del consentimiento informado hasta 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio (no debían utilizarse conjuntamente preservativos femeninos y masculinos), o aceptar practicar la abstinencia total, cuando esto se ajustaba al estilo de vida preferido y habitual de la participante. (La abstinencia periódica [por ejemplo, métodos del calendario, de ovulación, sintotérmico, postovulatorio], la interrupción del coito, el uso exclusivo de espermicidas y la amenorrea lactacional no se consideraron métodos anticonceptivos aceptables). Las participantes en edad fértil debían dar negativo en la prueba de embarazo realizada y no debían estar en periodo de lactancia ni amamantando.
 - Los participantes varones, incluso si habían sido esterilizados quirúrgicamente (es decir, tras una vasectomía), que fuesen sexualmente activos, debían comprometerse, desde el día 1 del estudio hasta al menos 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio, a utilizar métodos anticonceptivos de barrera eficaces durante todo el periodo de tratamiento del estudio y hasta 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio (no debían utilizarse preservativos masculinos y femeninos a la vez), o comprometerse a practicar la abstinencia total, cuando ésta se ajustase al estilo de vida preferido y habitual del sujeto. La abstinencia periódica (por ejemplo, métodos del calendario, de ovulación, sintotérmicos o postovulatorios para la pareja femenina), el coito interrumpido, el uso exclusivo de espermicidas y la amenorrea lactacional no se

consideraron métodos anticonceptivos aceptables.

- El participante debía firmar y fechar voluntariamente un consentimiento informado, aprobado por un CEI o una Junta de Revisión Institucional (JRI), antes de que se iniciasen los procedimientos de selección o los procedimientos específicos del estudio, en el entendimiento de que el paciente podía retirar su consentimiento en cualquier momento sin que ello afectase a la atención médica futura.

Criterios de exclusión:

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

- Tratamiento previo para el síndrome mielodisplásico (SMD), la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) o la neoplasia mieloproliferativa (NMP), con quimioterapia u otros agentes antineoplásicos, incluidos los agentes hipofosfatídicos (hasta 2 ciclos de estos agentes), como la decitabina o la AZA. Se permitía el tratamiento previo con hidroxiurea y con lenalidomida o ruxolitinib, salvo que la lenalidomida no se pudiese administrar en las 8 semanas previas a la primera dosis del fármaco del estudio.
- El sujeto tenía antecedentes de NMP con translocación BCR-ABL1 y LMA con translocación BCR-ABL1.
- Diagnóstico genético de leucemia promielocítica aguda o haber recibido tratamiento previo para el mieloma múltiple asintomático.
- Apto para recibir quimioterapia intensiva y/o un trasplante alogénico de células madre.
 - o El motivo por el que un paciente no era apto para recibir quimioterapia intensiva y/o un trasplante alogénico de células madre se describió en la sección de criterios de inclusión
 - o El motivo por el que un paciente no era apto para la quimioterapia intensiva debía documentarse en el formulario electrónico de informe de caso (eCRF, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con evidencia clínica o antecedentes de afectación del sistema nervioso central por LMA.
- Pacientes diagnosticados o tratados por otra neoplasia maligna en el año anterior a la aleatorización, o diagnosticados previamente de otra neoplasia maligna, y que presentasen cualquier evidencia de enfermedad residual que pudiera comprometer la administración de AZA o AZA+PEVO.
- Factores psicológicos, sociales o geográficos que, de otro modo, impidiesen al paciente

dar su consentimiento informado, seguir el protocolo o que pudieran dificultar el cumplimiento del tratamiento del estudio y el seguimiento.

- El sujeto tenía un recuento de glóbulos blancos $> 25 \times 10^9/l$.
- Contraindicaciones para PEVO o AZA.
- Hipersensibilidad conocida al pevonedistat o a sus excipientes.
- Mujeres que tuviesen la intención de donar óvulos durante el transcurso de este estudio o en los 4 meses posteriores a la recepción de su última dosis del fármaco o fármacos del estudio.
- Mujeres que estuviesen en periodo de lactancia o que dieron positivo en una prueba de embarazo en suero durante el periodo de selección, o en una prueba de embarazo en orina el día 1, antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
- Varones que tuvieran la intención de donar esperma o tener un hijo durante el transcurso de este estudio o durante los 4 meses posteriores a la recepción de su última dosis del fármaco o fármacos del estudio.
- Se supiese que el sujeto era seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH, habiéndose realizado la prueba del VIH, aunque no se requisiesen los resultados para la evaluación de la elegibilidad o la aleatorización del paciente). Se consideraron elegibles los pacientes con VIH conocido que cumplieran los siguientes criterios:
 - o Recuento de CD4 > 350 células/mm³
 - o Carga viral indetectable
 - o Tratamiento continuado con regímenes terapéuticos modernos que utilizaran fármacos que no interactúan con el CYP
 - o Sin antecedentes de infecciones oportunistas definitorias del sida
- Se sabía que el sujeto era portador de la infección por hepatitis B o C, salvo aquellos con una carga viral indetectable en los últimos 3 meses (se realizaron pruebas de detección de hepatitis B o C, pero no se exigieron los resultados para la evaluación de la elegibilidad).
- Cirrosis hepática conocida o insuficiencia hepática grave preexistente.
- Se excluyó a los pacientes que presentaron lo siguiente: enfermedad intercurrente no controlada, incluyendo, entre otras, enfermedad cardiopulmonar conocida definida como angina inestable, arritmia clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV de la New York Heart Association; véase el apéndice 7 del protocolo), y/o infarto de miocardio con elevación del segmento ST en los 6 meses anteriores a la primera dosis, o hipertensión pulmonar sintomática grave que requiriese

tratamiento farmacológico, arritmias ventriculares graves no controladas o evidencia electrocardiográfica de isquemia aguda o anomalías activas del sistema de conducción.

- Pacientes con coagulopatía o trastorno hemorrágico no controlado.
- Hipertensión arterial que no se puede controlar con los tratamientos habituales.
- Intervalo QT corregido por la frecuencia (QTc) prolongado ≥ 500 ms, calculado según las directrices del centro.
- Dado que la infección es una característica habitual de la LMA, se permitió la inclusión de pacientes con infección activa siempre que la infección estuviese claramente controlada (es decir, que no hubiese signos de respuesta inflamatoria sistémica grave que, en opinión del investigador, pudiese provocar inestabilidad clínica en el paciente; que el paciente se encontrase hemodinámicamente estable y mantuviera una temperatura corporal inferior a 38 °C durante las 48-72 horas previas a la aleatorización; y que no requiriera oxigenoterapia). Los pacientes con infección no controlada no pudieron participar hasta que la infección se hubo tratado y controlado, tal y como se definió anteriormente.
- Pacientes que hubiesen recibido un fármaco en investigación (para cualquier indicación) en las últimas 5 vidas medias del fármaco y hasta que la toxicidad derivada de este se hubiese resuelto a grado 1 o inferior; si se desconocía la vida media del fármaco, los pacientes debían esperar 4 semanas antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.
- Terapia antineoplásica sistémica para afecciones malignas distintas de las neoplasias mieloides en los 14 días previos a la primera dosis de cualquier fármaco del estudio

3.4. Enmiendas relevantes

Enmienda n. 1 del 15 de junio de 2019

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la Enmienda Relevante Nº 1 con objeto de modificar y actualizar el protocolo para ajustarlo a los estudios científicos más recientes del momento. En concreto, se modificaron los criterios de inclusión, la SG prevista para los grupos de azacitidina y azacitidina más pevonedistat, y se le dio más relevancia al criterio de valoración de la SLE. Asimismo, se actualizaron los datos de seguridad de acuerdo con la nueva versión del folleto del investigador de pevonedistat (edición 11, con fecha del 11 de abril de 2019). Por último, se realizaron algunos cambios menores para corregir diversos errores. Todos estos cambios se recogieron en la segunda versión del protocolo, con fecha del 15 de junio de 2019.

Enmienda n. 2 del 05 de septiembre de 2019

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la Enmienda Relevante Nº 2 con objeto de ampliar el número de centros participantes en el estudio. En concreto, se añadieron los siguientes centros con sus correspondientes investigadores principales (IPs):

- Hospital Universitario Infanta Sofía, con la Dra. Alicia Roldán Pérez como IP
 - Hospital Universitario Madrid Norte Sanchinarro, con el Dr. Alfons Serrano Maestro como IP
 - Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, con el Dr. José Antonio Pérez Simón como IP
 - Hospital Universitario Virgen de las Nieves, con la Dra. Lucía Moratalla López como IP
 - Hospital Universitario Puerta del Mar, con la Dra. Inmaculada Marchante Cepillo como IP
 - Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, con la Dra. María Solé Rodríguez como IP
 - Hospital General Universitario Morales Meseguer, con la Dra. M^a Luz Amigo Lozano como IP
 - Hospital General Nuestra Señora del Prado, con el Dr. Fernando Solano Ramos como IP
 - Hospital Universitario Miguel Servet, con la Dra. Lissette Costilla Barriga como IP
 - Hospital Universitario Central de Asturias, con la Dra. Teresa Bernal del Castillo como IP
 - Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, con el Dra. María Pereiro Sánchez como IP
- Además, la Dra. Rosa Coll Jordà es sustituida por la Dra. Johana Díaz Santa como IP del Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

Enmienda n.3 del 2 de marzo de 2020

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la Enmienda Relevante Nº 2 con objeto de modificar el protocolo y actualizar los centros participantes en el estudio.

Cambios en el Protocolo del estudio

El protocolo se modificó a raíz de la evaluación de la eficacia y la seguridad de los primeros pacientes, realizada durante la primera reunión del CEI, en la cual se constató que los pacientes presentaban leucocitosis y diversas infecciones. Por este motivo, se decidió modificar el protocolo en lo relativo a los criterios de selección y la profilaxis antibiótica. Teniendo en cuenta estos cambios, se generó una nueva versión de protocolo, versión 3, de fecha 2 de marzo de 2020.

Asimismo, se modificaron los IPs de los siguientes centros:

- Hospital Universitario Madrid Sanchinarro: el Dr. Alfons Serrano Maestro es sustituido por la Dra. Sara Redondo Velao

- Hospital Universitario Miguel Servet: la Dra. Lissette Costilla Barriga es sustituida por la Dra. Anuzka Aulés Leonardo

-Hospital General Nuestra Señora del Prado: el Dr. Fernando Solano Ramos es sustituido por la Dra. Ana Lerma Verdejo

Enmienda n. 4 del 16 de junio de 2020

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante Nº 4 con objeto de modificar la entidad responsable de certificar los medicamentos en fase de investigación terminados. En concreto, Farmavenix fue sustituido por los Laboratorios Sanitatis en cuanto a las actividades de envasado y etiquetado, y por Distefar en cuanto a la distribución de los medicamentos. Estos cambios se reflejaron en los Anexos 1A y 1C, en la autorización de fabricación expedida por los Laboratorios Sanitatis, en el certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) de Distefar, y en el manual del investigador principal. El protocolo no se modificó a raíz de esta enmienda.

Enmienda n. 5 del 15 de septiembre de 2020

El promotor del estudio añadió lo siguientes centros clínicos como participantes del estudio: Hospital de Castellón, Hospital San Jorge, Hospital de Segovia, Hospital de Guadalajara, Hospital de Elche, Hospital de Badajoz, Hospital Barbastro, Hospital Son Llatzer, Hospital del Mar, Hospital Virgen de Valme, Hospital Virgen de la Salud, Hospital de Ávila y Hospital Quirón Salud Málaga.

Estos cambios no resultaron en una modificación del protocolo.

Enmienda n. 6 del 18 de mayo de 2021

El promotor del estudio añadió Hospital San Agustín, Hospital José Molina Orosa y Hospital Vithas Xanit internacional como centros participantes del estudio.

Estos cambios no resultaron en una modificación del protocolo.

Enmienda n. 7 del 20 de enero de 2022

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la Enmienda Relevante Nº 7 con objeto de modificar el protocolo y la hoja de información al paciente y consentimiento informado, así como el manual del IP. Asimismo, se actualizaron los IPs de los centros participantes en el estudio.

Cambios en el Protocolo del estudio

El promotor del estudio, después de evaluar los datos de eficacia y seguridad correspondientes a las dos cohortes, decidió pausar el reclutamiento de nuevos pacientes a la par que modificaba el protocolo del estudio. Las principales razones fueron que la frecuencia de acontecimientos adversos graves (AAGs), la SG y la SLP eran similares entre ambos grupos de tratamiento. Por todo ello, junto con datos de otros ensayos clínicos con pevonedistat, se consideró que los pacientes no obtenían ningún beneficio clínico con el tratamiento. Se modificó el protocolo para reducir el periodo de seguimiento de dos años a un año, se omitieron las visitas del día 3 y del día 5 para los pacientes del grupo B y se cambió la recogida y evaluación de la respuesta de ambos regímenes tras el ciclo 6, realizándose cada 6 ciclos para ambos grupos de tratamiento. Todos estos cambios quedaron reflejados en la cuarta versión del protocolo, con fecha del 20 de enero de 2022 y en el manual del IP.

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

Se modificó la hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio para explicarle a los pacientes los resultados y conclusiones del análisis citado en el párrafo anterior. Se les permitió a los pacientes reafirmar su decisión de permanecer o no en el ensayo clínico. Estos cambios se reflejaron en la segunda versión de la hoja de información al paciente, con fecha 20 de enero del 2022.

Actualización de los investigadores participantes

Mediante la presente enmienda se notificó el cambio de IP de los siguientes centros:

- Hospital San Jorge, cuyo Investigador Principal pasa a ser la Dra. Lissette del Pilar Costilla Barriga
- Hospital del Mar, cuyo Investigador Principal pasa a ser el Dr. Sergio Felipe Pinzón Mariño.

Enmienda n. 8 del 25 de agosto de 2022

El promotor del estudio llevó a cabo la elaboración de la presente Enmienda Relevante con objeto de modificar el Protocolo del Estudio y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado. En concreto, se incluyó un formulario de prórroga para los pacientes en tratamiento con PEVO+AZA que presentasen beneficios clínicos, pese a que el seguimiento finalizó el 7 de octubre de 2022. Estos cambios quedaron recogidos en la quinta versión del

protocolo, con fecha de 25 de agosto de 2022 y en la tercera versión de la hoja de información al paciente y consentimiento informado, con la misma fecha.

3.5. Características del ensayo

Los participantes fueron asignados **aleatoriamente en una proporción de 1:1** a uno de los dos grupos de tratamiento. Los ciclos del tratamiento para ambos grupos eran de 28 días.

- **Grupo A: PEVO** 20 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 3 y 5, **más AZA** 75 mg/m² por vía subcutánea, administrada según un esquema de 5 días de tratamiento/2 de descanso [fin de semana]/2 de tratamiento (o 7 de tratamiento) en ciclos de 28 días (se podía administrar AZA por vía intravenosa a cualquier paciente que no tolerase las reacciones locales). En circunstancias excepcionales, el AZA se pudo administrar en otros esquemas para permitir la administración sin interrupción durante el fin de semana (es decir, 4 días de tratamiento/2 de descanso [fin de semana]/3 días de tratamiento, o similar).

Si por cualquier motivo no se pudo administrar PEVO los días 1, 3 y 5, el programa se modificó para que las tres dosis de PEVO coincidiesen con el periodo de administración de AZA (es decir, de 7 a 9 días). No se permitía la administración de PEVO en 2 días consecutivos.

- **Grupo B: AZA** 75 mg/m² por vía subcutánea, siguiendo un esquema de 5 días de tratamiento, 2 de descanso [fin de semana] y 2 de tratamiento (o 7 de tratamiento) en un ciclo de 28 días (se pudo administrar AZA por vía intravenosa a los pacientes que no toleraron bien las reacciones locales).

En circunstancias excepcionales, la AZA se administró siguiendo otros esquemas para permitir la administración sin interrupciones durante el fin de semana (por ejemplo, 4 días de tratamiento/2 días de descanso [fin de semana]/3 días de tratamiento, o similares).

Se recomendó la hidroxiurea para controlar la leucocitosis (WBC >10 000/μl) durante el periodo de selección, así como durante los dos primeros ciclos de tratamiento. Se pudieron considerar otras situaciones relacionadas con el uso de hidroxiurea tras consultarlo con el coordinador del ensayo.

En total, se planeó aleatorizar a 466 sujetos para cumplir los objetivos científicos y normativos del estudio, siempre teniendo en cuenta que no se incluyese un número excesivo de sujetos y de acuerdo con consideraciones éticas.

Proceso de selección

En la visita de selección, los participantes que firmaron un consentimiento informado por escrito (firmado y fechado) recibieron un número de participante único a través del sistema de tecnología de respuesta interactiva (TRI) antes de someterse a cualquier procedimiento específico del estudio. El investigador evaluó si el sujeto cumplía todos los criterios de elegibilidad especificados durante el periodo comprendido entre la visita de selección y la administración de la dosis del día 1 del ciclo 1, y registró los resultados de esta evaluación y los detalles del proceso de consentimiento informado en la historia clínica del sujeto.

Los sujetos elegibles dispusieron de un máximo de 21 días para completar los procedimientos de selección. Una vez completados los procedimientos de selección y confirmada la elegibilidad, los sujetos fueron aleatorizados. Tras la aleatorización, los sujetos dispusieron de un máximo de 5 días para iniciar el día 1 del primer ciclo. Sin embargo, este plazo no podía exceder el periodo de selección asignado de 21 días.

A los sujetos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad durante el periodo de selección no se les permitió volver a someterse a la selección, a menos que lo aprobase el coordinador del ensayo.

Periodo de tratamiento

Aquellos participantes que cumplieran todos los criterios de inclusión fueron asignados mediante IRT a un grupo de tratamiento. Todos los sujetos comenzaron a recibir los fármacos del estudio (producto en investigación y tratamiento de referencia) el día 1 del primer ciclo.

Los participantes continuaron con el tratamiento del estudio hasta que se documentó la progresión de la enfermedad según la evaluación del investigador, se produjo una toxicidad inaceptable, retiraron su consentimiento o se dieron otras circunstancias recogidas en el protocolo por las cuales debía interrumpirse el tratamiento (sección 6.3.2 del protocolo). La AZA y el PEVO se administraron en el entorno hospitalario o clínico, de acuerdo con las normativas locales.

Las evaluaciones basales de laboratorio se obtuvieron el primer día del ciclo 1, antes de la primera dosis del tratamiento del estudio. Las medidas de PROs se completaron antes de la realización de todas las otras evaluaciones y antes de iniciar el tratamiento. Todos los sujetos debían acudir a una visita final 30 días después del final del tratamiento, a menos que el sujeto hubiesen retirado su consentimiento para participar en el estudio.

La evaluación de la enfermedad se realizó según los criterios del grupo del trabajo de mieloma internacional (IMWG, por sus siglas en inglés) al final del ciclo 2 (\pm 3 días), del ciclo 4 (\pm 3 días), del ciclo 6 (\pm 3 días) y, a partir de ese momento, cada 6 ciclos. La evaluación de la enfermedad

se realizó hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o el participante retiró su consentimiento. Además de ser revisada por el investigador y los hematólogos locales, toda la información pertinente para la evaluación de la enfermedad fue revisada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Se recogieron muestras de sangre y de MO para el análisis de biomarcadores y los objetivos exploratorios en momentos específicos a lo largo del estudio.

Seguimiento tras el tratamiento

Se recopiló para cada paciente información sobre la supervivencia y el seguimiento tras el tratamiento (es decir, la fecha y la causa del fallecimiento, la evaluación de la enfermedad — incluidas las recaídas o la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con AZA o AZA+PEVO— todas las terapias oncológicas posteriores al tratamiento, incluidos el trasplante de células madre, los regímenes, las fechas de inicio y finalización, y la respuesta a nuevos tratamientos contra la LMA, mediante llamadas telefónicas y/o visitas clínicas cada 3 meses tras la última visita del estudio y durante un periodo de 1 año. Se recabó el estado de supervivencia de cualquier paciente perdido durante el seguimiento utilizando registros públicos de defunciones.

Fase de extensión

A partir del 7 de octubre de 2022, los pacientes del grupo PEVO+AZA que presentasen un beneficio clínico, según el criterio del investigador, pudieron continuar con el tratamiento con el fármaco. Durante esta fase, el promotor suministró el tratamiento con Pevonedistat y llevó a cabo el seguimiento de la seguridad.

Evaluación de la respuesta

Se realizaron aspirados de MO (biopsias según indicación clínica) a todos los sujetos en la selección inicial. Los análisis citogenéticos y morfológicos se realizaron en un laboratorio local durante la selección inicial y en caso de recaída. Las muestras para los marcadores moleculares y la evaluación inicial de la enfermedad así como la evaluación de la MRD se recogieron en el laboratorio central. Se realizó un aspirado de MO al final del ciclo 2, 4 y 6, y a partir de ese momento, cada 6 ciclos (\pm 1 semana). En los sujetos en los que se observó una RCi en dos muestras consecutivas, se realizó una aspiración de MO adicional una vez que el recuento sanguíneo periférico se recuperó para confirmar una RC. La respuesta se evaluó en todos los sujetos que completaron al menos un ciclo de tratamiento según los criterios modificados del IMWG para la LMA. Aquellos sujetos que fueron aleatorizados pero de los que no se disponía una evaluación de la enfermedad según el IMWG (por ejemplo, los sujetos que interrumpieron el tratamiento o antes de completar el ciclo 1) se consideraron como no respondedores al

analizar la tasa de RC+RCi.

Seguridad:

Se evaluaron los acontecimientos adversos (AAs), los signos vitales, la exploración física, los valores de laboratorio y cualquier prueba diagnóstica adicional que se hubiese realizado según indicaciones clínicas.

Resultados comunicados por los pacientes:

Los PROs empleados fueron el cuestionario EORTC QLQ-C30, los ítems complementarios del EORTC y el instrumento EuroQol EQ-5D-5L.

La calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes se evaluó utilizando el EORTC QLQ-C30 y los ítems complementarios del EORTC. El instrumento EQ-5D-5L se utilizó en la selección y a lo largo del tratamiento tras los ciclos 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

Muestras para el análisis obligatorio de biomarcadores:

El diagnóstico molecular, así como la monitorización de la EMR, se llevó a cabo a través de la plataforma centralizada PETHEMA (4 laboratorios centrales con pruebas armonizadas) utilizando los siguientes marcadores moleculares: FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1, y los reordenamientos cromosómicos CBF (CBF-MYH11 y RUNX1-RUNX1T1, CEBPa). La secuenciación genética se realizó en el momento del diagnóstico y de forma centralizada. El perfil molecular para la LMA obtenido para cada paciente incluyó: todas las secuencias codificantes de FLT3 y otras quinasas (c-kit, N-RAS, K-RAS, B-RAF, JAK2, así como NPM1 monoalélico, CEBPa, CEBPa bialélico, IDH1, IDH2, DNMT3A, P53, TET2, RAS, RUNX1, ASXL1, CAL, CBL, EZH2, GATA2, KIT, MPL, MLL, PTPN11, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1) y WT1. Además, se determinó la frecuencia alélica de variante para cada mutación. La enfermedad mínima residual se evaluó de forma centralizada mediante citometría de flujo estandarizado en muestras de médula ósea. El perfil mutacional de la LMA se realizó mediante Polymerase Chain Reaction (PCR, por sus siglas en inglés) y secuenciación genética en muestras de MO obtenidas mediante aspirados (aproximadamente 3ml) tomados en la visita de selección y en el momento de la recaída o enfermedad progresiva.

Creación de un biobanco:

Se creó un biobanco para futuros estudios, el cual contenía tanto muestras de MO como muestras de sangre periférica obtenidas en el momento de la inclusión, así como muestras obtenidas en el laboratorio central.

La toma de sangre periférica se realizó en la visita de selección, en los ciclos 2, 4 y 6, y a partir

de ese momento, cada 3 ciclos hasta la visita de fin de tratamiento o momento de la recaída o progresión de la enfermedad. Para la evaluación de la MRD, análisis molecular, y para el biobanco, se tomaron 3ml, 5ml y 8ml, respectivamente.

Las aspiraciones de médula ósea se realizaron en tubos debidamente etiquetados, junto con las evaluaciones clínicas. Una parte de la muestra de aspiración se procesó de acuerdo con los procedimientos estándar de la institución para la evaluación diagnóstica mientras que la parte restante (6ml) se utilizó para el biobanco (3ml) y para la evaluación de la enfermedad/MRD mediante citometría de flujo. Las muestras de aspirado de médula ósea se obtuvieron durante la visita de selección, en los ciclos 2, 4 y 6, y, a partir de ese momento, cada 6 ciclos. Además, se obtuvo una muestra en la visita al final del tratamiento o momento de la recaída o progresión de la enfermedad, lo cual se dió primero.

Mediciones farmacocinéticas:

Se realizaron para determinar las concentraciones plasmáticas de pevonedistat (y sus metabolitos) en los pacientes del grupo PEVO. Para ello se tomaron muestras de sangre en los primeros 133 pacientes del grupo AZA más PEVO (12 muestras por paciente): i) antes de la dosis en los ciclos C1D1, C2D1, C1D3, C2D3, C1D5 y C2D5; ii) al final de la infusión del pevonedistat [inmediatamente antes de detener la infusión] y 3 horas [± 45 minutos] después de completar la infusión en los ciclos C1D1, C2D1, C1D5 y C2D5. En el resto de los pacientes del grupo de AZA más PEVO solo se realizó un muestreo farmacocinético esporádico (7 muestras por paciente) antes de la dosis en los ciclos C1D1, C2D1, y C3D3 y al final de la infusión de pevonedistat [inmediatamente antes de detener la infusión] y 3 horas [± 45 minutos] después de completar la infusión en los ciclos C1D1 y C2D1. Las instrucciones sobre la preparación, la manipulación y el envío de las muestras se recogieron en el manual del laboratorio.

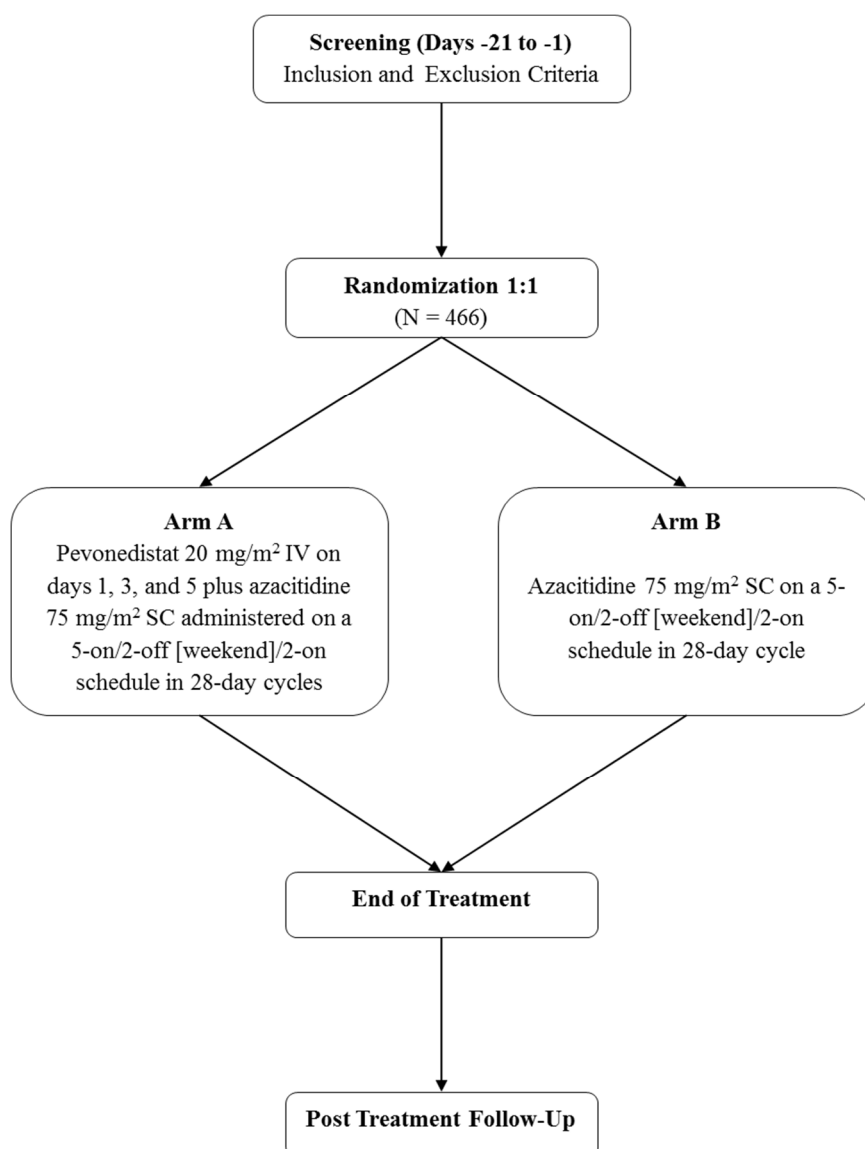


Figura 1. Diagrama representativo del estudio, incluyendo ambos brazos de tratamiento y fases de selección y seguimiento.

3.6. Métodos para el análisis estadístico

Los resultados del estudio se analizaron conforme al **principio de intención de tratar (ITT)**. Se planificaron dos análisis: un análisis intermedio (AI) y un análisis final (AF), los cuales se planearon realizar cuando se hubiesen dado aproximadamente 290 y 386 casos de supervivencia global, respectivamente.

El cálculo del **tamaño de la muestra** se basó en los siguientes supuestos: i) una SG mediana de 10,4 meses para el grupo de AZA y de 13,9 meses para el grupo de PEVO+AZA (razón de riesgo de 0,75 frente a AZA); ii) el análisis provisional de la SG se realizaría al alcanzar el 75 % de los eventos de muerte con el límite de O'Brien-Fleming; y iii) una proporción de aleatorización 1:1

entre los grupos de PEVO+AZA y AZA, estratificados por edad (< 75 , ≥ 75) y estado ECOG (0-1, ≥ 2). Partiendo de los supuestos anteriores, se estimó que se necesitaría un total de 386 casos de SG para alcanzar una potencia del 80 % que permitiese detectar una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre el grupo de PEVO + AZA y el de AZA, con un nivel de significación bilateral del 5 %. El estudio planeó **reclutar a 466 pacientes** (es decir, 233 en cada grupo) en un **intervalo de reclutamiento de 24 meses**, con un **seguimiento** adicional estimado de **22 meses** para alcanzar el objetivo de 386 eventos de SG. Se estimó que se necesitarían aproximadamente 5 pacientes por centro al año para alcanzar estos objetivos y un total de 55 centros clínicos. La duración total del ensayo se estimó que sería aproximadamente de 36 meses, con una finalización prevista para el 7 de octubre de 2022. Después de esta fecha, según el criterio del investigador, los pacientes del grupo PEVO+AZA podrían continuar en el estudio.

Para el **análisis de los objetivos primarios y secundarios**, se definieron los siguientes parámetros como:

-SG: el tiempo (en meses) transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del fallecimiento. Los pacientes cuyo fallecimiento no se documentase en el momento del análisis se censurarían en la última fecha conocida en la que se supiese que estaban vivos.

- SLE: el tiempo (en meses) transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de recaída desde la RC o la RCi, el fracaso del tratamiento o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Si no se produjo ninguno de los eventos especificados, los sujetos se censuraron en la fecha de la última evaluación de la enfermedad. Los datos de los sujetos a los que no se les realizó ninguna evaluación de la enfermedad tras la aleatorización se censuraron en la fecha de la aleatorización. Los pacientes que mostraron como mejor respuesta una remisión parcial, estado morfológico libre de leucemia, resistencia, enfermedad estable o progresión de la enfermedad se clasificaron como fracaso del tratamiento y la fecha adjudicada al fracaso del tratamiento fue el día 1 del ciclo 1.

-Tasa de CCR: la proporción de sujetos con remisión completa o remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RC + RCi) se calculó según los criterios del IMWG para la LMA. Los sujetos que fueron aleatorizados pero no tuvieron evaluación de la enfermedad se consideraron no respondedores a efectos de la tasa de RC + RCi.

Para realizar el **análisis farmacocinético** se recopilaron datos sobre la concentración plasmática en función del tiempo de pevonedistat por cada individuo. Los datos farmacocinéticos de PEVO recopilados en este estudio tenían por objetivo contribuir a futuros análisis farmacocinéticos poblacionales y de relación exposición-respuesta de pevonedistat. El plan de análisis para los

análisis farmacocinéticos poblacionales y de relación exposición-respuesta se definió por separado, y los resultados de dichos análisis se comunicaron por separado.

Para realizar el análisis farmacodinámico y de **biomarcadores predictivos** se llevó a cabo una investigación exploratoria con el objetivo de evaluar biomarcadores predictivos de la actividad de PEVO. Para ello se obtuvieron muestras de sangre periférica y MO en los momentos especificados en el estudio y se evaluaron los biomarcadores (por ejemplo, citogenética, marcadores moleculares y MRD) para comparar las respuestas de los pacientes en los dos grupos.

-Para realizar el **análisis de seguridad** de ambos tratamientos se incluyó a todos los sujetos que hubiesen recibido la dosis y se describieron todos los AAs. Se analizaron los resultados de las pruebas de laboratorio y los signos vitales para detectar tendencias.

-Para analizar el **estado de salud global/calidad de vida**, se utilizó el instrumento EORTC QLQ-C30 realizando un modelo de regresión lineal de efectos mixtos que permitiese evaluar las diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

3.7. Análisis de resultados

Datos demográficos

En septiembre de 2019 comenzó el reclutamiento de pacientes, que finalizó prematuramente en octubre de 2021 siguiendo la recomendación del comité independiente de supervisión de datos debido a los resultados negativos del estudio PANTHER (NCT03268954). En este estudio se comparó PEVO+AZA frente a AZA en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica o LMA con bajo índice de blastos.

En total **se seleccionaron 415 pacientes y se aleatorizaron a 310**. Entre éstos, 158 se asignaron al grupo de PEVO+AZA y 152 al de AZA. Once pacientes retiraron su consentimiento informado (7 en el grupo de PEVO+AZA y 4 en el de AZA) (Figura 2). La **mediana de edad** fue de 77 años (47-98), y la **mediana del número de ciclos** administrados fue de 4 (0-27), sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos (Tabla 1).

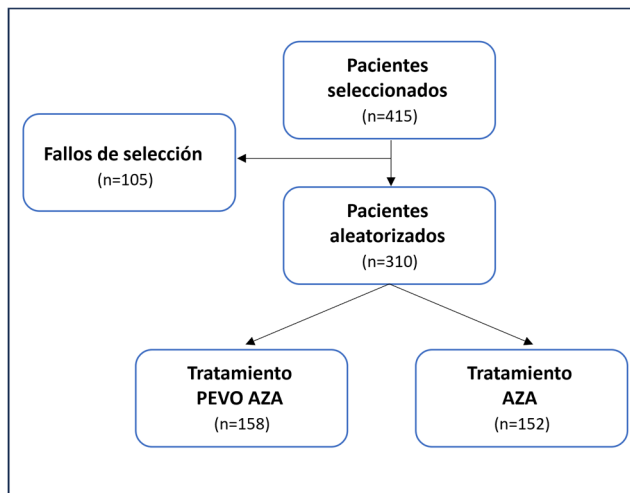


Figura 2. Distribución de los pacientes a lo largo de todo el estudio.

A continuación, se presentan las características de los pacientes.

TABLA 1	Total	PEVO+AZA	AZA
Pacientes, n (%)	310 (100)	158 (51)	152 (49)
Sexo, n (%)		88 (56)	83 (55)
Masculino	171 (55)		
Edad,			
mediana (intervalo) años	77 (47-98)	77 (47-98)	78 (61-94)
<75	105 (34)	55 (35)	50 (33)
≥75	205 (66)	103 (64)	102 (69)
ECOG, n (%)			
0-1	221 (71)	112 (71)	109 (72)
≥2	88 (28)	45 (29)	43 (28)
Riesgo según ELN 2017, n (%)			
Bajo/Intermedio	150 (52)	80 (50)	80 (53)
Adverso	118 (38)	58 (37)	60 (39)
Mutaciones genéticas, n (%)			
NPM1	44 (14)	21 (13)	23 (15)
FLT3-ITD	28 (9)	13 (8)	15 (10)
TP53	63 (20)	26 (16)	37 (24)

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio clínico.

3.7.1. Eficacia

El análisis de las respuestas de la cohorte tratada con PEVO+AZA no demostró diferencias significativas en comparación a las del grupo AZA. La RC+RCi reportada fue del 32% (PEVO+AZA) frente a 30% (AZA), la remisión parcial fue del 9% (PEVO+AZA) frente a 11% (AZA), la refractaria fue del 30% (PEVO+AZA) frente a 33% (AZA) y la no evaluable fue del 29% (PEVO+AZA) frente a 28% (AZA). La mortalidad a los 30 días fue del 14% en toda la serie, y 15 pacientes (5 %) fallecieron por neumonía a causa de una infección SARS-CoV-2.

La mediana del seguimiento en la fecha de cierre de la base datos fue de 24 meses (0-40 meses), con una **mediana de SG** de 6 meses en el grupo de PEVO+AZA frente a 7 meses en el grupo de AZA (HR = 0,99; p = 0,98) (Figura 3). No se observaron diferencias en la SG entre los grupos en función de la edad (menores frente a mayores de 75 años), el riesgo según la ELN 2017 (bajo/intermedio frente a adverso) o el ECOG (0-1 frente a ≥ 2) (Figuras 4-5).

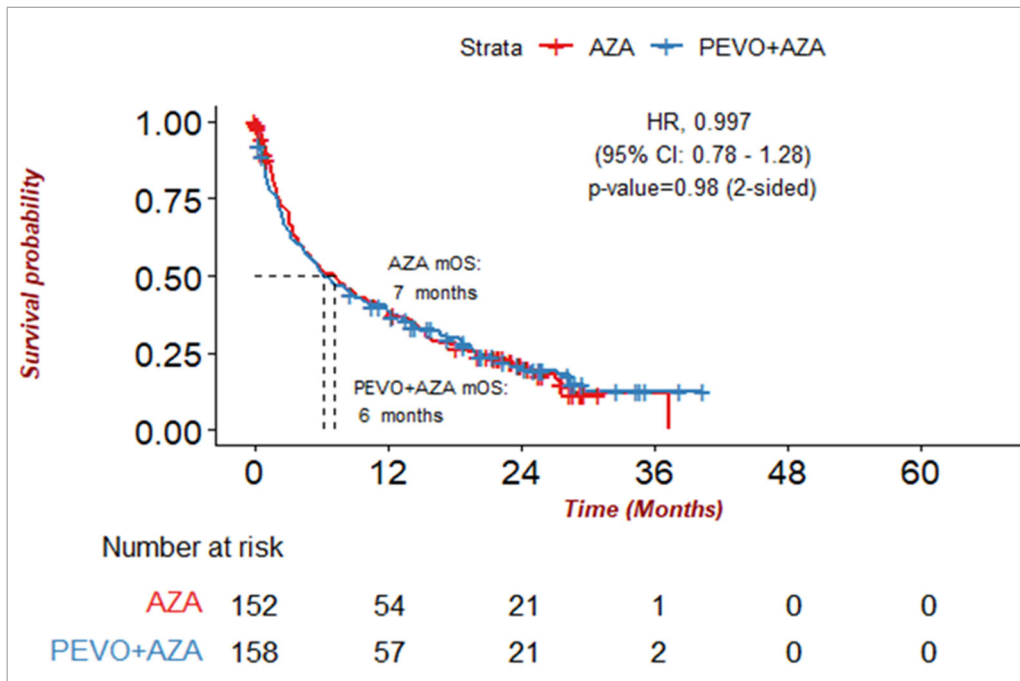


Figura 3. Supervivencia Global para cada brazo de tratamiento.

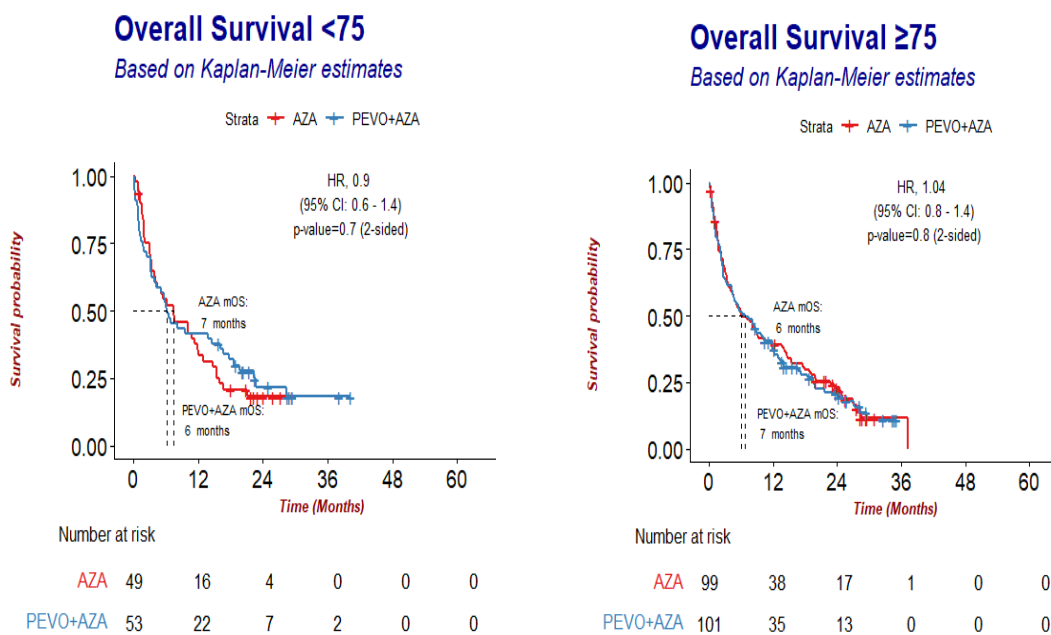


Figura 4. Supervivencia Global para cada brazo de tratamiento en pacientes <75 años de edad y en pacientes ≥ 75 años de edad.

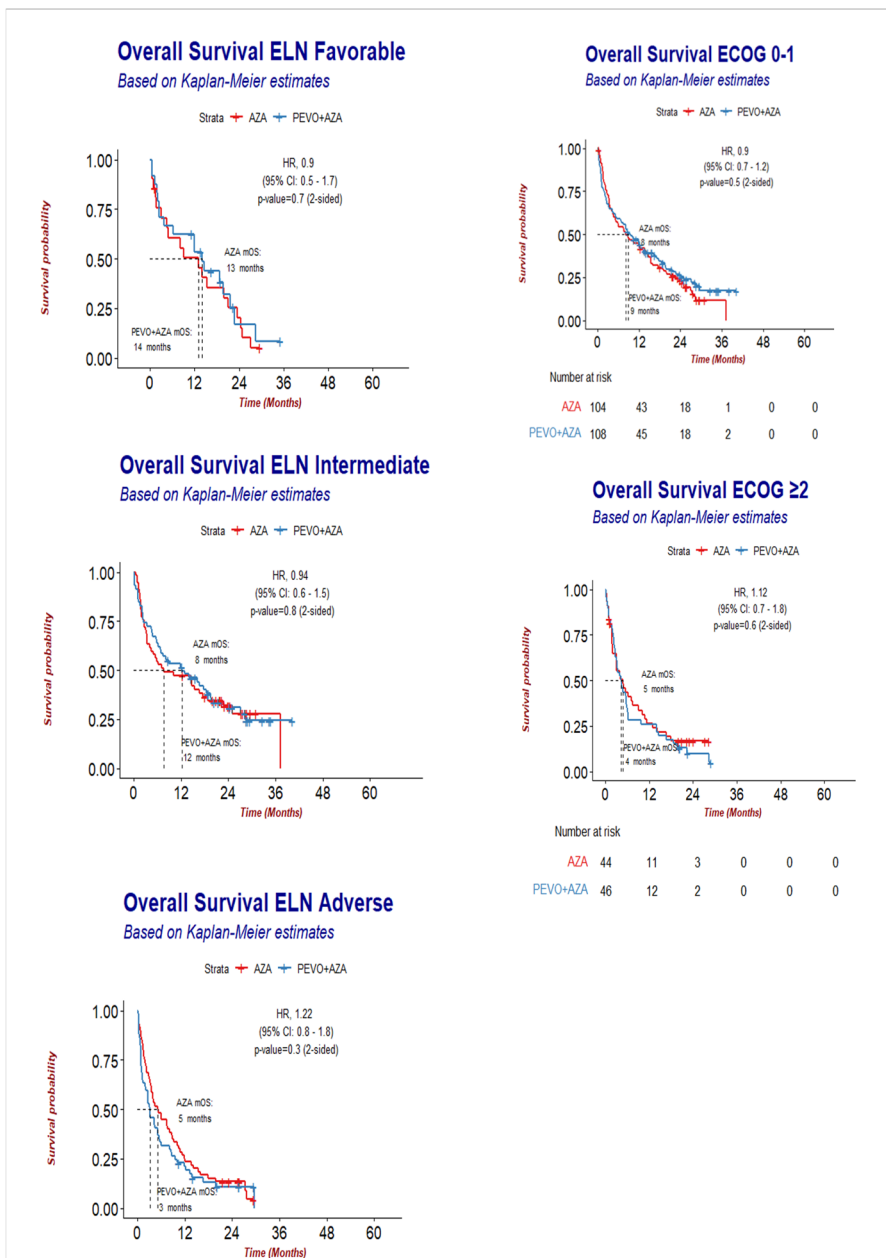


Figura 5. Representación de la supervivencia Global para cada brazo de tratamiento en función del riesgo según la ELN 2017 (bajo/intermedio/adverso) (en la izquierda) o el ECOG (0-1 frente a ≥2) (en la derecha).

3.7.2. Seguridad

El análisis de los AAs ocurridos a lo largo del estudio no reveló diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia o gravedad de los acontecimientos adversos hematológicos y extra hematológicos. Los AAs más frecuentes en el grupo PEVO+AZA frente al grupo AZA fueron: aumento de las transaminasas (46 % frente a 48 %), la neutropenia febril (18 % frente a 21 %), la infección pulmonar (17 % frente a 21 %) y la sepsis (9 % frente a 7 %) (Tabla 2).

TABLA 2	Total		PEVO+AZA		AZA	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Acontecimientos Adversos	Todos	Gr. 3-4	Todos	Gr. 3-4	Todos	Gr. 3-4
Disminución del recuento de neutrófilos	158 (51)	146 (47)	79 (50)	73 (46)	79 (52)	73 (48)
Disminución del recuento de plaquetas	166 (54)	138 (45)	89 (56)	68 (43)	77 (51)	70 (46)
Anemia	157 (51)	127 (41)	81 (51)	65 (41)	76 (50)	62 (41)
Fatiga	96 (31)	13 (4)	45 (28)	7 (4)	51 (34)	6(4)
Infección pulmonar	91(29)	74 (24)	43 (27)	34 (22)	48 (32)	40 (26)
Neutropenia febril	62 (20)	55 (18)	29 (18)	27 (17)	33 (22)	28 (18)
Sepsis	34 (11)	33 (11)	17 (11)	16 (10)	17 (11)	17 (11)

Tabla 2. Acontecimientos adversos más frecuentes (incidencia > 10%) observados a lo largo de todo el estudio.

4. Conclusiones

La adición de PEVO a AZA no mejoró la supervivencia global en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico en mal estado general. De hecho, la supervivencia global de toda la serie fue inferior a la esperada, probablemente debido al aumento de la tasa de mortalidad temprana. Cabe señalar que el estudio se llevó a cabo íntegramente durante el periodo de la pandemia de SARS-CoV-2, lo que provocó un aumento de la mortalidad por infecciones virales y una saturación de los recursos sanitarios en esta población de difícil tratamiento. Los resultados de nuestro estudio contribuyan al avance del conocimiento en el campo de la medicina y, en última instancia, beneficien a los pacientes que luchan contra el mieloma múltiple y a la comunidad médica en general.

Fdo.:

Dr. Pau Montesinos

Coordinador del ensayo

Anexo 1: Listado de centros participantes

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	PACIENTES INCLUIDOS
Hospital Universitario Quirón Madrid	Dra. Carmen Martínez Chamorro	4
Hospital General Nuestra Señora del Prado	Dra. Ana Lerma Verdejo	4
Hospital Universitario i Politecnic La Fe	Dra. Rebeca Rodríguez Veiga	28
H Clínico San Carlos	Dra. Marta Polo Zarzuela	1
H Universitario Lucus Augusti	Dra. María José Sánchez Sánchez	1
H Universitario Salamanca	Dra. M ^a Belén Vidriales Vicente	10
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Dra. María del Mar Tormo Díaz	12
Hospital General Universitario de Alicante	Dra. Cristina Gil Cortés	8
H Cruces	Dra. Amaia Balerdi Malcorra	5
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Dra. Pilar Herrera Puente	9
HGTiP- ICO Badalona	Dra. Susana Vives Polo	10
H Universitario Gran Canaria Dr. Negrín	Dr. Carlos Rodríguez Medina	7
CHUS	Dr. Manuel Pérez Encinas	3
Complejo Hospitalario Torrecárdenas	Dra. María José García Pérez	2
Hospital Universitario Donostia	Dra. Esther Pérez Santaolalla	1
H Universitario Basurto	Dra. Jasone Uriarte Elguezábal	2
H Universitario Reina Sofía	Dra. Josefina Serrano López	10
H Clínico Valladolid	Dra. Rebeca Cuello García	8
CHUAC	Dr. Víctor Noriega Concepción	5
Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre	Dra. María José Sayas Lloris	3
Hospital Universitario 12 de Octubre	Dra. María del Pilar Martínez Sánchez	6
H Clínico Universitario Lozano Blesa	Dra. María Teresa Olave Rubio	6
H Universitario Central de Asturias	Dra. Teresa Bernal del Castillo	14
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Dr. Jesús Lorenzo Algarra Algarra	13
Complejo Hospitalario de Jaén	Dr. Juan Antonio López López	7
H Universitario Virgen de la Victoria	Dr. Alfonso Fernández Fernández	5
Txagorritxu	Dra. Laida Cuevas Palomares	5

H Universitario Puerta del Mar	Dra. Inmaculada Marchante Cepillo	4
H. Universitari Joan XXIII (Tarragona)	Dra. Marta Cervera Calvo	9
H San Pedro de Alcántara	Dr. Juan Miguel Bergua Burgués	19
Hospital Universitari Dr Josep Trueta (Girona)	Dra. Rosa Coll Jorda	7
H. Morales Meseguer	Dra. M ^a Luz Amigo Lozano	1
CHOP	Dr. Rafael Romero Carmona	1
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	Dr. José Luis López Lorenzo	5
H Regional Universitario de Málaga	Dr. Alejandro Contento Gonzalo	10
H. Madrid Norte Sanchinarro	Dra. Laura Llorente	4
H Universitario Virgen del Rocío	Dr. José Antonio Pérez Simón	6
Hospital Infanta Sofía	Dra. Alicia Roldán Pérez	3
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez	Dra. María Solé	1
ICO Hospitalet	Montserrat Arnan Sangerman	7
Hospital Universitario de Canarias	Dr. Bernardo González	4
H Universitario Burgos	Dr. Jorge Labrador Gómez	8
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	Dra. Ana Yurena Oliva Hernández	4
Complejo Hospitalario de Orense	Dra. María Pereiro Sánchez	2
Hospital Virgen de la Salud	Dra. Maria Isabel Gomez Roncero	1
Hospital General Universitario de Castellón	Dr. Raimundo García Boyero	2
Hospital del Mar	Dr. Brayan Marcel Merchán Ruiz	2
Hospital General de Segovia	Dra. Carmen Olivier Cornacha	1
Hospital Universitario de Guadalajara	Dra. Dunia de Miguel Llorente	1
Hospital Son Llatzer	Dr. Joan Bargay Leonart	4
Hospital de Valme	Dra. M. Ángeles Domínguez Muñoz	1
Hospital Universitario de Badajoz	Dra. María Soledad Casado Calderón	1
Hospital Quirón de Málaga	Dr Agustín Hernández	2
H San Agustín (Aviles)	Dr. Walter Javier Zambrano Márquez	2

Anexo 2: Acontecimientos Adversos Graves

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Hospital Universitario Quirón Madrid	1012-1	Accidente cerebrovascular hemorrágico	07/12/2019	07.12.2019	No	Mortal
	1012-2	Debilidad generalizada	12/12/2020	27.12.2020	NO	Recuperado
Hospital General Nuestra Señora del Prado	1013-1	Infección respiratoria	06.03.2020	12.03.2020	NO	Recuperado
	1013-2	Infección respiratoria por coronavirus	15/03/2020	en curso	NO	En recuperación
	1013-3	Fiebre neutropenia	19.10.2020	30.10.2020	NO	Resuelto
		Hematomas y aumento de la PCR (epistaxis)	2 de noviembre de 2020	05/11/2020	NO	Recuperado
	1013-4	Neutropenia febril	17/09/2021	21/09/2021	NO	Recuperado
		Infección por COVID	13/01/2022	15/01/2022	NO	Recuperado/Resuelto
Infección urinaria		18/12/2021	22/12/2021	NO	Recuperado/Resuelto	
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-2	DYSNEA	24/02/2020	06.04.2020	NO	Recuperado
		Infección pulmonar	10/07/2020	29/07/2020	NO	Mortal
	1014-3	Dolor de espalda	26/03/2021	30.03.2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	19/04/2021	13/05/2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	17 de mayo de 2021	24 de mayo de 2021	NO	Recuperado
		Progresión de la LMA	03/06/2021	03/06/2021	NO	Fallecido
1014-6	FIBRILACIÓN AURICULAR	12/06/2020	13.06.2020	NO	Recuperado	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Infección pulmonar	23/06/2020	06/07/2020	NO	Recuperado
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-6	DISFAGIA	17/07/2020	20.07.2020	NO	Recuperándose
		SEPSIS	07/09/2020	08/09/2020	NO	Mortal
	1014-4	INFECCIÓN PULMONAR	16/07/2020	24.07.2020	NO	Mortal
	1014-11	INFECCIÓN PULMONAR	25/08/2020	04.09.2020	NO	Recuperado
		INFECCIÓN PULMONAR	12/09/2020	02/10/2020	NO	Mortal
	1014-12	Infección pulmonar (anteriormente fiebre)	09/11/2020	23.11.2020	NO	Recuperado
	1014-13	Infección de tejidos blandos	16/09/2020	En curso	NO	No recuperado
		Infección anorrectal	16/09/2020	10.10.2020	NO	Recuperado
		Aumento de la GGT	13/10/2020	30/11/2020	NO	Recuperado
		Sepsis (anteriormente bacteriemia)	06/05/2021	20/05/2021	NO	Fallecido
	1014-14	Dolor de espalda	06/01/2021	16.01.2021	NO	No se ha recuperado
		Sepsis (antes de la infección pulmonar)	08/01/2021	16/01/2021	NO	Mortal
	1014-15	Neutropenia febril	02.10.2020	13.10.2020	NO	Recuperado
		FIEBRE	21/10/2020	27/10/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	02/11/2020	11/11/2020		Recuperado
		Insuficiencia respiratoria	24/11/2020	24/11/2020		Fallecido
	1014-8	Encefalopatía	01/11/2020	10/11/2020		Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Hemorragia gastrointestinal baja	02/07/2021	09/07/2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-16	Neutropenia febril	02.11.2020	En curso		En recuperación
		Neutropenia febril	18/11/2020	17/12/2020	NO	Mortal
	1014-17	Infección pulmonar	02/04/2021	N/A	NO	No recuperado
		Sepsis	27/04/2021	30.04.2021	NO	Fallecido
	1014-18	Alteración cognitiva (antes de la encefalopatía)	19/09/2021	10.10.2021	NO	Mortal
	1014-21	Fallos multiorgánicos	12/02/2021	15/02/2021		Mortal
	1014-23	Síndrome de lisis tumoral	26/03/2021	30.03.2021	SÍ	Recuperado
		Neutropenia febril	23/06/2021	02/07/2021	NO	Recuperado
		Infección pulmonar	20/11/2021	26/11/2021	NO	Recuperado
		Sepsis	11/01/2022	31/01/2022	NO	Recuperado/Resuelto
	1014-25	Neutropenia febril	21 de abril de 2021	30 de abril de 2021	NO	Recuperado
	1014-28	Neutropenia febril	30/06/2021	09.07.2021	NO	Recuperado
		Faringitis	22/08/2021	26/08/2021	NO	Recuperado
		Colitis	14/10/2021	28/10/2021	NO	No recuperado
	1014-29	Infección pulmonar	17/06/2021	12.07.2021	NO	recuperado
		Infección pulmonar	29/07/2021	10/09/2021	NO	Recuperado
Infección pulmonar (antes de la neutropenia febril)		20/10/2021	05/12/2021	NO	Fallecido	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1014-30	Obstrucción del intestino delgado	30/06/2021	16.07.2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-30	Infección anorrectal	21/07/2021	30.07.2021	NO	recuperado
		Colecistitis	04/08/2021	13/08/2021	NO	Recuperado
		Infección pulmonar (antes de la neutropenia febril)	20/10/2021	03/11/2021	NO	Fallecido
	1014-32	Neutropenia febril	08/08/2021	21/08/2021	NO	Mortal
	1014-34	Sepsis (anteriormente infección cutánea)	14/09/2021	18/09/2021	NO	Mortal
		Hemorragia gastrointestinal baja	14/09/2021	18/09/2021	NO	No recuperado
	1014-36	Infección por COVID-19	27/01/2022	09/02/2022	NO	Recuperado/Resuelto
1014-37	Sepsis	26/12/2021	27.12.2021	NO	Mortal	
Hospital Clínico San Carlos	1015-2	Neumonía	24/08/2021	01.09.2021	NO	Recuperados
H San Agustín (Avilés)	1336-1	Neumonía	23/06/2021	20/07/2021	NO	Mortal
	1336-2	Riesgo de hemorragia en la úvula	25/09/2021	28/09/2021	NO	Recuperado/resuelto
		Absceso perianal	15/10/2021	26/10/2021	NO	Recuperado/resuelto
		Neumonía	17/11/2021	18/11/2021	NO	Fallecido
	1016-4	Fiebre por neutropenia	23/07/2020	02.08.2020	SÍ	Recuperado
		Sospecha de epididimoorquitis	03/08/2020	12/08/2020	NO	Resuelto con secuelas
		Patología pulmonar en estudio	17/08/2020	En curso	SÍ	No recuperado
Infección pulmonar por Enterococcus faecium		17/08/2020	28/08/2020	SÍ	Recuperado	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Fiebre neutropénica con bacteriemia por Staphylococcus capitis	19/10/2020	13/11/2020	NO	Fallecido
H Universitario de Salamanca	1017-1	Neutropenia febril	10.06.2020	04.07.2020	NO	Recuperado
		Sepsis por E. coli	08/07/2020	08/07/2020	NO	Mortal
	1017-2	Deterioro de la función renal	30.06.2020	17/07/2020	NO	Recuperado
		Sepsis de origen respiratorio	21/07/2020	22/07/2020	NO	Fallecido
	1017-7	Sepsis	04/10/2021	07.10.2021	NO	Recuperado
	1017-9	Infección	27/09/2021	20.10.2021	NO	Recuperados
	1017-10	Síndrome febril	22/09/2021	05.10.2021	NO	Recuperado
		Mareos	22/11/2021	En curso	NO	En recuperación
		Infiltración del SNC por LMA (anteriormente Mareos)	22/11/2021	01/12/2021	NO	Fallecido
Hospital Clínico Universitario de Valencia	1018-01	Lesión renal aguda	08.11.2019	13.11.2019	NO	Recuperado
		Delirio	21/11/2019	30/11/2019	NO	No recuperado
		Infección respiratoria	23/11/2019	30/11/2019	NO	Mortal
	1018-02	Leucocitosis	08/11/2019	19/11/2019	Sí	Recuperado
		Sepsis	26/11/2019	26/11/2019	NO	Fallecido
	1018-05	Lesión renal aguda/SEPSIS	15.05.2020	22.05.2020	NO	no recuperado
	1018-7	Hipoglucemia	26/11/2020	29.11.2020		No recuperado
		Parada cardíaca	29/11/2020	29/11/2020		No recuperado/Fallecimiento

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1018-8	Sepsis (antes conocida como neutropenia febril)	07/03/2021	15.03.2021	NO	Recuperado
Hospital Clínico Universitario de Valencia	1018-9	Trastornos vasculares Trombosis venosa profunda	10.10.2022	17.10.2022	NO	Recuperado/Resuelto
	1018-16	Neumonía organizativa criogénica torácica y mediastínica	18/08/2021	11.10.2021	NO	Mortal
		Infecciones e infestaciones: otras Candidemia	19/08/2021	25/08/2021	NO	Recuperados
	1018-17	Aumento de la creatinina	29/08/2021	En curso	NO	En recuperación
		Trastornos hepato biliares: bilirrubina, AST, ALT, GGT	01/09/2021	06/09/2021	NO	Mortal
Hospital General Universitario de Alicante	1019-2	Rectorragia	20/01/2020	24/01/2020	NO	recuperado
		Infección urinaria	20/04/2020	24/04/2020	NO	recuperado
		Infección urinaria	22/05/2020	04/06/2020	NO	Recuperado
		Infección pulmonar	05/06/2020	18/06/2020	NO	Mortal
	1019-4	Neumonía multifocal de probable origen fúngico	14/08/2020	31.08.2020	NO	Mortal
	1019-1	Fiebre	29/09/2020	07.10.2020	NO	Recuperado
		Fiebre	20/10/2020	02/11/2020	NO	Recuperado
		Neumonía	10 de septiembre de 2021	17 de septiembre de 2021		Recuperados
	1019-7	Fiebre por neutropenia	01/06/2022	06.06.2022	NO	Recuperado/Resuelto
		COVID-19	15/06/2021	29/06/2021	NO	Recuperado/Resuelto
		Fiebre por neutropenia	16/09/2022	23/09/2022	SÍ	Recuperado/Resuelto
	1019-8	Diarrea	13/10/2021	17/11/2021	NO	Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
H Cruces	1020-2	Neutropenia febril	23.04.2020	29/04/2020	SÍ	recuperado
	1020-2	Infección cutánea (celulitis en el bíceps femoral derecho)	10.06.2020	25.06.2020	NO	Recuperado
		Infección anal	11/08/2020	19/08/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	17/01/2021	25/01/2021	NO	Recuperado
		Miositis (en el músculo recto femoral del muslo izquierdo)	29/03/2021	16/04/2021	NO	Recuperado
		Miositis	26/04/2021	13/05/2021	SÍ	Recuperado
		Neutropenia febril (bacteriemia)	01/07/2021	08/07/2021	SÍ	Recuperado
		Broncopneumonía	17/07/2021	25/08/2021	NO	Recuperado
	1020-1	Neutropenia febril	06/05/2020	09.05.2020	SÍ	Recuperado
		Lesión renal aguda	17/05/2020	20/05/2020	NO	Mortal
	1020-3	Neutropenia febril	16.04.2021	21/04/2021	NO	Recuperado
	1020-4	Insuficiencia respiratoria	02/05/2021	02.05.2021	SÍ	Mortal
	Hospital Universitario Ramón y Cajal	1021-2	Intolerancia oral	11/02/2020	15/02/2020	NO
Náuseas			11/06/2020	En curso	SÍ	En recuperación
Infección por COVID-19			12/08/2020	En curso	NO	En recuperación
1021-3		Hipertensión pulmonar	07/07/2020	15.07.2020	NO	Resuelta con secuelas
		Neutropenia febril	16/09/2021	20/09/2021	NO	Recuperado
1021-4		Infección por COVID-19	12/09/2020	15.09.2020	NO	Mortal

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1021-8	Fiebre sin causa clara en un paciente inmunodeprimido	23/07/2022	En curso	NO	En recuperación/Resolviéndose
Hospital Universitario Ramón y Cajal	1021-8	Neumonía basal izquierda (anteriormente fiebre sin un foco claro)	23/07/2022	12/08/2022	NO	Recuperado/Resuelto
		Neutropenia febril (bacteriemia por Citrobacter koseri)	10/03/2023	14/03/2023	NO	Recuperado/Resuelto
	1021-13	Insuficiencia respiratoria	30/08/2021	07.09.2021	NO	Recuperado
HGTiP- ICO Badalona	1022-1	VÓMITOS	25/12/2019	29/12/2019	No	recuperado
	1022-2	Neutropenia febril	15.05.2020	22.05.2020	NO	Recuperado
	1022-3	Síndrome febril	31/03/2020	30.04.2020	NO	Fallecimiento
		Fascitis superficial femoral derecha (antes del síndrome febril)	31/03/2020	30.04.2020	NO	Fallecimiento
		Trombosis venosa profunda	31/03/2020	30.04.2020	NO	No recuperado
	1022-7	Infección pulmonar	10/07/2020	15.07.2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	20/07/2020	28/07/2020	NO	Recuperado
		Infección del tracto urinario por Klebsiella pneumoniae	10/10/2020	14/10/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	11/02/2021	En curso		No recuperado
		Infección del tracto urinario por enterococos (anteriormente fiebre)	11/02/2021	13/02/2021	NO	Recuperado
		Neumonía bilateral por COVID-19	21/02/2021	20/03/2021	NO	Fallecido
	1022-8	Insuficiencia cardíaca	05/01/2021	17/01/2021		Recuperado
	1022-9	Lesión renal aguda	07/12/2020	11.12.2020		recuperado
	1022-9	Fatiga	07/12/2020	11.12.2020	NO	Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1022-9	Infección por Enterococcus faecium (anteriormente neutropenia febril)	07.12.2021	26.12.2020	NO	Mortal
HGTiP- ICO Badalona	1022-9	Neutropenia febril	26.05.2021	31.05.2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín	1023-3	Neumonía	25/06/2020	26/06/2020	NO	Mortal
	1023-1	Disnea - Fibrosis pulmonar idiopática	29/07/2020	07/08/2020	NO	Recuperado con secuelas
		Disnea	29/07/2020	07/08/2020	NO	No se ha recuperado
		Fiebre	07/09/2020	En curso	NO	En recuperación
	1023-4	Neumonía	05/12/2021	10.12.2021	NO	Mortal
	1023-7	Colecistitis	04/06/2021	07.06.2021	NO	Recuperado
		Colecistitis gangrenosa	04/06/2021	07/06/2021	NO	Recuperado/Resuelto
	1053-2	Empeoramiento del estado general	03/09/2020	03.09.2020	NO	Fallecido
	1053-3	Sangrado gingival	28/11/2020	28.11.2020	NO	Mortal
		Fiebre	29/05/2021	En curso	NO	No recuperado
	1053-4	Fiebre	31.05.2021	03.06.2021	NO	Recuperado
1053-6	Sepsis	12/02/2022	14/02/2022	NO	Mortal	
H Universitario de Burgos	1055-1	Coagulación intravascular diseminada	16 de marzo de 2020	26 de marzo de 2020	NO	Sin recuperación/Fallecimiento
		Empeoramiento del estado general	07/04/2020	07/04/2020	NO	Fallecido
	1055-2	Neutropenia febril	22/09/2020	13.10.2020	NO	Recuperado
	1055-3	Neutropenia febril frente a reacción alérgica	17/08/2020	19/08/2020	NO	Resuelto

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Neumonía por COVID-19	27/07/2021	04/08/2021	NO	Recuperado
H Universitario Burgos	1055-3	Accidente cerebrovascular	12/02/2022	17/02/2022	NO	Resuelto con secuelas
		Infección respiratoria	17/07/2023	31/07/2023	NO	Recuperado/Resuelto
	1055-4	Neumonía por COVID-19	08/10/2020	12.10.2020	NO	Mortal
	1055-5	Neumonía (anteriormente neutropenia febril)	04/09/2021	14.09.2021	NO	Recuperado
	1055-12	Muerte súbita	05/10/2021	05.10.2021	NO	Mortal
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	1057-1	Bacteriemia por Staphylococcus hominis	16/07/2020	27/07/2020	NO	Recuperado
		Insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a disnea	10/08/2020	19/08/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	24/08/2020	27/08/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	24 de agosto de 2020	27/08/2020	NO	Recuperado
		Dolor torácico atípico	03/09/2020	05/09/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	06/09/2020	11/09/2020	NO	Resuelta
		Infección urinaria	19/09/2020	28/09/2020	NO	En recuperación
		Infección por bacteriemia (neutropenia febril previa)	30/09/2020	28/10/2020	NO	Fallecido
	1057-2	Neutropenia febril	25/10/2020	03.11.2020	NO	Recuperado
	1057-3	Derrame pleural y lesiones pulmonares en estudio	08/02/2021	01.03.2021	NO	Recuperado
		Hipertensión pulmonar (anteriormente derrame pleural)	08/02/2021	23/02/2021		No recuperado
		Colitis (anteriormente síndrome diarreico e hipotensión)	04/03/2021	19/03/2021	NO	Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1057-3	Insuficiencia cardíaca congestiva	12/04/2021	22.04.2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	1057-3	Derrame pleural derecho masivo	24.05.2021	09/06/2021	NO	Resuelto
		Aleteo auricular típico	04/10/2021	05/10/2021	NO	En recuperación
		Absceso en el manubrio del esternón tras una punción de médula ósea	15.10.2021	25.10.2021	SÍ	Recuperado
		Sedación paliativa terminal_Progresión de la LMA	02/11/2021	En curso		No recuperado
		Deterioro del estado general	02/11/2021	04.11.2021	SÍ	Fallecido
	1057-4	Insuficiencia cardíaca descompensada	18/10/2021	21.10.2021	NO	Recuperado
	1057-4	Deterioro general de la salud	10.12.2021	10.12.2021	NO	Mortal
Complejo Hospitalario de Orense	1059-1	Shock séptico	23/01/2020	24/01/2020	NO	FALLECIMIENTO
	1059-2	Neutropenia febril	06/02/2021	11.02.2021	NO	Recuperado
		Anemia_Insuficiencia renal	30/03/2021	En curso	NO	En recuperación
		Enterocolitis (anteriormente anemia_insuficiencia renal)	30/03/2021	30/04/2021	NO	Recuperado
Hospital Virgen de la Salud	1219-1	Neutropenia febril	08/01/2021	15.01.2021	NO	recuperado/resuelto
Hospital General Universitario de Castellón	1220-1	Neutropenia febril	25.05.2021	17.06.2021	NO	En recuperación
	1220-2	Insuficiencia renal	05/05/2021	En curso	NO	En recuperación
		Colitis	22/04/2022	03/05/2022	NO	Resuelto
Hospital del Mar	1222-1	Muerte súbita	17/03/2021	17/03/2021	NO	Mortal
	1222-2	Malestar	10/03/2021	16.03.2021	SÍ	recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Hospital General de Segovia	1223-1	Shock séptico	12.07.2021	12.07.2021	NO	Fallecimiento
Complejo Asistencial de Ávila	1224-1	Fiebre	09/07/2021	14.07.2021	NO	Recuperados
		Neumonía	25/07/2021	30/07/2021	NO	Recuperado/Resuelto
		Fiebre	23/08/2021	25/08/2021	NO	Recuperado
		Neumonía bilateral	04/11/2021	20/11/2021	NO	Fallecido
		Neumonía	25/07/2021	30/07/2021	NO	recuperados/resueltos
Hospital Universitario de Guadalajara	1225-1	Estreñimiento	18/11/2021	25/11/2021	NO	Recuperado/Resuelto
Hospital Son Llatzer	1226-1	Insuficiencia suprarrenal primaria (anteriormente Astenia)	09.03.2021	18.03.2021	NO	Recuperado
		Neoplasia pulmonar	16/03/2021	En curso	NO	No recuperado
	1226-2	Empeoramiento del estado general	08.03.2021	13.03.2021	NO	Mortal
	1226-3	Síndrome febril	06/04/2021	19.04.2021	NO	recuperado
		Neutropenia febril	11/03/2022	17/03/2022	NO	Recuperado/Resuelto
1226-4	Muerte súbita	11.10.2021	11.10.2021		Mortal	
Hospital de Valme	1227-1	Fiebre	17/06/2021	05.07.2021	NO	Recuperado
	1227-1	Deterioro clínico progresivo	06/07/2021	27/07/2021	NO	Fallecido
Hospital Universitario de Badajoz	1229-2	Neumotórax	24/07/2021	29/07/2021	NO	recuperado
		Mucositis	13/10/2021	no recuperado	NO	No recuperado
		Neumonía	26/10/2021	26.11.2021	NO	Fallecido

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Hospital Quirón de Málaga	1231-2	Shock séptico	20/05/2021	21/05/2021	NO	Fallecido
H San Agustín (Avilés)	1336-1	Neumonía	23.06.2021	20.07.2021	NO	Mortal
	1336-2	Riesgo de hemorragia en la úvula	25/09/2021	28/09/2021	NO	Recuperado/resuelto
		Absceso perianal	15/10/2021	26/10/2021	NO	Recuperado/resuelto
CHUS	1024-1	Neumonía (antes de Infección respiratoria)	16.10.2019	07.11.2019	SÍ	Recuperado
		Hemorragia + Evolución de la LMA	14/11/2019	23/11/2019	No	Fallecido
	1024-5	Insuficiencia renal aguda	03/08/2020	14/08/2020	NO	Recuperado
		Progresión de la leucemia mieloide aguda_Infección respiratoria	31/03/2021	08/04/2021	NO	Fallecido
	1024-6	Neumonía	17.12.2021	30.12.2021	NO	Recuperado/Resuelto
Complejo Hospitalario Torrecárdenas	1025-1	Insuficiencia cardiorrespiratoria	03.07.2020	13.07.2020	NO	Recuperado
	1025-2	Dolor lumbar	12/05/2021	14/05/2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario Donostia	1026-1	Deterioro general del estado	26.10.2020	23.11.2020	NO	Mortal
	1026-2	Insuficiencia respiratoria	01/06/2021	02.06.2021	NO	Mortal
H Universitario Basurto	1027-2	Infección urinaria (E. coli)	29/06/2021	02/07/2021	NO	Resuelta
		Sepsis	08/07/2021	12/07/2021	NO	Fallecido
H Universitario Reina Sofía	1028-1	Empeoramiento de los valores hematológicos	20.05.2020	25/05/2020	NO	Fallecido
	1028-5	Duodenitis	02/11/2020	18.11.2020	NO	Recuperado
	1028-7	Fiebre	30/11/2020	23.12.2020	NO	Recuperados

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Muerte súbita	27/02/2021	27/02/2021	NO	Fallecido
H Universitario Reina Sofía	1028-9	Parada cardiorrespiratoria	12/02/2021	12/02/2021	NO	Mortal
	1028-8	Neumonía	19/08/2021	24/08/2021	NO	Mortal
	1028-10	Accidente cerebrovascular isquémico	25/06/2021	10.09.2021	NO	Recuperado
		Fiebre	21 de julio de 2021	En curso	NO	En recuperación
		Infección anorrectal por Klebsiella	21/07/2021	10/08/2021	NO	Recuperado
		Fiebre	12/08/2021	En curso	NO	En recuperación
		Síndrome febril con focos de celulitis abdominal	12/08/2021	20/08/2021	NO	Recuperado
		Síndrome febril con focos de celulitis abdominal	22/08/2021	27/08/2021	NO	Recuperado
		Shock séptico	17/09/2021	21/09/2021	NO	Fallecido
	1028-11	Fibrilación auricular	29/11/2021	30.11.2021	NO	Recuperado
		Celulitis en la pierna	31/12/2021	En curso	NO	Recuperado/En recuperación
	1028-12	Neumonía	30.09.2021	En curso	NO	En recuperación
		Insuficiencia renal	05/10/2021	En curso	NO	En recuperación
	1028-2	Infección por Acinetobacter ursingi (neutropenia febril previa)	28/12/2020	04.01.2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	18/03/2021	05/04/2021	NO	Fallecido
H Clínico Valladolid	1029-1	Shock séptico	30.12.2019	10.01.2020	NO	Mortal
	1029-2	Pneumoniae	09/01/2021	04.03.2021	NO	Mortal

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1029-3	Astenia y desorientación general	19/02/2021	En curso		En recuperación
Hospital Clínico de Valladolid	1029-3	Deterioro del estado general	19/02/2021	02/03/2021		En recuperación
		Neumonía	05/03/2021	18/05/2021	NO	Recuperado
	1029-4	Celulitis	10/03/2021	19.03.2021	NO	Recuperado
		Artritis	08/03/2021	19/03/2021		Desconocido
		Neutropenia febril	06/04/2021	En curso	NO	En recuperación
		Neumonía por COVID-19 positivo (antes de la infección respiratoria)	29/01/2023	10/02/2023	NO	Recuperado/resuelto
		Encefalopatía	17/02/2023	22/02/2023	NO	Recuperado/Resuelto
	1029-5	Insuficiencia cardíaca	27/02/2021	03.03.2021	NO	Mortal
	1029-6	Insuficiencia cardiorrespiratoria	06/11/2021	06.11.2021	NO	Mortal
	1029-7	Insuficiencia respiratoria grave (previamente fiebre)	24/06/2021	30.06.2021	NO	Mortal
	1029-9	Síndrome febril	22/07/2021	29.07.2021	NO	recuperado
		Síndrome febril	21/09/2021	28/09/2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	01/06/2022	En curso	NO	En recuperación/Resolviéndose
		Síndrome febril	16/01/2023	7 de febrero de 2023	NO	Recuperado/Resuelto
		Síndrome febril	27/04/2023	En curso	NO	En recuperación/Resolviéndose
		Pirexia (síndrome febril previo)	27/04/2023	26/05/2023	NO	Mortal
Celulitis en la pierna izquierda (anteriormente pirexia)		27/04/2023	26/05/2023	NO	Mortal	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1029-10	Leucostasis pulmonar	19/07/2021	25.07.2021	NO	Fallecido
Hospital Clínico de Valladolid	1029-11	Neutropenia febril	19/08/2021	05.09.2021	NO	Mortal
	1029-12	Estreñimiento persistente	08/11/2021	10.11.2021	SÍ	Recuperado
CHUAC	1030-3	Fiebre	16/01/2021	21/01/2021	NO	Recuperado
		Eritema	10/02/2021	26/04/2021	NO	Recuperado
		Neumonía (fiebre previa)	27/05/2021	15/07/2021	NO	Recuperado
	1030-5	Cardiopatía isquémica	12/07/2021	25.07.2021	NO	Recuperado con secuelas
		Fiebre	28/08/2021	06/09/2021	NO	Recuperado
		Infección respiratoria	15/09/2021	27/09/2021	NO	Fallecido
	1030-6	Probable aspergilosis pulmonar invasiva	08/09/2021	08.09.2021	NO	Mortal
1030-8	Dolor en las extremidades inferiores	28/07/2021	23/08/2021	NO	En recuperación	
Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre	1031-1	ANEMIA	17/02/2020	04/03/2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	17/09/2020	24/09/2020	SÍ	Recuperado
		Neutropenia febril	03/10/2020	En curso	SÍ	No recuperado
		Neutropenia febril	03/10/2020	21.10.2020	SÍ	Fallecido
		Tiflitis	08/10/2020	21/10/2020	SÍ	Mortal
	1031-6	Exacerbación de cardiopatía isquémica de las extremidades inferiores	31/07/2021	04/08/2021	NO	Mortal
	1031-5	Hematuria	04/08/2021	17/08/2021		Mortal

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Parada cardiorrespiratoria	17/08/2021	17/08/2021	NO	Mortal
Hospital Universitario 12 de Octubre	1032-1	Deterioro general del estado	27/04/2020	27/04/2020	NO	Mortal
	1032-5	Neutropenia febril	03/02/2021	08/02/2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	25/02/2021	01/03/2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	27/04/2021	En curso	NO	Recuperado
		Insuficiencia renal aguda	30/04/2021	10.05.2021	NO	Recuperado
	1032-7	Deterioro general del estado	25/09/2021	25.09.2021	NO	Mortal
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	1033-1	Sepsis por Serratia marcescens	08/07/2020	11.07.2020	NO	Mortal
	1033-2	Neutropenia febril	07/08/2020	21/08/2020	SÍ	Mortal
	1033-3	Infección pulmonar	30/04/2022	12.05.2022	NO	Recuperado
	1033-4	Lumbosciática	24/05/2021	11.06.2021	NO	Mortal
		Insuficiencia hepática	11/06/2021	11.06.2021	NO	Mortal
	1033-5	Deterioro general	29/07/2021	10.08.2021	NO	Mortal
	1033-6	Neutropenia febril	09/08/2021	15/08/2021	NO	Recuperado
		Diverticulitis aguda	20/08/2021	11/09/2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario Central de Asturias	1034-1	Absceso perianal	08.06.2020	29.06.2020	SÍ	Resuelto con secuelas
		Muerte súbita	25/10/2020	25.10.2020	NO	Fallecido
	1034-2	Derrame pleural izquierdo	14/05/2020	16.05.2020	NO	Fallecido

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1034-3	Insuficiencia respiratoria	15.10.2020	15.10.2020	NO	Mortal
Hospital Universitario Central de Asturias	1034-4	Abscesos rectales	09.11.2020	20.11.2020	NO	Recuperado
		Neutropenia grave	09/11/2020	20/11/2020		Recuperado
		Síndrome hemofagocítico (anteriormente neutropenia febril)	14/12/2020	16/01/2021	NO	Mortal
	1034-5	Celulitis submaxilar	04.05.2021	11.05.2021	NO	Recuperado
	1034-6	Hemorragia cerebral subaracnoidea y subdural masiva (anteriormente muerte súbita)	11/02/2021	11/02/2021	NO	Fallecido
	1034-7	Infiltración hepatoesplénica masiva (anteriormente muerte súbita)	27/04/2021	27/04/2021	NO	Fallecido
	1034-9	Síndrome febril	17/05/2021	21.05.2021	NO	Recuperado
		Neumonía bilateral (anteriormente fiebre)	12/07/2021	17/08/2021	NO	Recuperado
		Neumonía basal izquierda (anteriormente fiebre)	26/08/2021	07/09/2021	NO	Fallecido
	1034-10	Celulitis en las extremidades inferiores	03/06/2021	07.06.2021	NO	Recuperado
		Colecistitis litiasica aguda (anteriormente neutropenia)	20/08/2021	30/08/2021	NO	En recuperación
		Hemorragia intracerebral	30/08/2021	31/08/2021	NO	Fallecido
	1034-11	Infección relacionada con el catéter (anteriormente fiebre)	08/06/2021	17.06.2021	NO	Recuperado
Tromboembolia pulmonar bilateral aguda		06/10/2021	14/10/2021	NO	Recuperado	
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	1035-1	Insuficiencia respiratoria	08.05.2020	18.05.2020	NO	Recuperado
		Infección pulmonar (neumonía)	17/07/2021	24/07/2021	NO	Recuperado
	1035-2	Pancreatitis aguda	22/06/2020	14.07.2020	NO	Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	1035-2	Hernia inguinal encarcelada	20.06.2020	14.07.2020	NO	Recuperado
		Insuficiencia cardíaca aguda	06/07/2020	09/07/2020	NO	Recuperado
		Infección por micoplasma	07/07/2020	14/07/2020	NO	En recuperación
		Hemorragia cerebral	21/08/2020	21/08/2020	NO	Mortal
	1035-4	Fiebre	18/09/2020	09.10.2020	NO	Mortal
	1035-5	Neutropenia febril	23/09/2020	24/09/2020	NO	En recuperación
		Infección por bacteriemia	23/09/2020	En curso	NO	No recuperado
		Neumonía	07/10/2020	02.11.2020	NO	En recuperación
		Shock séptico	28/05/2021	28/05/2021	NO	Mortal
	1035-6	Hematoma subdural	05/01/2021	05.01.2021	NO	Mortal
	1035-9	Neumonía (anteriormente neutropenia febril)	27/05/2021	23.06.2021	NO	Recuperado
	1035-11	E Faecimun Sepsis (fiebre previa)	28/07/2021	13/08/2021	NO	Recuperado
		Circunstancias sociales	23/08/2021	31/08/2021	NO	Recuperado
1035-12	Fiebre	08/07/2021	17.07.2021	NO	Mortal	
Complejo Hospitalario de Jaén	1036-1	Leucostasis	29.10.2021	31.10.2021		Mortal
	1036-3	Síndrome de lisis tumoral	03/07/2020	05/07/2020	SÍ	Mortal
	1036-2	Disnea	10/07/2020	10.07.2020	NO	Mortal
		Tromboembolia pulmonar	10.07.2020	10.07.2020	NO	Mortal

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Complejo Hospitalario de Jaén	1036-5	Enfermedad hepática	09.12.2020	23.12.2020		Recuperado
		Hemorroides	02/12/2020	23/12/2020		Recuperado
		Epistaxis	07/06/2021	14/06/2021	NO	Recuperado
	1036-8	Proceso infeccioso de origen desconocido	08.10.2021	08.10.2021	NO	Fallecido
H Universitario Virgen de la Victoria	1037-4	Obstrucción colónica	04/08/2021	10/08/2021	No	Recuperado
Txagorritxu	1039-2	Infección respiratoria	14/01/2021	21/01/2021	NO	Mortal
		Insuficiencia renal crónica	14 de enero de 2021	21 de enero de 2021		No recuperado
	1039-3	Neumonía por COVID-19	04/11/2020	12.11.2020		Mortal
		Neumonía bilateral (anterior: Neumonía por COVID-19)	04/11/2020	12/11/2020		Fallecido
	1039-4	Insuficiencia cardíaca descompensada	10.05.2021	13.05.2021	NO	Resuelto
		Deterioro del estado general	18/05/2021	20.05.2021	NO	Mortal
	1039-5	Deterioro general del estado	23/09/2021	25.09.2021	NO	Mortal
H Universitario Puerta del Mar	1040-1	Insuficiencia cardíaca	02.03.2020	07/03/2020	NO	Mortal
	1040-2	Bacteriemia por Enterococcus faecium (anteriormente fiebre)	12/06/2020	03.07.2020	NO	Mortal
	1040-6	Trombosis en el lugar de colocación del catéter PICC	26/10/2021	05.11.2021	NO	Recuperado
H. Universitari Joan XXIII (Tarragona)	1041-2	Empeoramiento de la enfermedad debido a insuficiencia renal y progresión de la enfermedad (fallecimiento previo)	26.10.2020	26.10.2020	NO	Mortal
	1041-3	Astenia y sangre en las heces	08/12/2020	En curso	NO	En recuperación

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
H. Universitari Joan XXIII (Tarragona)	1041-3	Neumonía basal izquierda	08.12.2020	17.12.2020		Recuperado
		Hemorragia digestiva	08/12/2020	17/12/2020		Recuperado
		Fiebre	12/01/2021	22/01/2021	NO	Recuperado
		Hemorragia digestiva	23/02/2021	19/03/2021		Recuperado
		Infección respiratoria	19/03/2021	09/04/2021		recuperado
	1041-6	Neumotórax	05/03/2021	06.03.2021	NO	Recuperado
H San Pedro de Alcántara	1042-1	Insuficiencia respiratoria	12.10.2019	12.10.2019	NO	Mortal
	1042-6	Hepatitis aguda (antes de la fiebre)	29/04/2020	08.05.2020	SÍ	No se ha recuperado
	1042-8	Pneumoniae	22/03/2020	27.03.2020	NO	Recuperados
		Neutropenia	07/09/2020	N/A	NO	No recuperado
		Diarrea por Clostridium difficile	20/10/2020	25.10.2020	NO	Recuperado
		Hematuria	03/02/2021	09/02/2021	NO	Recuperado/Resuelto
		Tumor de vesícula biliar	21/12/2020	09/02/2021	NO	Recuperado/Resuelto
	1042-9	Insuficiencia renal aguda	18/06/2020	24.06.2020	SÍ	Recuperado
		Fibrilación auricular	19/06/2020	19/06/2020	NO	Recuperado
		Neumonía	10/06/2020	04/07/2020	NO	Fallecido
	1042-10	Infección por Clostridium difficile (anterior neutropenia febril)	19/07/2020	29/07/2020	NO	Recuperado
		Shock séptico	3 de agosto de 2020	22/08/2020	NO	Fallecido

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
H San Pedro de Alcántara	1042-11	Celulitis por Aspergillus	30.09.2020	05/11/2020	SÍ	Recuperado
		Infiltración cutánea de células leucémicas (anteriormente pioderma gangrenoso)	17/05/2022	En curso	NO	No recuperado/No resuelto
	1042-12	Trombosis tibial posterior (tromboflebitis)	25/08/2020	19/09/2020	SÍ	Recuperado
		Fiebre probablemente relacionada con celulitis	2 de septiembre de 2020	15/09/2020	NO	Recuperado
		Reactivación del CMV	04/09/2020	11/09/2020	SÍ	Recuperado
		Shock séptico (fiebre previa)	16/11/2020	20/11/2020	NO	Fallecido
	1042-16	Neumonía	12/11/2020	En curso	NO	No recuperado
		Fallos multiorgánicos	29/12/2020	En curso	No	No recuperado
		Hemorragia digestiva (anterior insuficiencia multiorgánica)	29/12/2020	05/01/2021	No	Fallecido
	1042-17	Ectima gangrenoso (anteriormente celulitis)	23/08/2021	20/09/2021	NO	Recuperado
		Neumonía	07/09/2021	En curso	NO	No recuperado
		Neumonía	07/09/2021	28.09.2021	NO	Fallecido
	1042-18	Shock séptico (fiebre previa)	18/12/2020	24 de diciembre de 2020	SÍ	Recuperado
		Colitis (anteriormente tiflitis)	05/01/2021	10/01/2021	NO	No recuperado
		Insuficiencia renal aguda	21/12/2020	10/01/2021		No recuperado
		Sepsis	25/12/2020	10/01/2021	NO	Fallecido
	1042-20	Neumonía	08/02/2021	03.03.2021	NO	Recuperados

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Insuficiencia cardíaca	11/02/2021	En curso	NO	No recuperado
H San Pedro de Alcántara	1042-20	Bacteriemia por Staphylococcus hominis	19/02/2021	03.03.2021	NO	Recuperado
		Shock séptico	09/03/2021	15/03/2021	NO	Recuperado
		Neumonía	09/03/2021	23/03/2021	NO	Fallecido
	1042-22	Neumonía (anteriormente fiebre)	08/07/2021	16.07.2021	NO	Recuperado
	1042-26	Infección perianal	28/07/2021	18/08/2021	NO	Mortal
	1042-27	Infección respiratoria por rinovirus (anteriormente neumonía)	24/11/2021	26.11.2021	NO	Recuperado
		Progresión de la LMA (previo empeoramiento general)	10/12/2021	27/12/2021	SÍ	FALLECIDO
	1042-28	Infección respiratoria por adenovirus (con fiebre previa)	10/12/2021	21.12.2021	NO	Recuperado
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta (Girona)	1043-2	Neutropenia febril	12 de noviembre de 2019	14/11/2019	NO	resuelto
		SUICIDIO	02/12/2019	02/12/2019	NO	Mortal
	1043-4	Fatiga	25/06/2020	06.07.2020	NO	Recuperado
		Vómitos	27/05/2020	03/06/2020	NO	Recuperado
		Fiebre	15/09/2020	24/09/2020	NO	Recuperado
		Sepsis por Klebsiella pneumoniae (anteriormente fiebre)	04/10/2020	27/10/2020	NO	Recuperado
	1043-6	Neutropenia febril	16/12/2020	21.12.2020	SÍ	Recuperado
		Fístula anal	01/03/2021	05/03/2021	NO	recuperado
		Infección bronquial	02/11/2020	13/11/2020	NO	Recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
H. Morales Meseguer	1044-1	Eritema multiforme	24.06.2021	28/06/2021	NO	En recuperación
	1044-1	Diarrea	11.10.2021	15.10.2021	NO	Recuperado/resuelto
		Sepsis de origen respiratorio	07/12/2021	28/12/2021	NO	En recuperación
		Infección por SARS-CoV-2	30/04/2022	05/05/2022	NO	Recuperándose/Resolviéndose
CHOP	1045-1	Neumonía bilateral	09/03/2021	18.03.2021	NO	Mortal
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	1046-1	Infección del tracto urinario	22.06.2020	en curso	NO	No se ha recuperado
		Neumonía por COVID-19	01/04/2020	24.04.2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril relacionada con una infección odontogénica	21/07/2020	En curso	NO	No recuperado
		Neumonía de probable origen bacteriano	05/08/2020	14/08/2020	No	Recuperado
	1046-2	Neutropenia febril, absceso cerebral, endocarditis y neumonía por COVID-19	20/03/2020	03/04/2020	NO	Fallecimiento
	1046-6	Positivo en COVID-19	12/09/2020	15/09/2020	NO	Fallecido
	1046-7	Neumonía COVID-19	15/11/2022	21.11.2022	NO	Recuperado/Resuelto
	1046-9	Neutropenia febril	20/05/2021	26.05.2021	NO	Mortal
	1046-10	Neumonía	05/09/2021	21.09.2021	NO	Mortal
H Regional Universitario de Málaga	1047-1	Infección por Staphylococcus hominis	01.12.2019	08.12.2019	NO	recuperado
		Absceso anal (previa hospitalización por absceso anal con intervención quirúrgica)	30/12/2019	10/01/2020	NO	recuperado
		Heces alquitranadas	12/01/2020	14/01/2020	NO	recuperado

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Neumonía Positivo Covid-19	23/03/2020	26/03/2020	NO	Fallecidos
H Regional Universitario de Málaga	1047-1	Hemorragia digestiva alta	24 de marzo de 2020	26 de marzo de 2020	NO	Mortal
	1047-2	Neutropenia febril	17/12/2021	23.12.2021	NO	Recuperado
		Neumonía por COVID-19	25/04/2022	05/05/2022	NO	Fallecido
	1047-4	Médula ósea hipocelular	16/06/2020	23/06/2020	SÍ	Recuperado
		Dificultad respiratoria/disnea	27/06/2022	En curso	NO	Fallecido
	1047-5	Neumonía por COVID-19	02.11.2020	22.11.2020	NO	Mortal
	1047-7	Neumonía por COVID-19	07/11/2020	12/11/2020		Mortal
	1047-9	Neutropenia febril	08/02/2021	04.03.2021	NO	Recuperado
		Infección pulmonar (neumonía)	20/03/2021	26/03/2021	NO	Fallecido
	1047-13	Neumonía	18/09/2021	20/09/2021	NO	Mortal
	1047-14	Deterioro general	14/11/2021	16.11.2021	NO	Recuperado
		Fibrilación auricular	14/11/2021	En curso	NO	En recuperación
		Neutropenia febril	17/11/2021	03/12/2021	SÍ	Recuperado
H. Madrid Norte Sanchinarro	1048-1	Neutropenia febril	05.06.2020	09.06.2020	SÍ	Resuelta
		Diverticulitis aguda	10/08/2020	03/09/2020	NO	Mortal
	1048-3	Neumonía	28/05/2021	31.05.2021	NO	Mortal
	1048-4	Hematoma subdural	26 de junio de 2021	En curso	NO	En recuperación

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
		Fiebre sin causa aparente	28/06/2021	En curso	NO	En recuperación
H. Madrid Norte Sanchinarro	1048-4	Fallecimiento atribuido a la progresión de la enfermedad	30.06.2021	30.06.2021	NO	Mortal
H Universitario Virgen del Rocío	1049-1	Neumonía lobar	22/03/2020	23/04/2020	NO	Recuperado
	1049-3	Numerosas hemorragias intracraneales	20/11/2020	20.11.2020	NO	Mortal
	1049-4	Shock séptico	15/08/2020	25/08/2020	NO	Recuperado
	1049-4	Deterioro de la salud	23/11/2020	23.11.2020	NO	Mortal
	1049-10	Insuficiencia renal aguda y trombosis venosa e	22/04/2021	24.04.2021	NO	Recuperado
	1049-13	Neutropenia febril	20/07/2021	27/07/2021	NO	recuperado
Neumonía por COVID (anteriormente neutropenia febril)		29/07/2021	22/08/2021	NO	Fallecido	
Hospital Infanta Sofía	1050-1	Neutropenia febril	13.04.2020	17/04/2020	NO	Recuperado
		Accidente cerebrovascular isquémico	02/05/2020	03/05/2020	NO	Fallecido
		Neumonía	02/05/2020	03/05/2020	NO	Mortal
	1050-3	Hematocele	07/12/2020	12 de diciembre de 2020	NO	Mortal
	1050-5	Lesión renal aguda	21/07/2021	26.07.2021	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	09/08/2021	26/08/2021	NO	Fallecido
	1050-6	Fiebre	30/09/2021	15.10.2021	NO	Recuperado
		Celulitis en MSI (fiebre previa)	08/11/2021	15/11/2021	NO	Recuperado
		Infección urinaria por Klebsiella pneumoniae	05/01/2022	En curso	NO	En recuperación

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez	1051-1	Exacerbación de la enfermedad renal crónica	10.05.2021	19.05.2021	NO	Recuperado
ICO Hospitalet	1052-1	Neumonía por COVID-19 (antes infección pulmonar)	25/01/2021	05/02/2021	NO	Recuperado
	1052-2	Neutropenia febril	11/05/2020	En curso	NO	Recuperado
	1052-3	Neumonía	09.10.2020	23.10.2020	NO	Recuperado
		Lesión renal aguda	30/10/2020	04/11/2020	NO	No recuperado
		Sepsis, lesión renal aguda, colitis por Clostridium difficile	30/10/2020	04/11/2020	NO	Fallecido
		Choque séptico	31/10/2020	04/11/2020	NO	Mortal
	1052-4	Neutropenia febril	01/02/2021	06/02/2021	NO	Recuperado
		Infección pulmonar	01/02/2021	10/02/2021	NO	Recuperado
	1052-5	Neutropenia febril	14/12/2020	17.12.2020	NO	Recuperado
		Neutropenia febril	21/12/2020	07/01/2021	NO	recuperado
		Íleo paralítico	04/01/2021	07/01/2021	NO	Fallecido
	1052-6	Neutropenia febril	02/12/2020	11.01.2021	NO	Recuperado
	1052-8	Insuficiencia cardíaca	18/01/2021	29.01.2021	NO	Recuperado
	1052-9	Neutropenia febril	11/07/2021	15.07.2021	NO	Recuperado
1052-9	Neutropenia febril	03/08/2021	16/08/2021	NO	Recuperado	
Hospital Universitario de Canarias	1053-2	Empeoramiento del estado general	03.09.2020	03.09.2020	NO	Fallecido
	1053-3	Sangrado gingival	28/11/2020	28.11.2020	NO	Mortal

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN SAE	FECHA DE INICIO	FECHA DE FINALIZACIÓN	RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO	ESTADO DEL PACIENTE
	1053-4	Fiebre	31.05.2021	03.06.2021	NO	Recuperados
Hospital Universitario de Canarias	1053-6	Sepsis	12/02/2022	14/02/2022	NO	Mortal

Anexo 3: Desviaciones mayores

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Quirón Madrid	1012-1	C1D1 (11/11/2019) C1D3 (13/11/2019) y C1D5 (15/11/2019)	El farmacéutico no informó de las variaciones de temperatura que se produjeron durante los envíos realizados el 24/09/2019 y el 13/11/2019, y los viales se administraron a los pacientes.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de farmacia la importancia de revisar la temperatura del registrador de datos de los envíos recibidos en el centro.	17.12.2019	13.01.2022
	1012-1	EAC: Accidente cerebrovascular hemorrágico	No se notificó un EAG de accidente cerebrovascular hemorrágico en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	27.05.2021	13.01.2022
	1012-2	EAC: Debilidad generalizada	No se notificó el AA GRAVE «Debilidad generalizada» en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	27.05.2021	13.01.2022
	1012-5	Día 29 del ciclo 8	No se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc al paciente.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	20.10.2022	
Hospital General Nuestra Señora del Prado	1013-1	Ciclo 3	El SAE inicial (Infección respiratoria 06/03/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	07.05.2021	07.05.2021
	1013-1	C9D29 (10/09/2020)	No se recogieron muestras de sangre, plasma y suero durante el C9D29 para el laboratorio central.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo.	28.10.2021	28.10.2021
	1013-2	Ciclo 1	El SAE inicial (infección respiratoria por coronavirus, 15/03/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	07.05.2021	07.05.2021
	1013-3	Ciclo 2	El AA GRAVE inicial (neutropenia febril del 19/10/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	07.05.2021	07.05.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1013-4	Ciclo 4	El AA GRAVE inicial «Neutropenia febril» (17/09/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (21/09/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su recepción.	28.10.2021	28.10.2021
	1013-4	Ciclo 7	La primera reacción adversa grave (SAE) por infección urinaria, ocurrida entre el 18 y el 22 de diciembre de 2021, se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo de (24 horas). Se notificó el 14 de marzo de 2022.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	15.03.2022	15.03.2022
Hospital General Nuestra Señora del Prado	1013-4	Ciclo 8	El EAI inicial por infección por COVID-19, ocurrido entre el 13/01/2022 y el 15/01/2022, se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas). Se notificó el 14/03/2022.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	15.03.2022	15.03.2022
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-6	AA GRAVE Fibrilación auricular	Según el protocolo, todos los acontecimientos adversos graves (AAG) deben notificarse en un plazo de 24 horas desde su recepción, pero el AAG inicial «fibrilación auricular» (12 de junio de 2021) no se notificó en el plazo de 24 horas, ya que se recibió el 15 de junio de 2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	19/08/2020	19/08/2020
	1014-18	Selección	No se realizó análisis serológico	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	25.01.2021	11.06.2021
	1014-23	Selección	No se realizó la prueba citogenética	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	17.03.2021	
	1014-3	Ciclo 8	El centro retrasó 7 días el inicio de este ciclo. Sin embargo, no se produjo ningún efecto adverso que justificara el retraso. El retraso está documentado en el historial médico, pero no se indica el motivo	Producto en investigación	Durante la visita de seguimiento, se recuerda al equipo de investigación la importancia de seguir el calendario de administración del fármaco según el protocolo. El tratamiento con los fármacos del estudio se repetirá cada 28 días. Se recomienda encarecidamente que la administración de dosis en ambos grupos de tratamiento se realice en las fechas especificadas	03.05.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-11	EAC Infección pulmonar 2# 12 de septiembre de 2020	No se notificó el AA GRAVE Infección pulmonar 2# en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	03/05/2021	11 de junio de 2021
	1014-17	EIE: Infección pulmonar n.º 2 02/abr/2021	El caso n.º 2 de infección pulmonar (SAE) no se notificó en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	03.05.2021	11.06.2021
	1014-21	EAC: fallo multiorgánico	No se notificó el AA GRAVE «fallo multiorgánico» en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	03.05.2021	11.06.2021
	1014-23	EAC: síndrome de lisis tumoral.	AA GRAVE: síndrome de lisis tumoral. No se notificó el fallo en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	03.05.2021	11.06.2021
	1014-28	Selección	El paciente fue aleatorizado sin realizarle la serología del VIH. Esta se realizó posteriormente (03/05/2021)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos de selección especificados en el protocolo antes de iniciar el ciclo 1.	03.05.2021	11.06.2021
	1014-8	EAC: Hemorragia gastrointestinal baja	No se notificó ningún AA GRAVE de hemorragia gastrointestinal baja en las 24 horas siguientes.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	13.08.2021	20.09.2021
	1014-3	Progresión de la LMA (AA GRAVE) 03/jun/2021	La progresión de la LMA (AA GRAVE) no se notificó en un plazo de 24 horas. Además, el centro es consciente de que el plazo no se notificó correctamente y necesita actualizarse en un seguimiento.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	29.06.2021	29.06.2021
	1014-18	Cribado	No se realizó el análisis citogenético	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita	29 de junio de 2021	29.06.2021
	1014-2	AEGrave: Fallecimiento 29/jul/2020	No se notificó la muerte por AA GRAVE en un plazo de 24 horas.	Seguridad/AE sGraves	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	13/08/2021	08.02.2022
	1014-32	Selección	No se determinaron el antígeno de superficie de la hepatitis B ni los anticuerpos contra el antígeno central no se determinaron	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita	15.09.2021	08/02/2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-36	Selección	No se determinaron el antígeno de superficie de la hepatitis B ni los anticuerpos contra el antígeno central no se determinaron	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita	15.09.2021	08/02/2022
	1014-6	Infección pulmonar grave	No se notificó ninguna infección pulmonar grave en las primeras 24 horas.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	20.09.2021	20.09.2021
	1014-14	Infección pulmonar 01/08/2021	El AA GRAVE «Infección pulmonar» no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	20.09.2021	20.09.2021
	1014-16	EAC Neutropenia febril 17/11/2021	EAC Neutropenia febril no se notificó en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	20.09.2021	20.09.2021
	1014-24	EAC: infección pulmonar	El AA GRAVE «Infección pulmonar» no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los acontecimientos adversos graves deben notificarse en un plazo de 24 horas	14.01.2022	08/02/2022
	1014-29	EIE Infección pulmonar	La infección pulmonar SAE no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	08.02.2022	08.02.2022
	1014-29	EAC: Infección anorrectal	El AA GRAVE «Infección pulmonar» no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	08.02.2022	08.02.2022
	1014-28	EAC Faringitis	El AA GRAVE «Infección pulmonar» no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	08.02.2022	08.02.2022
	1014-32	EAC Neutropenia febril	La infección pulmonar por SAE no se notificada en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	08.02.2022	08.02.2022
	1014-11	Ciclo 4, ciclo 16 y ciclo 17	El ciclo de tratamiento comenzó con más de una semana de retraso sin que ello estuviera justificado por ningún SAE	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de cumplir con los plazos del protocolo	08.04.2022	
	1014-14	Ciclo 4	El ciclo de tratamiento comenzó con más de una semana de retraso sin que ello estuviera justificado por ningún acontecimiento adverso grave	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de cumplir con los plazos del protocolo	08.04.2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-6	Ciclo 3	El ciclo de tratamiento comenzó con más de una semana de retraso sin que ello estuviera justificado por ningún acontecimiento adverso grave	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de cumplir con los plazos del protocolo	10.05.2022	
	1014-7	Ciclo 8	El ciclo de tratamiento se inició con más de una semana de retraso sin que ello estuviera justificado por ningún acontecimiento adverso grave	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de cumplir los plazos del protocolo	10.05.2022	
	1014-7	Ciclo 10	No se han completado los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	10.05.2022	
	1014-8	Ciclo 9	Ciclo de tratamiento iniciado con más de una semana de retraso sin que se haya justificado por ningún AA GRAVE	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de cumplir con los plazos del protocolo	10.05.2022	
	1014-9	Ciclo 5	El ciclo de tratamiento comenzó con más de una semana de retraso sin que ello estuviera justificado por ningún acontecimiento adverso grave	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de cumplir con los plazos del protocolo	10.05.2022	
	1014-18	C2D29	No se han realizado los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	06.09.2022	
	1014-15	C2D29	No se evaluó la respuesta al final del ciclo.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	08.11.2022	
	1014-24	C4D1	El ciclo 4 comenzó con tres semanas de retraso.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	08.11.2022	
	1014-13	C2D29	No se notificó ningún AA GRAVE por transaminasas elevadas (toxicidad hepática) (23 de noviembre de 2020).	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	15.12.2022	
	1014-18	SCR	No se realizaron análisis de coagulación durante el periodo de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	15.12.2022	
	1014-18	SCR	No se realizaron análisis serológicos durante el periodo de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	15.12.2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	1014-9	C9D29	No se realizaron la visita ni los procedimientos	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	30.03.2023	
	1014-9	EOT	No se ha realizado la evaluación de la respuesta	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	30.03.2023	
	1014-25	C4D29	No se realizaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	30 de marzo de 2023	
	1014-26	C8D29	No se cumplimentaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	05.04.2023	
	1014-29	EOT	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	26.04.2023	1014-29
	1014-36	C4D29, C6D29, C8D29, C10D29 EOT	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	26.04.2023	
	1014-36	EOT	No se evaluó la respuesta al tratamiento.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	26.04.2023	
	1014-24	Ciclo 4 Ciclo 6	Los cuestionarios no se realizaron el día 29, sino el día 1 del mismo ciclo.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	30.05.2023	
	1226-3	Ciclo 8	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	30.05.2023	
	1014-28	Ciclo 1-Ciclo 2	Durante el cribado no se prescribió una profilaxis antibiótica obligatoria durante los dos primeros ciclos. La paciente solo recibió tratamiento con ciprofloxacino del 24/04/2021 al 29/04/2021.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	26.10.2023	26.10.2023
	1014-29	Ciclo 1-Ciclo 2	La profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos no se prescribió durante la selección. El paciente solo recibió tratamiento con	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	26.10.2023	26.10.2023

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario y Politécnico La Fe			levofloxacino y piperacilina/tazobactam del 06/06/2021 al 21/06/2021.				
	1014-30	Ciclo 1-Ciclo 2	Durante la fase de cribado no se prescribió una profilaxis antibiótica obligatoria durante los dos primeros ciclos. La paciente solo recibió tratamiento con piperacilina/tazobactam del 21/07/2021 al 30/07/2021.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	26.10.2023	26.10.2023
	1014-2	Ciclo 2 Ciclo 3	El día 5 de administración de Pevo se administró el día 7 sin una justificación válida.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	21.07.2023	
	1014-13	Ciclo 6	El cuestionario se realizó una semana después de la fecha solicitada.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos en el protocolo durante cada visita.	21.07.2023	
	1014-18	Ciclo 3 Ciclo 4 Ciclo 5	La administración del día 5 de Pevo se realizó el día 7 sin una justificación válida.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	21.07.2023	
	1014-18	Ciclo 6	El cuestionario se realizó una semana después de la fecha solicitada.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo durante cada visita.	21.07.2023	1014-18
Hospital Clínico San Carlos	1015-2	C10D29 (28/06/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	31.01.2023	31.01.2023
	1015-2	C11D1 (27/06/2022) C12D1 (26/07/2022) C13D1 (23/08/2022)	No se determinó el peso del paciente 1015-2 desde C11D1 (27/06/2022) hasta C13D1 (23/08/2022)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	31.01.2023	31.01.2023
	1015-2	C2D1 (27/07/2021) C3D1 (07/09/2021) C4D1 (05/10/2021) C5D1	No se determinó el peso durante C2D1, C3D1, C4D1, C5D1, C6D1 y C7D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita	21.06.2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Clínico San Carlos		(15/11/2021) C6D1 (14/12/2021) C7D1 (11/01/2022)					
	1015-2	C10D29 (28/06/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	31.01.2023	31.01.2023
	1015-2	Visita de selección (17/06/2021)	No se realizó la prueba de HbsAc	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos para verificar que el paciente cumple los criterios de inclusión y no cumple ningún criterio de exclusión.	23/09/2021	
	1015-2	C4D29 (02/11/2021)	No se realizaron cuestionarios durante el C4D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	17.02.2022	17.02.2022
H Universitario Salamanca	1017-3	C6D29 (31/05/2021) C9D29 (23/08/2021)	No se determinó el porcentaje de blastos en sangre periférica para confirmar la respuesta completa durante los días C6D29 y C9D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo	24.11.2021	24.11.2021
	1017-9	Selección (26/08/2021)	El Dr. Félix López firmó el consentimiento informado del paciente 1017-9 antes de su inclusión en el Registro de Delegación y Formación.	Buenas prácticas clínicas	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de incluir a todos los investigadores en el Registro de Delegación y Formación antes de realizar cualquier procedimiento del estudio.	24.11.2021	24.11.2021
	1017-1	Selección (05/05/2020)	No se determinaron el tiempo de protrombina, el BUN, la urea, el fosfato, la AST, la bilirrubina directa, el calcio, el magnesio y el bicarbonato durante la coagulación y el análisis bioquímico completo del suero de la selección.	Cuestiones de laboratorio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	31.07.2020	31.07.2020
	1017-1	Ciclo 2	El SAE inicial «Sepsis causada por E. coli» (08/07/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo.	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los SAE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	27.05.2021	27.05.2021
	1017-2	Ciclo 1	El AA GRAVE inicial «Deterioro de la función renal» (30/06/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	27.05.2021	27.05.2021
	1017-10	C3D1 (15/11/2021)	No se determinó el peso durante el C3D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	15.02.2022	15.02.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Salamanca	1017-7	C8D29 (21/04/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C8D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	20.09.2022	20.09.2022
	1017-7	C11D1 (27/06/2022)	No se determinó el peso durante C11D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	20.09.2022	20.09.2022
	1017-3	C18D29 (05/09/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C18D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	21.09.2022	21.09.2022
	1017-11	C1D1 (22/09/2021)	No se programó profilaxis antibacteriana del 22/09/2021 al 28/09/2021.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana a partir del primer día de la fase C1, de acuerdo con lo establecido en el protocolo.	09.08.2022	09.08.2022
	1017-11	C2D29 (15/11/2021) C6D29 (14/03/2022) C8D29 (16/05/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C2D29, C6D29 y C8D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	09/08/2022	09/08/2022
	1017-7	Ciclo 2	Durante el ciclo 2, el paciente 1017-7 interrumpió la administración de azacitidina en más de una ocasión, siendo su pauta 2-2-3 en los días 06/09, 07/09, 09/09, 10/09, 13/09, 14/09 y 15/09.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de cumplir con las directrices de administración especificadas en el protocolo.	10.08.2022	10.08.2022
	1017-7	C4D1 (15/11/2021)	Según el protocolo, la cantidad de fármaco del estudio que se administrará se basará en la superficie corporal (SC). La SC se calculará utilizando una fórmula estándar el día 1 del ciclo 1, y el día 1 de los ciclos posteriores si el paciente experimenta una variación >5 % en el peso corporal con respecto al peso utilizado para el cálculo más reciente de la SC. El paciente 1017-7 recibirá siempre la misma dosis a partir del ciclo 1. Además, el peso del paciente 1017-7	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación que los pacientes deben recibir la dosis según el protocolo, basándose en la superficie corporal (SC). La SC se calculará utilizando una fórmula estándar el día 1 del ciclo 1, y el día 1 de los ciclos posteriores si el paciente experimenta una variación superior al 5 % en su peso corporal con respecto al peso utilizado para el cálculo más reciente de la SC. Asimismo, se recuerda que es importante determinar el peso, ya que la dosis del tratamiento se establece en función del peso durante cada ciclo.	10.08.2022	10.08.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Salamanca			sufrió una desviación >5 % desde los 60 kg durante el C2D1 (09/06/2021) hasta los 46,1 kg durante el C4D1 (15/11/2021) y la dosis de azacitidina no se modificó.				
	1017-7	C6D29 (14/02/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C6D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	10.08.2022	10.08.2022
	1017-8	C3D3 (10/06/2021)	No se recogieron las últimas muestras de PK correspondientes a C3D3.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	31.05.2022	31.05.2022
	1017-8	C4D29 (29/11/2021) C6D29 (14/02/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C4D29 y C6D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	31.05.2022	31.05.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1017-8	Ciclos 1 a 6	<p>Según el protocolo, la dosis del fármaco del estudio que se administrará se basará en la superficie corporal (SC). La SC se calculará utilizando una fórmula estándar el día 1 del ciclo 1, y el día 1 de los ciclos posteriores si el paciente experimenta una variación >5 % en el peso corporal con respecto al peso utilizado para el cálculo más reciente de la SC. El paciente 1017-8 recibió siempre la misma dosis desde el ciclo 1 hasta el ciclo 5 sin tener en cuenta su SCA. No se pesó al paciente en el día 1 del ciclo 6. La dosis del paciente nunca superó ni fue inferior en un 10 % a la que debería haber recibido, pero el centro no siguió las instrucciones del protocolo.</p> <p>Además, el peso del paciente 1017-8 sufrió una desviación > 5 % desde los 64,2 kg durante el C1D1 (02/08/2021) hasta los 58 kg durante el C5D1 (13/12/2021) y la dosis de azacitidina y pevonedistat no se modificó.</p> <p>Por otra parte, en el último ciclo realizado por el paciente (ciclo 6) el 17/01/2022 no se determinó el peso.</p>	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación que los pacientes deben recibir la dosis según el protocolo, basándose en la superficie corporal (SC). La SC se calculará utilizando una fórmula estándar el día 1 del ciclo 1, y el día 1 de los ciclos posteriores si el paciente experimenta una variación superior al 5 % en su peso corporal con respecto al peso utilizado para el cálculo más reciente de la SC. Asimismo, se recuerda que es importante determinar el peso, ya que la dosis del tratamiento se establece en función del peso durante cada ciclo.	31.05.2022	31.05.2022
Hospital Clínico Universitario de Valencia	1018-1	C1D5 (08/11/2019)	Se administró el tratamiento del estudio a pesar de que el paciente presentaba una lesión renal aguda de grado 4, notificada como un acontecimiento adverso grave (SAE), y la decisión del investigador retrasó la administración.	Producto en investigación	El investigador principal informó de que la farmacia deberá confirmar con él o con el equipo de investigación la dispensación del tratamiento del estudio cada día del ciclo antes de dispensar el tratamiento a los pacientes que participan en el estudio.	10.12.2019	05.02.2020
	1018-1	N/A	El centro notificó los siguientes AA GRAVE iniciales fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h): - Delirio - Infección respiratoria	Seguridad/AA GRAVE	Durante la visita, se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento.	06.02.2020	
	1018-2	N/A	El centro notificó el formulario de AA GRAVE inicial fuera del plazo	Seguridad/AA GRAVE	Durante la visita, se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA	23.11.2020	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
			establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE Leucocitosis		GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento.		
Hospital Clínico Universitario de Valencia	1018-7	NA	El centro notificó un formulario de AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 horas): - EAC: paro cardíaco	Seguridad/AA GRAVE	Durante la visita, se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los SAE en las 24 horas siguientes a su conocimiento.	17.12.2020	
	1018-8	Selección (08/02/2021)	No se realiza radiografía de tórax	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos y seguir el calendario de tratamiento de acuerdo con el protocolo	02.06.2021	04/06/2021
	1018-14	Selección (24/05/2021)	No se realiza la radiografía de tórax	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos y seguir el calendario de tratamiento de acuerdo con el protocolo	12-13/07/2021	15/07/2021
	1018-9	C18D29	No se ha realizado la evaluación de la respuesta del ciclo.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el calendario de tratamiento de acuerdo con el protocolo	18 de octubre de 2022	
	1018-15	C4D29	No se cumplimentaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	18.01.2023	
Hospital General Universitario de Alicante	1019-2	Seguimiento de un SAE: rectorragia	El seguimiento de la SAE no se notificó en las 24 horas siguientes al conocimiento de la nueva información descrita en el protocolo	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar la información sobre los AA GRAVE en los plazos establecidos por el protocolo	30.06.2020	31.07.2020
	1019-2	Visita de selección (15/02/2020)	Se realizaron pruebas serológicas el 26/11/2019, previa firma del ICF.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos durante el periodo de selección	30.06.2020	16/09/2020
	1019-2	Seguimiento 3 AA GRAVE Infección urinaria con fiebre previa sin foco definido	No se notificó el evento adverso grave de seguimiento en las 24 horas siguientes al conocimiento de la nueva información descrita en el protocolo.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar la información sobre los AA GRAVE en los plazos establecidos por el protocolo.	16.07.2020	
	1019-5	Selección 10/01/2021	No se volvieron a determinar los niveles de albúmina y bilirrubina en los 5 días previos al inicio del tratamiento	Criterios de selección	Se recuerda al centro los procedimientos que deben llevarse a cabo en cada visita.	14/05/2021	13/05/2021
	1019-5	Ciclo 10 D29 (29/11/2021)	En este ciclo no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro los procedimientos que deben llevarse a cabo en cada visita.	05.05.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital General Universitario de Alicante	1019-5	Ciclo 10 D29 (29/11/2021)	En este ciclo no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro los procedimientos que deben seguirse en cada visita.	05.05.2021	
	1019-5	N/A	No se inició la profilaxis antibiótica en C1D1 (11/01/2021), ya que se prescribió fluconazol y levofloxacino a partir del 13/01/2021	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de la profilaxis antibiótica prescrita a partir del día 1 del ciclo 1 o antes.	25.10.2022	
H Cruces	1020-1	C1D1 (11/03/2020)	El 11 de marzo de 2020 se administró al paciente 38 mg de pevonedistat en lugar de 32,8 mg (dosis correcta)	Producto en investigación	Durante la visita de seguimiento, se recuerda al equipo de investigación la importancia de calcular correctamente la dosis que se va a administrar al paciente y de revisar la dosis antes de la administración	20.08.2020	03.09.2020
	1020-2	C5D1 (10/08/2020 y 31/08/2020)	El día 1 del ciclo 5 se llevó a cabo el 8 de octubre de 2020 y el día 2 del ciclo 5 se retrasó debido a un efecto adverso; cuando se reinició el ciclo el 31 de agosto de 2020, se volvió a administrar la dosis del día 1 del ciclo 5: -C5D1 (10/08/2020) -C5D1 (31/08/2020)	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos y seguir el calendario de tratamiento según el protocolo durante cada visita.	01.12.2020	18.12.2020
	1020-2	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE: neutropenia febril	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	25.02.2021	04.03.2021
	1020-2	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - EAI: Infección cutánea	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y la forma correcta de cumplimentar dicho formulario.	25.02.2021	04.03.2021
	1020-2	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE: infección anal	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	25.02.2021	04.03.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1020-2	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE Neutropenia febril	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario del CRF y la forma correcta de cumplimentar dicho formulario.	01-02/09/2021	06.09.2021
H Cruces	1020-2	NA	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del periodo establecido en el protocolo (24 h): -AA GRAVE miositis (en el músculo recto femoral del muslo izquierdo) (29/03/2021-16/04/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	01-02/09/2021	06.09.2021
	1020-2	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): -AA GRAVE miositis (en el músculo recto femoral del muslo izquierdo) (26/04/2021-13/05/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y cómo cumplimentarlo correctamente.	01-02/09/2021	06.09.2021
	1020-3	C2D5 (19/03/2021)	Pks No se recogieron muestras durante el C2D5	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	13.07.2022	13.07.2022
	1020-1	Ciclo 2	El 10/06/2020 se notificó un AA GRAVE inicial de neutropenia febril (06/05/2020), fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección, tal y como especifica el protocolo.	10.02.2022	Sí
	1020-1	Ciclo 3	El primer caso de lesión renal aguda (LRA) (17/05/2020) se notificó el 10/06/2020, fuera del plazo establecido en el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección, tal y como especifica el protocolo.	10.02.2022	Sí
	1020-2	Ciclo 3	El AA GRAVE inicial «Neutropenia febril (bacteriemia)» (01/07/2021) se notificó el 06/08/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección, tal y como especifica el protocolo.	10.02.2022	Sí
	1020-2	Ciclo 4	El AA GRAVE inicial «bronconeumonía» (17/07/2021) se notificó el 01/09/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los acontecimientos adversos graves en un plazo de	10.02.2022	Sí

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
					24 horas desde su constatación, tal y como se especifica en el protocolo.		
	1020-3	Ciclo 3	El AA GRAVE inicial «Neutropenia febril» (16/04/2021) se notificó el 10/05/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección, tal y como especifica el protocolo.	10.02.2022	Sí
H Cruces	1020-4	Ciclo 1	El 5 de mayo de 2021 se notificó un evento adverso grave (AA GRAVE) de insuficiencia respiratoria (2 de mayo de 2021), fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección, tal y como especifica el protocolo.	10.02.2022	Sí
Hospital Universitario Ramón y Cajal	1021-1	C1D5 (30/11/2019)	La azacitidina se administra tras la infusión de pevonedistat. Se ha confirmado que la seguridad del paciente no se ve afectada.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de administrar el tratamiento en el orden establecido por el protocolo.	04.06.2020	
	1021-2	Selección (12/05/2019)	El paciente no cumplía los criterios de inclusión: valor de albúmina en el momento de la aleatorización	Criterios de selección	Se recuerda al equipo investigador los valores de los criterios de inclusión que los pacientes deben cumplir en el momento de la aleatorización	04/06/2020	
	1021-2	N/A	El centro notificó los siguientes AA GRAVE de seguimiento y consultas fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - SAE de intolerancia oral - Consulta 2: intolerancia oral	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y cómo cumplimentarlo correctamente.	04.06.2020	
	1021-3	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE: hipertensión pulmonar	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	12.03.2021	
	1021-3	Selección (22/06/2021)	No se realizaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos de selección, especialmente cuando dichos procedimientos afectan a la evaluación de los objetivos del ensayo.	29.07.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Ramón y Cajal	1021-3	C2D29 (31/08/2021)	No se extrajeron muestras de médula ósea ni de sangre periférica (no se evaluó la respuesta)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de enviar las muestras al laboratorio central para su análisis, especialmente cuando los procedimientos afectan a la evaluación de los objetivos del ensayo.	29.07.2021	
	1021-3	C12D29	No se realizó la BM	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	21.04.2022	
	1021-3	AA GRAVE	No se notificó ningún caso de neutropenia febril (31/08/2021-11/09/2021) dentro del periodo de ventana (24 h)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los AA GRAVE de las últimas 24 horas.	21.04.2022	
	1021-3	SAE	No se notificó ningún caso de neutropenia febril (SAE) (16/09/2021-20/09/2021) dentro del periodo de ventana (24 h)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los AA GRAVE que se hayan producido en las últimas 24 horas.	21/04/2022	
	1021-13	AA GRAVE	El AA GRAVE «Insuficiencia respiratoria» (30/08/2021-07/09/2021) no se notificó dentro del plazo establecido (24 h)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los AA GRAVE de las últimas 24 horas.	21.04.2022	
	1021-03	Ciclo 8, día 29 (15/02/2021)	No se han completado los cuestionarios Eq5, QLQC30 y Eortc	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos y seguir el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	04.08.2022	
	1021-08	EAC	No se notificó un AA GRAVE de fiebre sin causa clara en las 24 horas siguientes al inicio del evento.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar todos los acontecimientos adversos graves (SAE) ocurridos en las últimas 24 horas.	04.08.2022	
	1021-13	Selección	El centro no envió la muestra de médula ósea al laboratorio central, ya que el paciente se sometió a la biopsia (11/08/2021) un par de días antes de firmar el ICF (13/08/2021).	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE ocurridos en las últimas 24 horas.	05.10.2022	
	1021-1	C8D29 C10D29	No se realizaron EQ5, EORTC ni QLQC30 durante estas visitas	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los SAE ocurridos en las últimas 24 horas.	22.02.2023	
	1021-3		No se administró profilaxis antibiótica durante los dos primeros ciclos.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE ocurridos en las últimas 24 horas.	22.02.2023	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Ramón y Cajal	1021-4		No se administró profilaxis antibiótica durante los dos primeros ciclos.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los AA GRAVE ocurridos en las últimas 24 horas.	22.02.2023	Sí
	1021-8	C15D29	No se realizaron las pruebas EQ5, EORTC ni QLQC30 durante estas visitas	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los SAE ocurridos en las últimas 24 horas.	22.02.2023	Sí
HGTIP- ICO Badalona	1022-1	N/A	El centro notificó el siguiente AA GRAVE inicial fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h): - AA GRAVE: vómitos iniciales	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	30.10.2020	05.11.2020
	1022-1	Selección (12/12/2019)	No se realizaron cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo durante cada visita.	17.06.2021	21.06.2021
	1022-10	Ciclo 3 (03/05/2021)	Se realizaron dos interrupciones durante el ciclo de tratamiento (solo se permite una)	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos y seguir el calendario de tratamiento de acuerdo con el protocolo	20.10.2021	22.10.2021
	1022-12	Selección	No se cumplimentaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	02.06.2022	
	1022-11	C18D29	No se han cumplimentado los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	13.12.2022	
	1022-11	EOT	No se rellenaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos y el programa de tratamiento de acuerdo con el protocolo	13.12.2022	1022-11
Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín	1023-3	29.06.2020	Se notificó un SAE de neumonía fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	29.06.2021	
	1023-2	Selección (02/07/2020)	Se realizó la coagulación el 02/07/2020, tras la inclusión del paciente 1023-2 el 11/06/2020.	Criterios de selección	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	01/09/2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Gran Canaria Dr. Negrín	1023-7	26.10.2021	Se notificó un AA GRAVE de colecistitis fuera del plazo especificado de 24 horas desde la recepción	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de enviar los formularios de eventos adversos graves (SAE) en un plazo de 24 horas para garantizar la seguridad del paciente.	26.10.2021	
	1023-5	C10 D29 C12 D29 C15 D 29	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27.05.2022	
	1023-5	C12 D29	No se realizaron pruebas de evaluación de la respuesta, como la BMA y los análisis de sangre. Porque al paciente no le gusta que se las hagan	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27.05.2022	
	1023-7	C10 D 29 C12 D 29	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27 de mayo de 2022	
	1023-8	C4 D29	No se realizó una biopsia de médula ósea para evaluar la respuesta al tratamiento	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27.05.2022	
	1023-8	C4 D29 C6 D29 C 8 D29	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27.05.2022	
	1023-5	EOT (24/03/2022)	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	28.07.2022	
	1023-7	C15D29 (01/03/2022)	En esta visita no se completaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni EORTC.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	28.07.2022	
	1023-8	C10 D29 EOT	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	28.07.2022	
1023-7	C18D29, C21D29, C24D29 y EOT	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	18.10.2022		
CHUS	1024-5	C24 D29	No se realizaron las visitas del día 3 y del día 5	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	23.09.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1024-5	Día 1 del ciclo 1	No se prescribió profilaxis antibiótica para el día 1 del ciclo 1	Medicación concomitante	Se recuerda al centro la importancia de la profilaxis antibiótica prescrita tan pronto como se inicie el tratamiento.	14.12.2022	
	1024-5	Ciclo 2, día 29	No se realizaron los cuestionarios EQ5, QLQ ni EORTC	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	14.12.2022	
Complejo Hospitalario Torrecárdenas	1025-1	EOT	La dosis de pevonedistat debería haberse reducido al 50 %, pero, por error, se redujo al 50 % la dosis de azacitidina y no se modificó la dosis de pevonedistat. Se comunicó al monitor y se rectificó en las siguientes dosis del ciclo.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de calcular y verificar que se administren las dosis correctas al paciente	2 de septiembre de 2020	
	1025-2	C1D3 (25/10/2020)	Se administró pevonedistat tras el periodo de estabilidad: el pevonedistat se preparó el día C1D3 (25/10/2020) a las 9:30 h, se almacenó en el frigorífico una vez preparada la y se administró al día siguiente por la mañana (26/10/2020) después de las 8:00 h.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos de acuerdo con el protocolo.	07.04.2021	
	1025-1	Ciclo 1	El 06/07/2020 se notificó un EAI inicial de insuficiencia cardiopulmonar entre el 03/07/2020 y el 13/07/2020, fuera del plazo (24 horas desde la notificación) establecido por el protocolo (24 horas) el 06/07/2020.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	25.04.2022	25/04/2022
	1025-2	Ciclo 7	El 17/05/2021 se notificó un SAE inicial de dolor lumbar entre el 05/12/2021 y el 14/05/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas desde la notificación) el 17/05/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo establecido por el protocolo (24 horas).	25/04/2022	25/04/2022
	1026-1	Ciclo 1 a ciclo 8	El paciente recibió pevonedistat antes de la administración de azacitidina	Producto en investigación	Parece que hubo un malentendido con las enfermeras del estudio. Aunque se les indicó que administraran azacitidina antes de pevonedistat, en el formulario de administración hospitalaria se indica el orden contrario. Se sugiere al coordinador del estudio que actualice dichos formularios, ya que podrían dar lugar a malentendidos fácilmente. Se preparará un NTF para dejar constancia de este asunto	29.04.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Basurto	1027-1	Ciclo 1 Ciclo 2	No se prescribe la profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio en la selección del paciente 1027-1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	19.10.2022	19.10.2022
	1027-1	Ciclo 9	Durante el ciclo 9 de administración de AZA hay más de una interrupción del tratamiento, ya que el 01/06/2022 es festivo. El paciente recibió tratamiento del 01/03/2022 al 01/05/2022, el 01/07/2022 y del 01/10/2022 al 01/12/2022.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de programar el tratamiento de acuerdo con el protocolo	19.10.2022	19.10.2022
	1027-2	Selección (17/06/2021)	No se realizaron cuestionarios durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	14.09.2021	14 de septiembre de 2021
	1027-2	Ciclo 1	La infección urinaria por E. coli (SAE inicial) se notificó fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE y las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	14.09.2021	14.09.2021
	1027-2	Ciclo 1	El EAI inicial de sepsis se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE y las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	27/09/2021	27.09.2021
H. Universitario Reina Sofía	1028-7	C1D3		Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	12.01.2021	
	1028-2	(25/10/2020)		Seguridad/Eventos adversos graves	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	14 de abril de 2021	14.04.2021
	1028-2	Ciclo 1 Ciclo 2	La profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio no se administra durante ese periodo. Al paciente se le prescribió levofloxacino el 21/08/2021 y se le retiró el 07/09/2020.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	14.04.2021	14.04.2021
	1028-5	Ciclo 1	Se notificó el AA GRAVE inicial (duodenitis 02/11/2020) fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su conocimiento	15.04.2021	15.04.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Reina Sofia	1028-7	Seguimiento	El primer caso de muerte súbita (MS) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AEs Graves	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación	15.04.2021	15.04.2021
	1028-9	Ciclo 2	El AA GRAVE inicial del paciente 1028-9 (parada cardiorrespiratoria) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	14.04.2021	14.04.2021
	1028-5	Selección (15/10/2020)	No se realizó una radiografía de tórax durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	17/08/2021	17.08.2021
	1028-7	Selección (11/11/2020)	No se realizó una radiografía de tórax durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	17 de agosto de 2021	17/08/2021
	1028-11	Selección (03/08/2021)	No se realizaron cuestionarios durante la selección	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	18/08/2021	18/08/2021
	1028-8	Ciclo 9	El formulario de AA GRAVE inicial por neumonía del paciente 1028-8 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 10/09/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-10	Ciclo 2	El síndrome febril inicial con focos de celulitis abdominal del paciente 1028-10 no se notificó en las primeras 24 horas. Se notificó el 24/08/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-10	Ciclo 2	El formulario inicial de shock séptico (SAE) del paciente 1028-10 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 22/09/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-10	C2D1 (02/08/2021)	No se determinó el peso durante C2D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-10	C2D29 (30/08/2021)	Las muestras de sangre total, plasma y suero no se enviaron al laboratorio central durante el día 29 del ciclo.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-10	C2D29 (30/08/2021)	La evaluación de la respuesta no fue evaluada por el centro local.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos	06.10.2021	06.10.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
					especificados en el protocolo durante cada visita.		
	1028-3	C4D29 (21/12/2020) C6D29 (15/02/2021)	No se determinó el % de blastos en Pb para confirmar la RC durante C4D29 y C6D29.	Cuestiones de laboratorio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	06.10.2021	06.10.2021
	1028-11	Ciclo 4	El caso 1028-11 de fibrilación auricular del estudio SAE inicial no se notificó en las primeras 24 horas. Se notificó el 12 de febrero de 2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/01/2022	21/01/2022
	1028-11	Ciclo 5	El AA GRAVE inicial (celulitis en la pierna) del paciente 1028-11 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 13/01/2022	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/01/2022	21/01/2022
	1028-11	C2D1 (03/09/2021)	No se determinó el peso durante C2D1	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita	21/01/2022	21/01/2022
H Universitario Reina Sofía	1028-11	C2D29 (04/10/2021)	Por error, no se recogieron ni se enviaron al laboratorio central las muestras de sangre total, sangre periférica y suero durante el día 29 del ciclo.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	21.01.2022	21/01/2022
	1028-11	C2D29 (04/10/2021)	La evaluación de la respuesta no fue evaluada por el centro local durante la C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	21.01.2022	21.01.2022
	1028-11	C2D29 (04/10/2021)	No se realizaron cuestionarios durante el C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	21.01.2022	21.01.2022
	1028-11	C4D29 (15/12/2021)	Por error, no se recogieron ni se enviaron al laboratorio central las muestras de BM, PB y suero durante el C4D29. Estas muestras se enviaron durante el C5D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	21/01/2022	21.01.2022
	1028-11	C4D29 (15/12/2021)	La evaluación de la respuesta no fue evaluada por el centro local durante C4D29. La evaluación de la respuesta se evaluó durante C5D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	21/01/2022	21.01.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Reina Sofía	1028-12	Ciclo 1	La SAE inicial (neumonía) del paciente 1028-12 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 08/10/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	21.01.2022	21.01.2022
	1028-12	Ciclo 1	El AA GRAVE inicial de insuficiencia renal del paciente 1028-12 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 08/10/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/01/2022	21/01/2022
	1028-8	C1D22 (23/12/2020) C1D29 (30/12/2020)	No se realizaron análisis hematológicos durante C1D22 y C1D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	22.04.2022	22.04.2022
	1028-8	Ciclo 2	No se recogieron las muestras farmacocinéticas del ciclo 2 correspondientes al ciclo 2.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	22.04.2022	22.04.2022
	1028-8	C2D29 (15/02/2021)	No se realizaron cuestionarios durante la C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita	22.04.2022	22.04.2022
	1028-8	C4D29 (12/04/2021)	No se realizaron cuestionarios durante el C4D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita	22.04.2022	22.04.2022
Hospital Clínico de Valladolid	1029-2	Selección (18/01/2021)	El AA GRAVE «Neumonía» se notificó 24 horas después de su detección.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar a tiempo los acontecimientos adversos graves.	24/03/2021	24.03.2021
	1029-3	Cribado 04/01/2021	El paciente 1029-3 no completó el consentimiento para el almacenamiento de muestras	Consentimiento informado	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos de acuerdo con el protocolo	08/07/2021	
	1029-6	Cribado	No se realizó el HbsAc en la serología de la visita de cribado	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los parámetros especificados en el protocolo.	08.07.2021	
	1029-7	Cribado	No se realizó la prueba de HbsAc en la serología de la visita de cribado	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los parámetros especificados en el protocolo.	08.07.2021	
	1029-9	Selección (08/07/2021)	No se realizó la prueba de HbsAc en el análisis serológico de la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los parámetros especificados en el protocolo.	06.10.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Clínico de Valladolid	1029-11	Selección (27/07/2021)	No se realizó la prueba de HbsAc en la serología de la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los parámetros especificados en el protocolo.	06.10.2021	
	1029-12	Cribado (07/09/2021)	No se realizó la prueba de HbsAc en la serología de la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los parámetros especificados en el protocolo.	06.10.2021	
	1029-9	C3 a C7	El paciente no se ha pesado durante algunos ciclos, su peso ha variado más de un 10 % y no se ha ajustado la dosis.	Producto en investigación	Se recuerda al centro la importancia de pesar al paciente en todos los ciclos, ya que la dosis total depende de la superficie corporal.	17.02.2022	24.02.2022
	1029-4	De C1 a C14	El peso ha variado más de un 5 % durante este periodo y las dosis de pevonedistat no se han ajustado en consecuencia.	Producto en investigación	Se recuerda al centro la importancia de pesar al paciente en todos los ciclos, ya que la dosis total depende de la superficie corporal.	07.06.2022	
	1029-9	C8D3 (02/09/2022)	Se administró pevonedistat antes de la azacitidina	Producto en fase de investigación	Se recuerda al centro la importancia de seguir el tratamiento, ya que primero podría administrarse la azacitidina y luego el pevonedistat.	07.06.2022	
	1029-1	C1D1	No hay pruebas de que se prescribiera profilaxis antibiótica	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de la profilaxis antibiótica según el protocolo	25.01.2023	
	1029-4	Ciclo 21, día 29	Los cuestionarios Qof se realizaron el 20-09-2022. Un día después de la fecha en que deberían haberse realizado y, por lo tanto, tras la administración del fármaco en investigación	Se recuerda al centro de estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar todas las actividades especificadas en el protocolo.	25/01/2023	
	1029-9	C15D29	Los cuestionarios Qof se realizaron el 20-09-2022. Un día después de la fecha en que deberían haberse realizado y, por lo tanto, tras la administración del fármaco en investigación ()	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar todas las actividades especificadas en el protocolo.	25.01.2023	
CHUAC	1030-6	C9D1 (07/03/2022)	No se realizó la prueba de HbsAc en la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	25/08/2021	
	1030-7	Selección (08/07/2021)	No se realizó la prueba de HbsAc en la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	25/08/2021	
	1030-1	10.03.2020	Se ha extraviado por error el ICF del paciente 1030-1.	Consentimiento informado	Se recuerda al centro la importancia de conservar el ICF.	11.11.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
CHUAC	1030-6	AA GRAVE	SAE Probable aspergilosis pulmonar invasiva, fecha de inicio 07/07/2021, notificada el 02/03/2022	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de realizar todas las actividades especificadas en el protocolo.	10/05/2022	
	1030-7	Fecha de finalización del ensayo (12/04/2022)	En este ciclo no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar todas las actividades especificadas en el protocolo.	10.05.2022	
	1030-7	N/A	El paciente falleció sin haber firmado el ICF-PIS V2.0 (20/01/2022).	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de firmar todas las nuevas versiones del ICF tan pronto como se publiquen.	18.10.2022	
	1030-7	C1D1 (16/07/2021)	El paciente comenzó la profilaxis antibiótica tras iniciar el ciclo 1, día 1, el 16/07/2021.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de firmar todas las nuevas versiones del ICF tan pronto como se publiquen.	18.10.2022	10:30-7
	1030-8	C8D29 (13/04/2022) C10 D29 (13/06/2022)	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda a los usuarios la importancia de firmar todas las nuevas versiones de la CIF tan pronto como se publiquen.	18.10.2022	1030-8
Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre	1031-3	Ciclo 1 (16/02/2021)	El paciente comienza a tomar profilaxis antibiótica (16/02/2021) tras iniciar el tratamiento con azacitidina (26/01/2021).	Medicación concomitante	Se recuerda al centro la importancia de apoyar el tratamiento con profilaxis antibiótica desde la aleatorización hasta completar el segundo ciclo.	24.03.2021	
	1031-3	Selección	El ICF fue firmado por el investigador principal Alfons Serrano, quien no fue delegado ni recibió formación al respecto.	Buenas prácticas clínicas	Se recuerda al centro la importancia de que todos los procedimientos especificados en el protocolo sean realizados por personal debidamente delegado y formado.	18.01.2022	
Hospital Universitario 12 de Octubre	1032-5	Ciclo 3	El 5 de mayo de 2021 se notificó un caso de insuficiencia renal aguda (SAE) inicial (30/04/2021) fuera del plazo establecido en el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los AA GRAVE y consultas dentro del plazo establecido por el protocolo.	31.01.2022	31.01.2022
	1032-7	Ciclo 1	El AA GRAVE «Deterioro del estado general» (25/09/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas), el 03/02/2022.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los SAE y consultas dentro del plazo establecido por el protocolo.	31.01.2022	31.01.2022
	1032-4	C6D2 (08/06/2021)	El paciente no acudió al centro, por lo que no se le administró la segunda dosis de azacitidina y se realizaron dos interrupciones en el ciclo de tratamiento.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de seguir el procedimiento establecido para el fármaco en estudio de acuerdo con el protocolo en cada visita.	22 de septiembre de 2021	
	1032-3	Ciclo 1 Ciclo 2	No se prescribió al paciente la profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio.		Se recuerda al centro la importancia de apoyar el tratamiento con profilaxis antibiótica desde la	07.03.2023	07.03.2023

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
					aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.		
	1032-4	Ciclo 10 Ciclo 11	Durante el ciclo 10, la paciente 1032-4 interrumpió la administración de azacitidina en más de una ocasión, con un esquema de 5-1-1 en los días 10/04/2021-10/08/2021 y 10/11 y 10/13. Durante el ciclo 11, la paciente 1032-4 interrumpió la administración de azacitidina en más de una ocasión, con un esquema de 3-1-3 en los días 03/11/2021-05/11/2021, 08/11 y 10/11/2021-12/11/2021.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de cumplir con las directrices de administración especificadas en el protocolo.	15.09.2022	15.09.2022
	1032-1	Ciclo 1	El SAE inicial «Deterioro del estado general» (27/04/2020) del paciente 1032-1 se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas) (23/02/2022).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar todos los SAE y consultas de conformidad con el plazo establecido por el protocolo.	23.06.2022	23.06.2022
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	1033-6	Selección (22/06/2021)	No se realizaron las pruebas de HbsAc y HbcAc en la serología de la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	14.10.2021	
Hospital Universitario Central de Asturias	1034-1	Cribado (30/03/2020)	No se realizaron pruebas serológicas durante el cribado.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	10 de agosto de 2020	
H. Universitario Central de Asturias	1034-2	Selección (14/05/2020)	No se realizaron pruebas serológicas durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	10.08.2020	10.08.2020
	1034-4	Selección (05/10/2020)	No se realizaron pruebas serológicas durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	19.05.2021	18.05.2021
	1034-5	Ciclo 5	Se notificó el SAE inicial «celulitis submaxilar» (05/05/2021) fuera del plazo establecido por el protocolo.	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	10.08.2021	10.08.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Central de Asturias	1034-7	Selección (24/02/2021)	La Dra. Bernal no prescribió a la paciente la profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio porque considera que, dado que la paciente no presenta neutropenia al inicio del tratamiento, sería más perjudicial que beneficiosa para ella.	Medicación concomitante	Se recuerda al centro la importancia de apoyar el tratamiento con profilaxis antibiótica desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	10.08.2021	11.08.2021
	1034-8	Selección (09/03/2021)	La Dra. Bernal no prescribió a la paciente la profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio, ya que considera que, dado que la paciente no presenta neutropenia al inicio del tratamiento, sería más perjudicial que beneficiosa para ella.	Medicación concomitante	Se recuerda al centro la importancia de apoyar el tratamiento con profilaxis antibiótica desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	10.08.2021	11.08.2021
	1034-4	Ciclo 3	El AA GRAVE inicial «Neutropenia febril» (14/12/2020) se notificó fuera del periodo establecido por el protocolo.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	10.08.2021	10.08.2021
	1034-1	Ciclo 6	El AA GRAVE inicial «Muerte súbita» (25/10/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (22/10/2021)	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-2	Ciclo 1	El AA GRAVE inicial «Derrame pleural izquierdo» (14/05/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (22/10/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-3	Ciclo 1	El AA GRAVE inicial «Insuficiencia respiratoria» (15/10/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (22/10/2021).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-9	Ciclo 5	La fiebre inicial de SAE (26/08/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (22/09/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-10	Ciclo 4	El AA GRAVE inicial de neutropenia (20/08/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (31/08/2021)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	22.10.2021	22.10.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Hospital Universitario Central de Asturias	1034-7	C2D29 (21/04/2021)	No se recogieron muestras de sangre, plasma y suero durante el C2D29 para enviarlas al laboratorio central.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-7	C2D29 (21/04/2021)	La evaluación de la respuesta no se evaluó durante la reunión C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo en cada visita.	22.10.2021	22 de octubre de 2021
	1034-10	C2D29 (28/06/2021)	No se recogieron muestras de BM, PB y suero durante el C2D29 para el laboratorio central.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-10	C2D29 (28/06/2021)	La evaluación de la respuesta no se evaluó durante la reunión C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo en cada visita.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-11	C4D29 (27/09/2021)	No se recogieron muestras de BM, PB y suero durante el C4D29 para el laboratorio central.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-11	C4D29 (27/09/2021)	La evaluación de la respuesta no se evaluó durante el C4D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo en cada visita.	22.10.2021	22.10.2021
	1034-11	C4D29 (27/09/2021)	No se recogieron las muestras para C4D29 ni se enviaron al laboratorio central, y no se determinó la evaluación de la respuesta.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	07.02.2023	07.02.2023
	1034-9	C4D1 (28/06/2021)	El paciente comienza el ciclo 4 siete días antes (28/06/2021) de lo establecido en el protocolo, sin respetar los 14 días de descanso desde la última dosis de azacitidina (15/06/2021).	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de administrar correctamente el tratamiento, cumpliendo con el régimen y la posología establecidos por el protocolo.	20.12.2022	20.12.2022
	1034-4	Ciclo 2	El efecto adverso grave (AA GRAVE) inicial de neutropenia febril, ocurrido entre el 28/11/2020 y el 04/12/2020, se notificó fuera del plazo establecido en el protocolo (30/11/2020)	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar las consultas sobre AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su recepción.	26/09/2022	26.09.2022
	1034-1	Selección (30/03/2020)	No se realizaron pruebas serológicas durante el cribado. La última prueba serológica disponible en la historia clínica era del 03/12/2019, cuatro meses antes del cribado.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	04/08/2022	04.08.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1034-13	C1D1 (30/08/2021)	No se recogió la última muestra farmacocinética (tras la infusión de pevo) durante C1D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recoger todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	04.08.2022	04.08.2022
	1034-7	C2D29 (21/04/2021)	No se realizaron cuestionarios durante la C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	11.03.2022	11.03.2022
	1034-4	C2D29 (30/11/2020)	No se recogieron muestras de médula ósea, sangre periférica y suero, ni se enviaron al laboratorio central durante el C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recoger y enviar todas las muestras especificadas en el protocolo durante cada visita.	11.03.2022	11.03.2022
	1034-4	C2D29 (30/11/2020)	No se realizaron cuestionarios durante la C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	11.03.2022	11.03.2022
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	1035-1	Selección (04/05/2020)	La bilirrubina total no se determinó durante el análisis bioquímico completo de suero del cribado.	Cuestiones relacionadas con el laboratorio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	23.06.2020	23.06.2020
	1035-9	C15D29 (03/10/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C15D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	26/01/2023	26.01.2023
	1035-15	C10D29 (28/07/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	02.12.2022	02.12.2022
	1035-12	Ciclo 1	El 1 de julio de 2020 se notificó una hernia inguinal encarcelada entre el 29 de junio y el 14 de julio de 2020, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar todos los acontecimientos adversos graves (AAG) en el plazo establecido en el protocolo (24 horas).	26.10.2022	26.10.2022
	1035-8	C18D29 (06/06/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C18D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	27.10.2022	27.10.2022
	1035-1	C18D29 (25/10/2021) C24D29 (11/04/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C18D29 y C24D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	19/07/2022	19.07.2022
	1035-9	C6D29 (09/12/2021)	No se realizaron cuestionarios durante C6D29 y C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	20.07.2022	20.07.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete		C10D29 (04/04/2022)					
	1035-1	Ciclo 26	El formulario IPatient 1035-1 ICF fue firmado por la paciente, y su hija lo fechó el 30/05/2022, mientras que la fecha del PI es el 01/06/2022 (las fechas no coinciden). Además, la paciente no completó ni su nombre ni el nombre del PI.	Consentimiento informado	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de completar correctamente el PIS-ICF; se revisó el proceso completo de consentimiento con el investigador y se recordó al equipo de investigación que el profesional encargado del consentimiento debe documentar siempre la conversación sobre el consentimiento en la historia clínica del paciente, indicando que este ha sido informado sobre la nueva información del estudio PEVOLAM, se le ha proporcionado la nueva versión 2.0 del PIS-ICF, que firma por duplicado y recibe una copia del PIS-ICF.	14.06.2022	14.06.2022
	1035-10	C10D29 (07/03/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	15.06.2022	15.06.2022
	1035-15	C2D29 (09/12/2021) C6D29 (04/04/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C2D29 y C6D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo.	15.06.2022	15.06.2022
	1035-1	Ciclo 1	El centro notificó el AA GRAVE inicial «Insuficiencia respiratoria» entre el 08/05/2020 y el 18/05/2020, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 15/05/2020.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	15.06.2022	15.06.2022
	1035-2	Ciclo 2	El centro notificó el AA GRAVE inicial «Hemorragia cerebral» entre el 21/08/2020 y el 21/08/2020, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 24/08/2020.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	15.06.2022	15.06.2022
	1035-11	Ciclo 1	El centro notificó el AA GRAVE inicial «fiebre» entre el 28/07/2021 y el 13/08/2021 fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 30/07/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	15.06.2022	15.06.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1035-12	Ciclo 1	El centro notificó el AA GRAVE inicial «Fiebre» entre el 08/07/2021 y el 17/07/2021, fuera del periodo e e establecido por el protocolo (24 h). Se notificó un AA GRAVE « » el 12/07/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los SAE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	15.06.2022	15.06.2022
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	1035-1	Ciclo 15	El formulario de infección pulmonar (neumonía) como acontecimiento adverso grave (AAG) inicial del paciente 1035-1 no se notificó en un plazo de 24 horas. Se notificó el 19/07/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	21.09.2021	21.09.2021
	1035-5	Ciclo 8	El formulario inicial de shock séptico (SAE) del paciente 1035-5 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 02/06/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/09/2021	21/09/2021
	1035-9	Ciclo 1	El formulario de AA GRAVE inicial por neumonía (anteriormente neutropenia febril) del paciente 1035-9 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 08/06/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/09/2021	21/09/2021
	1035-9	Ciclo 4	El formulario inicial de AA GRAVE por fiebre del paciente 1035-9 no se notificó en 24 horas. Se notificó el 26/08/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21.09.2021	21/09/2021
	1035-9	Ciclo 4	Durante el ciclo 4, el paciente recibe las últimas 5 dosis de azacitidina y las dos últimas de pevonedistat fuera del intervalo permitido de los primeros 14 días del ciclo.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de cumplir con el régimen de tratamiento establecido por el protocolo durante cada ciclo.	21.09.2021	21.09.2021
	1035-11	Ciclo 2	El formulario de circunstancias sociales del paciente 1035-11 correspondiente al AA GRAVE inicial no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 21/09/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	21/09/2021	21/09/2021
Complejo Hospitalario de Jaén	1036-2	Ciclo 1	El AA GRAVE inicial (disnea 10/07/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	20.04.2021	20.04.2021
	1036-5	Ciclo 2	El SAE inicial (hemorroides, 12/02/2020) se notificó fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	20.04.2021	20.04.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1036-5	Ciclo 2	El AA GRAVE inicial (enfermedad hepática, 09/12/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	20.04.2021	20.04.2021
	1036-5	Ciclo 6	El AA GRAVE inicial (epistaxis 07/06/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	29.06.2021	29.06.2021
Complejo Hospitalario de Jaén	1036-1	C4D29 (06/07/2020) C6D29 (31/08/2020) C9D29 (23/11/2020) C12D29 (15/02/2021)	No se determinó el porcentaje de blastos en la sangre periférica durante la evaluación de la respuesta para confirmar la remisión completa.	Cuestiones de laboratorio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recopilar y determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	29.09.2021	29.09.2021
	1036-4	C4D29 (11/09/2020)	No se realizó la evaluación de la respuesta, ya que, por error, no se recogió la muestra de médula ósea local.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recoger todas las muestras especificadas en el protocolo.	29.09.2021	29.09.2021
	1036-8	Ciclo 2	El proceso infeccioso inicial de gravedad (SAE) de origen desconocido del paciente 1036-8 se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento	05.01.2022	05.01.2022
	1036-5	C2D29 (14/12/2020)	No se realizaron cuestionarios durante el C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	05.01.2022	05.01.2022
	1036-1	Ciclo 21	El AA GRAVE inicial «Leucostasis» (29/10/2021) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas). El AA GRAVE se notificó el 03/11/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su conocimiento	03/02/2022	03.02.2022
	1036-1	C9D3 (28/10/2020) C9D5 (30/10/2020)	No se realizaron análisis selectivos de química sérica durante C9D3 y C9D5 hasta C11D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	03.02.2022	03.02.2022
	1036-1	C10D29 (21/12/2020)	No se realizaron cuestionarios durante C10D29, C12D29 y C21D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	03.02.2022	03.02.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H. Universitario Virgen de la Victoria	1037-4	EOT	El paciente EOT no fue evaluado debido a su fallecimiento, pero se cree que ya había iniciado el ciclo 17 antes del día de su muerte.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	24.05.2022	
	1037-6	EOT	No se cumplimentaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	24.10.2022	
Txagorritxu	1039-2	SAE Infección respiratoria	No se notificó la reacción adversa grave de infección respiratoria en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	01.06.2021	
	1039-2	AA GRAVE Infección respiratoria, 4.ª consulta	La 4.ª consulta sobre la infección respiratoria grave no fue respondida en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras la recepción de la notificación.	01.06.2021	
	1039-2	AA GRAVE Empeoramiento de la insuficiencia renal crónica	No se notificó ningún agravamiento de la insuficiencia renal crónica (SAE) en las primeras 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	01.06.2021	
	1039-3	EAC Neumonía	No se notificó el AA GRAVE «Neumonía» en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	01.06.2021	
	1039-4	Selección	Las muestras del biobanco se enviaron antes de que se firmara el ICF	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador que las muestras del biobanco no forman parte de la atención habitual y no pueden enviarse antes de que el paciente dé su consentimiento para participar en el estudio.	01.06.2021	
	1039-4	Selección	Las muestras del biobanco se enviaron antes de que se firmara el ICF	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación que las muestras del biobanco no constituyen la atención habitual y no pueden enviarse antes de que el paciente dé su consentimiento para participar en el estudio.	01.06.2021	
	1039-4	EAC: Insuficiencia cardíaca descompensada	No se notificó el AA GRAVE «Insuficiencia cardíaca descompensada» en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	01.06.2021	
	1039-4	Farmacocinética	C2D1 No se tomó la muestra previa a la dosis 10 minutos antes de la AZA. En su lugar, se toma después de la administración de AZA	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación los plazos de farmacocinética.	01.06.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1039-4	Selección	No se notificó un deterioro general como AA GRAVE en las primeras 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	20.01.2022	
	1039-5	C6 D29 y EOT	En esta visita no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 ni Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	01.08.2022	
Hospital Universitario Puerta del Mar	1040-1	Ciclo 2	El SAE inicial (insuficiencia cardíaca, 02/03/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	27.04.2021	27.04.2021
	1040-2	Ciclo 2	El AA GRAVE inicial (insuficiencia febril, 12/06/2020) se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su constatación.	27.04.2021	27.04.2021
	1040-1	Selección (23/01/2020)	No se realizaron pruebas de coagulación durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	18.11.2021	18.11.2021
	1040-6	Ciclo 3	El paciente interrumpió la administración de AZA más de una vez dentro del mismo ciclo (diciembre-enero).	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de administrar la dosis según las directrices del protocolo.	18.11.2021	18.11.2021
	1040-6	Ciclo 12	Se interrumpe la administración de AZA al paciente más de una vez dentro del mismo ciclo (octubre).	Producto en investigación	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de seguir el programa de tratamiento según el protocolo	18.11.2021	18.11.2021
	1040-6	C3D1 (28/12/2020)	No se realizó el pesaje durante el día 3 del ciclo hasta el 1 de abril de 2021, cuando se registró un peso de 69,8 kg, sin cambios significativos.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	18/11/2021	18/11/2021
	1040-6	Ciclo 12	Se notificó el primer AA GRAVE (trombosis en el lugar de implantación del PICC) fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas desde su detección.	18.11.2021	18.11.2021
	1040-6	C10D29 (06/09/2021)	No se realizaron cuestionarios durante el C10D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	03.03.2022	03.03.2022
H. Universitari Joan XXIII (Tarragona)	1041-7	Visita de cribado (13/04/2021)	No se determinó el HbsAc en el análisis serológico de la visita de cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos para verificar que el paciente cumple los criterios de inclusión y no cumple ninguno de los criterios de exclusión.	15/09/2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1041-8	C12D29	No se realizó el cuestionario complementario de la EORTC en la visita de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	06/07/2022	28/12/2022
	1041-8	C15D29	No se realizó el cuestionario complementario de la EORTC en la visita de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	21/12/2022	
H San Pedro de Alcántara	1042-1	Selección (08/10/2019)	Durante la visita, se revisó la medicación concomitante y se confirmó que el paciente tomaba un inductor del CYP3A4 desde el 07/10/2019 y en el momento de C1D1. Por lo tanto, no cumplía el criterio de exclusión n.º 19	Medicación concomitante	Durante la visita, se revisó la medicación concomitante y se confirmó que el paciente tomaba un inductor del CYP3A4 desde el 10 de julio de 2019 y en el momento de la visita C1D1. Por lo tanto, no cumplía el criterio de exclusión n.º 19. Se informó al equipo de investigación de la desviación del protocolo y se les recordó la importancia de revisar todos los criterios de selección. Asimismo, tras consultar con el promotor, se modificó el formulario de criterios de selección para indicar los inductores del CYP3A4 que se incluyen como medicación prohibida por el protocolo.	02.03.2020	02.03.2020
	1042-8	N/A	El centro notificó el siguiente AA GRAVE inicial y el seguimiento fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h): AA GRAVE: neumonía basal derecha	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y cómo cumplimentarlo correctamente.	12-13/11/2020	25.11.2020
	1042-8	C10D3 (16/12/2020) y C10D5 (18/12/2020)	Estas visitas no se realizaron (ni el control analítico ni la toma de constantes vitales)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita	21-22/12/2020	11/01/2021
	1042-8	Ciclos 11, 12 y 13	No se realizaron las visitas médicas C11D3, C11D5, C13D3, C13D5, C14D3 y C14D5 (ni el control de los signos vitales).	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos de acuerdo con el protocolo.	27.05.2021	31.05.2021
	1042-8	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): AA GRAVE hematuria	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a	27.05.2021	31.05.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H San Pedro de Alcántara					través del FRC y la correcta cumplimentación del formulario.		
	1042-10	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): - AA GRAVE Neumonía - EAC: insuficiencia renal aguda - AA GRAVE: Fibrilación auricular	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los SAE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los SAE a través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario.	19-20/01/2021	26.01.2021
	1042-11	C2D29 (14/09/2020), C4D29 (14/12/2020) y C6D29 (08/02/2021)	Los blastos en sangre periférica no fueron determinantes	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	27.05.2021	31.05.2021
	1042-17	Ciclos 1 y 2	No se administró la profilaxis antibacteriana obligatoria durante el primer y el segundo ciclo del estudio.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	20-21/07/2021	
	1042-22	Ciclo 1	Se suspendió la levofloxacina en el ciclo 1.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo.	27.05.2021	31.05.2021
	1042-16	N/A	Se notificó un AA GRAVE de hemorragia gastrointestinal más de 24 horas después del inicio del evento.	Seguridad/EAC	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y cómo cumplimentarlo correctamente.	06.04.2022	
	1042-26	AA GRAVE	Se notificó un AA GRAVE de infección perineal más de 24 horas después del inicio del evento.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a través del CRF y la cumplimentación correcta del formulario.	06.09.2022	
	1042-27	AA GRAVE	El AA GRAVE «Deterioro general» se notificó más de 24 horas después del inicio del evento.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves (AAG) en las 24 horas siguientes	06.09.2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H San Pedro de Alcántara					a su conocimiento. Asimismo, se repasa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AAG a través del formulario de registro clínico (FRC) y cómo cumplimentarlo correctamente.		
	1042-22	C10 D29	En este ciclo no se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	30.11.2022	
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta (Girona)	1043-4	07.09.2020	Se administró pevonedistat sin el tratamiento previo con azacitidina debido a un problema en la preparación de la azacitidina en el servicio de farmacia de C4D5.	Se recuerda al centro investigador	Se recuerda al centro la importancia de administrar pevonedistat tras la administración del tratamiento con azacitidina.	19.02.2021	
	1043-7	C2D29	No se rellenaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo.	03.11.2022	
	1043-6	C2D29	No se cumplimentaron los cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de cumplir todos los parámetros establecidos en el protocolo.	23.03.2023	
H. Morales Meseguer	1044-1	Selección	No se realizó el cuestionario complementario de la EORTC en la visita de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos establecidos en el protocolo.	21.10.2021	
	1044-1	Ciclo 9	El centro notificó la infección inicial por SARS-CoV-2 entre el 30/04/2022 y el 05/05/2022, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 04/05/2022.	Seguridad/EE S	Se recuerda al centro la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	24.10.2022	24.10.2022
	1044-1	C8D29 (15/03/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C8D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo durante cada visita.	25.10.2022	25.10.2022
	1044-1	Ciclo 1	El centro notificó el EAM (erupción cutánea grave) inicial entre el 24/06/2021 y el 28/06/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 28/06/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar los AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	06.04.2022	06.04.2022
	1044-1	Ciclo 4	El centro notificó el AA GRAVE inicial «Diarrea» entre el 10/11/2021 y el 15/11/2021 fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 13/10/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	06.04.2022	06.04.2022

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H. Morales Meseguer	1044-1	Ciclo 6	El centro notificó el AA GRAVE inicial «sepsis de origen respiratorio» entre el 07/12/2021 y el 28/12/2021 fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). Se notificó el 10/12/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar los AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	06.04.2022	06.04.2022
	1044-1	C2D29 (16/08/2021)	No se realizaron cuestionarios durante la C2D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo durante cada visita.	06.04.2022	06.04.2022
	1044-1	C3D8 (23/08/2021) C3D15 (31/08/2021) C4D15 (05/10/2021)	No se determinaron los niveles de fosfato, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, AST y ALT durante el análisis selectivo de química sérica de C3D8, C3D15 y C4D15.	Problemas de laboratorio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros establecidos por el protocolo en cada visita.	06.04.2022	06.04.2022
CHOP	1045-1	NA	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del periodo establecido en el protocolo (24 h): AA GRAVE neumonía bilateral	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas tras su recepción.	12.07.2022	
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	1046-4	Selección (24/02/2020)	El paciente 1046-4 no escribe su nombre en el ICF.	Consentimiento informado	Se recuerda al investigador la importancia de cumplimentar correctamente el PIS-ICF para los pacientes que participan en el estudio.	25 de junio de 2020	
	1046-5	Selección (24/07/2020)	En el formulario de consentimiento informado (ICF) del paciente 1046-5 no figura su nombre y las fechas indicadas por el investigador y por el paciente no coinciden. El paciente firmó el 28/07/2020, cuatro días después que el investigador. Este paciente fue descartado en la fase de selección.	Consentimiento informado	Se recuerda al investigador que debe cumplimentar correctamente el PIS-ICF para los pacientes que participan en el estudio.	13/08/2020	
	1046-7	C7D1 (31/05/2021)	Se administró una infusión de PEVO IV antes de AZA en C7D1.	Producto en investigación	Se recuerda al centro que, en los días en que se coadministra AZA con PEVO, se administra primero AZA, seguido de la infusión intravenosa de PEVO.	19.08.2021	
H Regional Universitario de Málaga	1047-6	N/A	No se administró profilaxis antibiótica en los dos primeros ciclos	Medicación concomitante	Se recuerda que los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica con quinolonas durante los dos primeros ciclos de tratamiento	20-21/04/2021	26.04.2021
	1047-13	N/A	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del periodo establecido por el protocolo (24 h): AA GRAVE Neumonía Infección pulmonar	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	11.01.2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1047-14	NA	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): AA GRAVE Deterioro general	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas desde su recepción.	11.01.2022	
	1047-14	NA	El centro notificó el AA GRAVE inicial fuera del plazo establecido en el protocolo (24 h): AA GRAVE Fibrilación auricular	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas tras su recepción.	11.01.2022	
	1047-6	C18D29 C21D29 C24D29	No se realizó una evaluación de la respuesta de la médula ósea al final del ciclo. Hace más de seis ciclos que no se realiza ninguna punción de médula ósea.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos establecidos en el protocolo durante cada visita.	22.11.2022	
H. Madrid Norte Sanchinarro	1048-3	Ciclo 1	El formulario SAE inicial de neumonía (28-05-2021) no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 01/06/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	13/08/2021	13/08/2021
	1048-4	Ciclo 1	El formulario inicial de AA GRAVE «Hematoma subdural» (26-06-2021) no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 30/06/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas desde su recepción.	13/08/2021	13/08/2021
	1048-4	Ciclo 1	El formulario SAE inicial «Fiebre sin foco» (28-06-2021) no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 30/06/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE/consultas en un plazo de 24 horas tras su recepción.	13/08/2021	13/08/2021
H Universitario Virgen del Rocío	1049-1	AEI Neumonía lobular	No se notificó ningún caso de neumonía lobular grave en las 24 horas siguientes	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que cualquier SAE debe notificarse en un plazo de 24 horas	16.06.2021	
	1049-4	EAC: shock séptico	El AA GRAVE «Shock séptico» no se notificó en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación que cualquier SAE debe notificarse en un plazo de 24 horas	16.06.2021	
	1049-10	EAC de insuficiencia renal aguda y trombosis venosa	No se notificaron en un plazo de 24 horas los AA GRAVE de insuficiencia renal aguda y trombosis venosa	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación que cualquier SAE debe notificarse en un plazo de 24 horas	16 de junio de 2021	
	1049-13	EAC NEUMONÍA POR COVID (anteriormente Neutropenia febril)	El AA GRAVE NEUMONÍA POR COVID (anteriormente Neutropenia febril) no se notificó en un plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores que cualquier AA GRAVE debe notificarse en un plazo de 24 horas	26.08.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H Universitario Virgen del Rocío	1049-15	Selección	De acuerdo con las directrices del hospital, el centro no administrará profilaxis antibiótica durante los ciclos 1 y 2.	Procedimientos del estudio	Se notifica al centro que no administrar profilaxis antibiótica se considera una desviación grave del protocolo.	26/08/2021	
	1049-4	AA GRAVE	Se notificó el AA GRAVE «Deterioro de la salud» con más de 24 horas de retraso.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los SAE/consultas en un plazo de 24 horas tras su recepción.	27.05.2022	
	1049-4	SAE	El «shock séptico» de SAE se notificó con más de 24 horas de retraso.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los SAE/consultas en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	27.05.2022	
	1049-2	Ciclo 12	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	27.05.2022	
	1049-2	EOT	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	27.05.2022	
	1049-15	C6D29	No se realizaron la visita ni los análisis (incluida la evaluación de la BM)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante el periodo de selección.	19 de julio de 2022	
	1049-3	C2D29	No se han completado los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	1 de enero de 2023	
	1049-7	C21D29	No se realizaron cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	1 de enero de 2023	
	1049-15	C6D29	No se completaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	1 de enero de 2023	
	1049-7	C21D29	No se evaluó la respuesta	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos especificados en el protocolo durante el periodo de selección.	11.10.2022	1049-7
Hospital Infanta Sofia	1050-1	Selección 20/02/2020	No se realizó radiografía de tórax durante el periodo de cribado	Criterios de selección	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante el periodo de selección.	01/07/2020	Sí

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Infanta Sofía	1050-1	C2 D1	El peso del paciente varió en un 5 % y no se ajustó la dosis de pevonedistat.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de ajustar la dosis cuando el peso varía en un 5 %	01.07.2020	Sí
	1050-1	C1D1 a C2D29	En la mayoría de las visitas no se determinaron los blastos, los reticulocitos, el BUN y el fosfato.	Problemas de laboratorio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	01.07.2020	Sí
	1050-1	AA GRAVE	El SAE inicial de neutropenia febril no se notificó en las 24 horas siguientes a su detección, tal y como especifica el protocolo	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo especificado por el protocolo	01.07.2020	Sí
	1050-1	AA GRAVE	El formulario de SAE «Accidente cerebrovascular isquémico/neumonía» se notificó fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	16.06.2021	Sí
	1050-5	AA GRAVE	El formulario de AA GRAVE «Neutropenia febril» se notificó fuera del plazo especificado de 24 horas desde la recepción.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los SAE en el plazo especificado por el protocolo	27.10.2021	Sí
	1050-5	SAE	Se notificó un caso de lesión renal aguda según el formulario SAE fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo especificado por el protocolo	27.10.2021	Sí
	1050-6	AA GRAVE	Se notificó el SAE «Fiebre» fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los SAE en el plazo especificado por el protocolo	27.10.2021	Sí
	1050-6	Cribado	No se realizó el análisis de HbsAc en la serología del cribado.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	27.10.2021	Sí
	1050-6	C8D29 (05/05/2022) C12D29 (24/08/2022)	No se realizaron cuestionarios durante el C8D29 y el C12D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todos los procedimientos establecidos en el protocolo durante cada visita.	02.02.2023	02.02.2023
	1050-6	C7D1 (10/03/2022) C8D1 (07/04/2022) C9D1 (05/05/2022) C14D1 (22/09/2022)	No se determinó el peso del paciente durante C7D1, C8D1, C9D1 y C14D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador que los pacientes deben recibir la dosis según el protocolo, basada en el área de superficie corporal (ASC), por lo que el peso es importante, ya que la dosis del tratamiento se determina en función del peso para cada ciclo	02.02.2023	02.02.2023

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Infanta Sofia	1050-5	C2D1 (15/07/2021) C3D1 (18/08/2021)	No se determinó el peso del paciente en C2D1 y C3D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de determinar el peso, ya que la dosis del tratamiento se determina en función del peso durante cada ciclo.	08.11.2022	08.11.2022
	1050-1	Ciclo 3	El centro notificó el EAI inicial (ictus isquémico/neumonía) el 02/05/2020, fuera del plazo establecido en el protocolo (24 horas). El EAI se notificó el 29/01/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo establecido por el protocolo (24 horas).	07.06.2022	07.06.2022
	1050-3	No se ha iniciado el tratamiento.	El centro notificó el AA GRAVE inicial «hemorragia rectal» (12/07/2020) fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). El AA GRAVE se notificó el 12/11/2020.	Seguridad/AEs Graves	Se recuerda al centro la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo establecido por el protocolo (24 horas).	07.06.2022	07.06.2022
	1050-6	Ciclo 4	El centro notificó el AA GRAVE inicial, una infección urinaria por Klebsiella pneumoniae (01/05/2022), fuera del plazo establecido por el protocolo (24 h). El AA GRAVE se notificó el 12/01/2022.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al centro la importancia de notificar los AA GRAVE en el plazo establecido por el protocolo (24 horas).	07/06/2022	07.06.2022
	1050-5	Selección (07/06/2021)	No se realizaron pruebas de coagulación durante la selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos establecidos por el protocolo durante cada visita.	08.06.2022	07.06.2022
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez	1051-1	Selección 10/03/2021	No se determinó la albúmina en los 5 días previos al inicio del tratamiento, pero sí durante el periodo de selección.	Criterios de selección	Se recuerda al centro la importancia de realizar cada procedimiento de acuerdo con el protocolo.	25.05.2021	08/06/2021
	1051-1	Ciclo 3	El 13/05/2021 se notificó un evento adverso grave (AA GRAVE) inicial de exacerbación de la enfermedad renal crónica, ocurrido entre el 10/05/2021 y el 19/05/2021, fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	05.05.2022	05.05.2022
ICO Hospitalet	1052-9	C4D29	No se realizaron cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de realizar cada procedimiento de acuerdo con el protocolo.	14.06.2022	
	1052-1	N/A	Se notificó un caso de neutropenia febril (SAE) fuera del periodo establecido por el protocolo.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en las 24 horas siguientes a su conocimiento. Asimismo, se revisa con el equipo investigador el procedimiento para notificar los AA GRAVE a	10.06.2020	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
					través del CRF y la correcta cumplimentación del formulario		
Hospital Universitario de Canarias	1053-5	Muestras de cribado	El centro envió muestras de cribado sin haber obtenido el consentimiento informado del paciente	Criterios de selección	Se recuerda al equipo investigador que debe obtener el consentimiento informado del paciente antes de realizar cualquier procedimiento del estudio	10/04/2021	
H Universitario Burgos	1055-2	Ciclo 1	Durante el periodo comprendido entre el 25/06/2020 y el 30/06/2020 no se administrará la profilaxis antibacteriana obligatoria durante los dos primeros ciclos del estudio.	Medicación concomitante	Se recuerda al equipo investigador la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta el final del segundo ciclo.	12.05.2021	13.05.2021
	1055-1	Ciclo 2	El AA GRAVE inicial «Empeoramiento del estado general» del paciente 1055-1 no se notificó en las 24 horas siguientes. Se notificó el 24/09/2021.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	24.09.2021	24/09/2021
	1055-5	Ciclo 11	El formulario de AA GRAVE inicial por neumonía (anteriormente neutropenia febril) del paciente 1055-5 no se notificó en el plazo de 24 horas. Se notificó el 23/09/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigadores la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	24 de septiembre de 2021	24 de septiembre de 2021
	1055-5	C3D1 (14/12/2020) C4D1 (11/01/2021) C5D1 (08/02/2021) C6D1 (08/03/2021) C7D1 (05/04/2021) C8D1 (03/05/2021) C9D1 (31/05/2021)	No se determinó el peso durante C3D1, C4D1, C5D1, C6D1, C7D1, C8D1 y C9D1	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las evaluaciones especificadas en el protocolo durante cada visita.	24.09.2021	24.09.2021
	1055-12	Ciclo 1	El SAE inicial por muerte súbita del paciente 1055-12 no se notificó en un plazo de 24 horas. Se notificó el 24/09/2021	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los AA GRAVE en un plazo de 24 horas tras su constatación.	10.12.2021	10.12.2021
	1055-2	C10D1 (05/04/2021)	No se realizó el pesaje durante C10D1 hasta C11D1 (79 kg)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las evaluaciones	10.12.2021	10.12.2021

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
					especificadas en el protocolo durante cada visita.		
	1055-2	C12D1 (31/05/2021) C13D1 (28/06/2021)	No se realizó la pesada durante los días C12D1 y C13D1 hasta el día C13D3 (79 kg)	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todas las evaluaciones especificadas en el protocolo durante cada visita.	10.12.2021	10.12.2021
	1055-2	C16D1 (20/09/2021)	No se realizó el pesaje durante C16D1.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todas las evaluaciones especificadas en el protocolo durante cada visita.	10.12.2021	10.12.2021
	1055-3	Ciclo 34	La administración de AZA del ciclo 34 fue del 26 al 28 de junio de 2023, el 30 de junio de 2023 y del 3 al 5 de julio de 2023.	Producto en investigación	Se recuerda al equipo investigador la importancia de cumplir con el régimen de tratamiento con AZA de no más de una interrupción (5+2).	10.10.2023	10.10.2023
	1055-3	Ciclo 36	El AA GRAVE de infección respiratoria se produjo entre el 17/07/2023 y el 31/07/2023 y se notificó fuera del periodo establecido por el protocolo, el 29/08/2023.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en las 24 horas siguientes a la recepción de la confirmación.	10.10.2023	10.10.2023
	1055-3	C15D29 (15/11/2021) C18D29 (07/02/2022) C24D29 (01/08/2022)	No se realizaron cuestionarios durante C15D29, C18D29 y C24D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	11.11.2022	11.11.2022
	1055-3	C8D29 (05/04/2021) C12D29 (26/07/2021)	No se realizaron cuestionarios durante C8D29 y C12D29.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	29.07.2022	29.07.2022
	1055-3	Ciclo 19	El SAE inicial «Accidente cerebrovascular» del 12/02/2022 al 17/02/2022 se notificó fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas). Se notificó el 14/02/2022.	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves en un plazo de 24 horas desde su conocimiento.	29.04.2022	29.04.2022
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	1057-1	03.11.2020	Se notificaron los formularios SAE n.º 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación de recepción.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de SAE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	02.06.2021	Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	1057-2	Selección 12/11/2020	Los cuestionarios EQ-5D-5L, QLQ C-30 y los cuestionarios complementarios de la EORTC no se realizaron en la visita de selección.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de seguir los procedimientos especificados en el protocolo.	02/06/2021	
	1057-2	03.11.2020	Se notificó un evento adverso grave (AA GRAVE) de neutropenia febril fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	02.06.2021	
	1057-3	05/03/2021	Se notificó un caso de colitis SAE fuera del plazo especificado de 24 horas desde la confirmación.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	02/06/2021	
	1057-2	C5D29	Hay un retraso de más de una semana entre C5D29 y C6D1 sin que haya ningún AA GRAVE ni hospitalización que lo justifique.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	18.05.2022	
	1057-2	C9D29	Hay un retraso de más de una semana entre C5D29 y C6D1 sin que haya ningún AA GRAVE ni hospitalización que lo justifique.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	18.05.2022	
	1057-3	C6D29 C12D29 EOT	No se realizaron cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	18 de mayo de 2022	
	1057-3	C2D29 C4D29 C6D29 C8D29 EOT	No se realizaron cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	18.05.2022	
	1057-4	C2D29	No se realizó la aspiración de la médula ósea	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	21.09.2022	
Hospital Virgen de la Salud	1219-1	Cribado	No se ha obtenido el cuestionario Eq5.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de realizar todos los procedimientos especificados en el protocolo durante cada visita.	(*)	
Hospital Universitario de Castellón	1220-2	C8D29, C10D29, C12D29, C15D29	No se realizaron los cuestionarios Eq5, QLQ C30 y Eortc	Procedimientos del estudio	Se recuerda al centro la importancia de determinar todos los parámetros especificados en el protocolo.	08/02/2023	
Hospital del Mar	1222-1	Cribado 11/feb/2021	Serología de HbsAc	Criterios de selección	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	08/04/2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1222-2	C1D1, C4D1	No se obtuvo el peso	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	20.10.2021	
	1222-2	C10D29	No se rellenaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	25.11.2022	
	1222-2	C12D29	No se rellenaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	25.11.2022	
	1222-2	C18D29	No se rellenaron los cuestionarios	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de recopilar todos los parámetros especificados en el protocolo durante cada visita.	25.11.2022	
Hospital General de Segovia	1223-1	Ciclos 1 y 2	El paciente 1223-1 dejó de tomar ciprofloxacino como profilaxis antibiótica el 09/05/2021, debido a que contrajo una infección del tracto urinario por Escherichia coli, que era resistente a dicho antibiótico. A partir de entonces, no se le prescribió ningún nuevo antibiótico profiláctico al paciente.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de prescribir la profilaxis antibacteriana desde la aleatorización hasta la finalización del segundo ciclo	07.09.2022	
Complejo Asistencial de Ávila	1224-1	SAE FIEBRE 1#	El SAE FEVER 1# no se notificó dentro del plazo de 24 horas.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	10/08/2021	
	1224-1	AA GRAVE FIEBRE 2#	El SAE FEVER 2# no se notificó dentro del plazo de 24 horas.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	10/08/2021	
	1224-1	EAC FIEBRE 3#	El SAE FEVER 3# no se notificó dentro del plazo de 24 horas.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo de investigación que los SAE deben notificarse en un plazo de 24 horas	10/08/2021	
	1224-1	Ciclo 4	El ciclo 4 comenzó cuando el paciente recibió las dos primeras dosis de AZA. El ciclo se interrumpió o suspendió temporalmente debido a un acontecimiento adverso grave (SAE). El centro debería haber seguido las instrucciones del protocolo y haber	Producto en investigación	Se revisa con el investigador principal el calendario de retrasos y omisiones de dosis cuando se produce un acontecimiento adverso.	08.10.2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
			administrado las dosis restantes en un plazo de los primeros 14 días desde el inicio del ciclo 4. Sin embargo, en lugar de esperar 28 días o hasta el siguiente ciclo 5 para administrar más tratamiento, reiniciaron el ciclo 4 fuera del plazo de 14 días desde el inicio del ciclo 4 y administraron 7 dosis adicionales, cuando solo se deberían haber administrado 5 dosis				
Complejo Asistencial de Ávila	1224-1	SAE	No se notificó ningún caso de SAE FEVER 4# en el plazo de 24 horas.	Seguridad/SAE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de enviar los formularios de eventos adversos graves (SAE) en un plazo de 24 horas para garantizar la seguridad del paciente.	25 de marzo de 2022	
	1224-1	AA GRAVE	No se notificó un AA GRAVE de neumonía bilateral dentro del plazo de 24 horas.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	25.03.2022	
	1224-1	AA GRAVE	No se notificó un caso de neumonía grave (SAE) dentro del plazo de 24 horas.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	24.06.2022	
	1224-1	Ciclo 1, día 1 (22/03/2021)	Se inició la profilaxis antibiótica tras el inicio del tratamiento.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo investigador que la profilaxis antibiótica debe iniciarse antes del tratamiento	24.06.2022	
	1224-1	EOT (04/11/2021)	En esta visita no se realizaron cuestionarios.	Procedimientos del estudio	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de llevar a cabo todas las actividades especificadas en el protocolo durante cada visita.	24 de junio de 2022	
	1224-1	AA GRAVE	No se notificó el AA GRAVE FIEBRE 3# dentro del plazo de 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de SAE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	24.06.2022	
Hospital Universitario de Guadalajara	1225-1		Se notificó un SAE (muerte súbita) tras 24 horas	Seguridad/AE sGraves	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de IAM en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	22.02.2022	
Hospital Son Llatzer	1226-1	AA GRAVE	Se notificó un SAE (neoplasia pulmonar) tras 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	22 de abril de 2021	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
	1226-4	Visita no programada	Se notificó un SAE (muerte súbita) tras 24 horas	Seguridad/EE S	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	16.12.2021	16.12.2021
Hospital Son Llatzer	1226-3	C1D1	El paciente 1226-3 recibió incorrectamente el medicamento Pevolam el 12 de abril de 2021, o durante el ciclo 1, ya que no se siguieron correctamente las instrucciones de preparación, reconstitución y administración del medicamento « » según el protocolo. El paciente recibió el medicamento sin reconstituir directamente de una jeringa en un plazo de 5 minutos, en lugar de en un plazo de 60 minutos desde la bolsa intravenosa.	Producto en investigación	Se recuerda al centro la importancia de realizar todos los procedimientos de acuerdo con el protocolo	22.04.2021	
Hospital de Valme	1227-1	Fiebre SAE	No se notificó ningún caso de fiebre grave en las 24 horas siguientes.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	29.09.2021	
	1227-1	Deterioro clínico progresivo grave	No se notificó ningún caso de deterioro clínico progresivo grave en las 24 horas siguientes.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	29.09.2021	
Hospital Universitario de Badajoz	1229-2	EAC Neumotórax	No se notificó el EAI Neumotórax del paciente 1229-2 en un plazo de 24 horas.	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador que los AA GRAVE deben notificarse en un plazo de 24 horas	17.09.2021	19.10.2021
	1229-2	Visita no programada	Se notificó un SAE (mucositis) tras 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	10.04.2022	
	1229-2	Visita no programada	Se notificó un AA GRAVE (neumonía) tras 24 horas	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo de investigación la importancia de notificar los formularios de AA GRAVE en un plazo de 24 horas para proteger la seguridad del paciente.	10 de abril de 2022	
H José Molina Orosa			Por error, se dispensa un vial de Pevonedistat a un paciente que no forma parte del ensayo.	Medicamento en investigación	Se recuerda la importancia de mantener el medicamento en investigación correctamente etiquetado e identificado.	28 de junio de 2022	

CENTRO	CÓDIGO DEL PACIENTE	VISITA ESTUDIO	DESVIACIÓN	CATEGORÍA	MEDIDA TOMADA	FECHA DE DETECCIÓN	FECHA DE FIRMA DEL IP
H San Agustín (Avilés)	1336-1	Ciclo 1	Se notificó una SAE inicial de neumonía (23/06/2021) fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar el formulario de AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	27.01.2022	27.01.2022
	1336-2	Ciclo 1	Se notificó un AA GRAVE inicial de hemorragia de la úvula (25/09/2021) fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar el formulario de AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	27/01/2022	27/01/2022
	1336-2	Ciclo 2	El primer caso de absceso perianal (15/10/2021) se notificó fuera del plazo establecido en el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar el formulario de AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	27/01/2022	27/01/2022
	1336-2	Ciclo 3	Se notificó una neumonía SAE inicial (17/11/2021) fuera del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	Seguridad/AA GRAVE	Se recuerda al equipo investigador la importancia de notificar el formulario de AA GRAVE dentro del plazo establecido por el protocolo (24 horas).	27/01/2022	27/01/2022