

## **RESUMEN DE RESULTADOS DE ENSAYO CLÍNICO**

### **TÍTULO**

“Ensayo clínico fase III, de grupos paralelos, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de tocilizumab en pacientes diagnosticados de orbitopatía tiroidea (OT) moderada a severa ó que amenaza la vista, que no han respondido adecuadamente al tratamiento con pulsos intravenosos de corticoides.”

**PRODUCTO:** Tocilizumab (RoActemra®)

**CÓDIGO DEL PROTOCOLO:** GRC-TCL-2010-01

**Nº EudraCT:** 2010-023841-31

Versión del protocolo: 4.0 del 25 de octubre de 2012

### **PROMOTOR**

Fundación para la Investigación Desarrollo e Innovación del Complejo Hospitalario  
Universitario de Santiago (IDICHUS)

### **INVESTIGADOR COORDINADOR**

Dr. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota, MD, PhD

### **INFORME DE RESULTADOS**

**Fecha:** 14 de septiembre de 2016

**Versión:** 1.0

## Índice de contenido

A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO .....	4
1. Identificación del ensayo clínico .....	4
2. Identificadores .....	4
3. Datos del promotor .....	4
4. Datos pediátricos reglamentarios .....	5
5. Fase de análisis de resultados .....	5
6. Información general sobre el ensayo clínico .....	5
6.1. Objetivos principales del ensayo .....	5
6.1.1. Principal .....	5
6.1.2. Secundarios .....	5
6.2. Diseño del ensayo .....	6
6.3. Antecedentes científicos y justificación para el ensayo .....	7
6.3.1. Antecedentes .....	7
6.3.1.1. Orbitopatía tiroidea .....	7
6.3.1.1.1. Definición .....	7
6.3.2. Justificación .....	10
6.3.3. Bibliografía .....	12
6.4. Fecha de inicio del ensayo .....	13
6.5. Medidas de protección de los sujetos de ensayo adoptadas .....	13
6.6. Terapia de base .....	14
6.7. Métodos estadísticos aplicados .....	15
6.7.1. Población .....	15
6.7.2. Variables .....	16
7. La población de los sujetos de ensayo .....	17
B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO .....	18
1. Selección .....	18
1.1. Número de sujetos examinados, seleccionados y retirados .....	18
1.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	18
1.3. Aleatorización y el enmascaramiento .....	20
1.3.1. Aleatorización .....	20
1.3.2. Enmascaramiento .....	21
1.4. Medicamentos en investigación utilizados .....	21
2. Período previo a la asignación .....	22
3. Períodos posteriores a la asignación .....	23
C. CARACTERÍSTICAS BASALES .....	26
1. Características basales (obligatorias) — edad .....	26
2. Características basales (obligatorias) — género .....	27
3. Características basales (opcionales) — característica específica del estudio .....	27
1. Definiciones de los criterios de valoración .....	28
2. Criterios de valoración. Análisis estadísticos .....	28
E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS .....	30
1. Información sobre acontecimientos adversos .....	30
2. Grupo de notificación de acontecimientos adversos .....	30
3. Acontecimiento adverso grave .....	30
4. Acontecimiento adverso no grave .....	31
F. INFORMACIÓN ADICIONAL .....	35
1. Modificaciones globales sustanciales .....	35
2. Interrupciones globales y reanudaciones .....	35
3. Limitaciones .....	35
4. Declaración con respecto a la exactitud de la información presentada .....	35

## **A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO**

### *1. Identificación del ensayo clínico*

**Título del ensayo:**“Ensayo clínico fase III, de grupos paralelos, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de tocilizumab en pacientes diagnosticados de orbitopatía tiroidea (OT) moderada a severa ó que amenaza la vista, que no han respondido adecuadamente al tratamiento con pulsos intravenosos de corticoides.”

**Código de protocolo:** GRC-TCL-2010-01

### *2. Identificadores*

**Nº EudraCT:** 2010-023841-31

### *3. Datos del promotor*

**Promotor:** Fundación para la Investigación Desarrollo e Innovación del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (IDICHUS)  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela

**Investigador coordinador:** Dr. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela

#### *4. Datos pediátricos reglamentarios*

No Aplica (criterio de inclusión: edad entre 18 y 75 años)

#### *5. Fase de análisis de resultados*

Fecha de análisis intermedio de datos (provisional): 15 de octubre de 2015

Fechas informe anuales de seguridad: 4 de julio 2012, 10 de abril de 2013, 16 de enero de 2014, 16 de enero de 2015 y 16 de enero de 2016

Fecha de finalización global del ensayo clínico: 27 de octubre de 2015

Fecha de informe final: 14 de septiembre de 2016

#### *6. Información general sobre el ensayo clínico*

##### 6.1. Objetivos principales del ensayo

###### 6.1.1. Principal

Evaluar la eficacia de la administración de tocilizumab, en pacientes con orbitopatía tiroidea en fase activa y con uno de los siguientes índices de severidad: a) de moderado a severo ó b) amenaza la visión (según directrices EUGOGO); que no han respondido a los pulsos intravenosos de glucocorticoides.

###### 6.1.2. Secundarios

o Determinar el tiempo a la recidiva durante el periodo de observación *en* pacientes en tratamiento con tocilizumab frente a pacientes en tratamiento con placebo.

o Describir el comportamiento clínico de los pacientes que responden al tratamiento con tocilizumab.

- o Evaluar la calidad de vida de los pacientes asociada al tratamiento con tocilizumab (SF-36 y GO-QoL).
- o Observar la seguridad del fármaco tocilizumab.

## 6.2. Diseño del ensayo

Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, controlado con placebo (salino), doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de tocilizumab (8 mg/Kg) en pacientes con orbitopatía tiroidea en fase activa y con uno de los siguientes índices de severidad: a) de moderado a severo, ó b) amenaza la visión; que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional de pulsos intravenosos de corticosteroides y que permanecen en fase activa.

El estudio será aleatorizado de forma que los pacientes serán adjudicados a uno de los dos brazos paralelos. Los grupos de aleatorización serán:

- o Brazo Experimental: una perfusión (vía parenteral) de tocilizumab en dosis única de 8 mg/Kg de peso, cada cuatro semanas durante un total de dieciséis semanas.

- o Brazo Control: una perfusión (vía parenteral) de una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9% cada cuatro semanas durante un total de dieciséis semanas.

Todos los pacientes recibirán uno de los dos tratamientos (tocilizumab o placebo) cada cuatro semanas durante un periodo total de 16 semanas, salvo decisión clínica del investigador o que el paciente retire su consentimiento. Posteriormente se seguirán durante 24, en total cada paciente permanecerá en el estudio durante 40 semanas. Desde la semana 16 hasta el final del estudio los pacientes que respondan se evaluarán cada 4 semanas para detectar el desarrollo de recidivas. Previa a la inclusión se llevará a cabo un periodo de selección durante un tiempo máximo de cuatro semanas. Todos los pacientes serán controlados durante todo el protocolo por un oftalmólogo, con el soporte de un reumatólogo.

### 6.3. Antecedentes científicos y justificación para el ensayo

### 6.3.1. Antecedentes

#### 6.3.1.1. Orbitopatía tiroidea

##### *6.3.1.1.1. Definición*

La orbitopatía tiroidea (OT) es un desorden inflamatorio mediado por inmunidad que afecta al tejido conectivo orbitario y periorbitario, concretamente a la grasa orbital, al tejido conectivo y a los músculos extraoculares. La OT también se conoce con el nombre de orbitopatía de Graves debido a su asociación a la enfermedad de Graves.

Entre un 25% y un 50% de pacientes con la enfermedad de Graves desarrollan OT. La OT puede estar relacionada también con la tiroiditis de Hashimoto, el carcinoma tiroideo, el hipertiroidismo primario y la radioterapia cervical. También se ha descrito en pacientes eutiroideos. El descontrol de la función tiroidea, el tabaco (Ajay et al., 2008) y el estrés son factores desencadenantes y agravantes de la orbitopatía. La clínica de la OT incluye retracción palpebral, edema, exoftalmía, bilateral en la mayoría de los casos, miopatía (engrosamiento de un músculo) extraocular restrictiva, diplopía, quemosis, eritema conjuntival, queratoconjuntivitis, hipertensión ocular y neuropatía óptica, que conducen a una pérdida visual y a la alteración de la calidad de vida del paciente. La presentación de la OT es más frecuente entre la cuarta o quinta década de la vida y una proporción de 2 mujeres por cada hombre (Stan y Bahn; 2010).

En la fase activa de la OT el paciente presenta los ojos enrojecidos y dolorosos. El 10% de estos pacientes presenta problemas oculares graves a largo plazo. En la fase no activa el paciente tiene los ojos no enrojecidos, aunque puede haber un defecto indoloro de la motilidad ya comprometida. La gravedad de la enfermedad y su evolución es muy variable. Algunos de los signos y síntomas de la OT se atribuyen al aumento del volumen de los tejidos adiposo/conectivo orbitales y al aumento de los músculos extraoculares, debido al desarrollo de nuevas células adiposas y a la acumulación de

glucosaminoglicano que desarrolla el edema. La causa de la OT es compleja. Los linfocitos T autorreactivos reconocen a un autoantígeno, el receptor de TSH presente en la órbita y en la célula folicular del tiroides, segregan citocinas (como la IL-6: interleucina-6), las cuales, estimulan a los fibroblastos para sintetizar glucosaminoglicano (Lehmann et al., 2008), que atrae líquido para producir edema periorbitario y muscular, lo que causa la exoftalmía, principal manifestación clínica de la OT.

Si se examinan los tejidos afectados se encuentra una infiltración difusa de linfocitos T y B, ocasionalmente macrófagos y la presencia de citocinas proinflamatorias. Son estas citocinas secretadas por la infiltración de células mononucleares tan bien como por los adipocitos y los macrófagos orbitales, las que contribuyen a la inflamación características de la OT activa.

La orbitopatía tiroidea es mas grave en los pacientes hipertiroideos, y el tratamiento del hipertiroidismo tiene un impacto sobre el curso de la misma. Los niveles elevados de anticuerpos contra los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), se acompaña de una orbitopatía más severa y pueden ser los responsables de que se mantenga el proceso autoinmune a nivel ocular, aún después de compensada la enfermedad sistémica.

#### *6.3.1.1.2. Tratamiento*

Los pacientes con OT en fase activa (en fase inflamatoria) se tratan con altas dosis de glucocorticoides, y con radioterapia. Se plantean dos alternativas terapéuticas con glucocorticoides, la primera es el uso oral de 120 o 150 mg de prednisona al día durante un mínimo de 9 días con disminución progresiva en caso de respuesta favorable, y mantenimiento posterior durante 2/3 meses. En caso de toxicidad importante o recidiva, el uso concomitante de ciclosporina puede mejorar la respuesta. Sin embargo, el tratamiento inmunosupresor de la OT se ha visto limitado por su toxicidad potencial, por ello la monoterapia con glucocorticoides sigue siendo el pilar del tratamiento

convencional. La otra alternativa son los pulsos intravenosos de 1,5 g de metilprednisolona al día durante 3 días seguidos o alternos cada 4 o 5 semanas, en casos de marcada inflamación. Los pacientes suelen precisar al menos 3 pulsos intravenosos i.v. de tratamiento, pero algunos requieren un mayor número. El beneficio de los pulsos intravenosos i.v. de cortisona es debido a que se ha demostrado un efecto de linfocitolisis, además del efecto de supresión de la actividad inflamatoria. Esta modalidad terapéutica presenta una ventaja importante al evitar el efecto colateral del uso de corticoides mantenidos por largo tiempo (hirsutismo, hipertensión arterial, aumento de peso, úlcera péptica, descalcificación, diabetes, cataratas, enfermedad de *Cushing*, etc.). Estudios recientes indican una mayor eficacia y menos efectos secundarios cuando se emplea la terapia con pulsos intravenosos de metilprednisolona por vía intravenosa (Le Moli et al.; 2007) que por vía oral. El mayor inconveniente es que su aplicación requiere de un medio hospitalario (durante 4 a 5 horas) para control de los parámetros sistémicos como glucemia, tensión arterial, electrolitos y la realización de un electrocardiograma. Cuando la inflamación es mínima pero el paciente refiere sintomatología ocular como empeoramiento por las mañanas, sensación o dolor a la motilidad, lagrimeo, etc se utilizan esteroides vía oral en dosis de 90/120 mg de prednisona al día durante 9 o 10 días, y si la respuesta es favorable, se sigue con una reducción progresiva del tratamiento hasta las 4 o 6 semanas (Moreiras et al., 2003). Durante la fase activa es importante el control sistémico del paciente, para evitar brotes o recaídas. En fase inactiva el paciente solo responde a la cirugía rehabilitadora.

En casos de pacientes en los que la orbitopatía permanezca activa a pesar del tratamiento, en especial si hay compromiso muscular importante, se plantea el uso de radioterapia, a veces en combinación con los glucocorticoides. Aunque debido a sus múltiples limitaciones, esta alternativa cada vez esta más en desuso.

Para el tratamiento de la OT no activa en fase de complicaciones, se utiliza la cirugía rehabilitadora que incluye la descompresión orbitaria, la cirugía del músculo ocular y la cirugía palpebral. La descompresión orbitaria, consiste en la extracción del hueso entre la órbita (cavidad de la explotación del globo ocular) y los senos de los alrededores, esto

permite más espacio para los tejidos inflamados detrás del ojo, con lo que resulta disminuida la protrusión del globo ocular, y por ello la reducción de la presión del nervio óptico. La cirugía del músculo ocular, es un procedimiento que tiene por objeto corregir los músculos del ojo desalineado, mejorando la visión única en la mirada hacia el frente y hacia abajo. Esta alineación puede requerir más de una cirugía para lograr la adecuada alineación para los ojos. La cirugía palpebral, se realiza para corregir la apertura de los párpados y dar una mirada lo más cerca posible a la normalidad.

En el caso de pacientes que padecen neuropatía óptica la administración de pulsos intravenosos de glucocorticoides (GC) o la cirugía con descompresión orbitaria pueden resultar eficaces (Bartalena, et al., 2008 (a)).

### 6.3.2. Justificación

Con el objetivo de suprimir la fase inflamatoria autoinmune de la enfermedad y conseguir alterar su curso reduciendo la gravedad de los cambios residuales en los músculos extraoculares, grasa orbitaria y otros tejidos blandos periorbitales se han utilizado los glucocorticoides, radioterapia, agentes antiproliferativos, inhibidores de las células T y otros productos biológicos (Bartalena, et al.; 2008 (b)). Se ha sugerido, en un artículo de revisión sobre los mecanismos de la orbitopatía de Graves publicado en febrero de 2010 en *New England Journal of Medicine* (Bahn, 2010), que los agentes que neutralizan la inflamación inducida por citocinas o la producción de ácido hialurónico por fibroblastos orbitales, como los fármacos anti-TNF y agentes farmacológicos dirigidos al receptor de la IL-1 (interleucina-1) o al receptor de la IL-6 (interleucina-6) pueden ser tratamientos potenciales para la orbitopatía de Graves (ver Tabla 1). La inflamación crónica de la OT semeja a la de otras enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad como la artritis reumatoide. En la artritis reumatoide se ha demostrado la eficacia de medicamentos biológicos que inhiben TNF, IL6 e IL1 o que deplecionan células B o modulan células T.

Ensayos clínicos preliminares han mostrado la eficacia de rituximab (Khanna et al., 2010) que depleciona células B, en el tratamiento de la OT. Este estudio se realizó en pacientes con OT severa y progresiva o con neuropatía óptica, a quienes el tratamiento con corticosteroides o con cirugía descompresiva había sido fallido.

Actualmente existe activo un ensayo clínico promovido por la *Mayo Clinic* con rituximab y dirigido a pacientes con OT activa de moderada a severa. Con pacientes de estas mismas características también se está ensayando otelixizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a CD3 y está diseñado para bloquear la función de las células T efectoras autorreactivas. Se ha comenzado un estudio en fase I con este biológico por GlaxoSmithKline en 2010.

Nosotros sugerimos que puede ser efectivo el tratamiento con tocilizumab (anticuerpo anti IL-6R), en pacientes con OT activa y refractaria al tratamiento convencional. Tocilizumab está indicado, en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o con antagonistas del factor de necrosis tumoral. La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el amiloide A sérico (AAS). De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con tocilizumab, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se seguía con el tratamiento.

Nuestra propuesta esta basada en que la inhibición de la IL-6, puede ser un tratamiento

eficaz en este problema, basado en comunicaciones previas personales de eficacia, en la evidencia de expresión de IL-6 (producto de la activación de las células T) en el tejido orbital (encontrándose los niveles más altos en los músculos y grasa orbitaria), y en los niveles elevados de IL6 detectados en suero de los pacientes con orbitopatía de Graves activa (Bahn, 2010; Kumar et al., 2010; Rychaudhuri et al., 2010).

### 6.3.3. Bibliografía

- Kuriyan AE et al. The eye and thyroid disease, *Current Opinion in Ophthalmology*; 2008; 19:499-506
- Bahn RS. Mechanism of disease Graves' ophthalmopathy, *New England Journal of Medicine*. 2010; 362:726-38.
- Bartalena L et al. Novel Immunomodulating Agents for Graves Orbitopathy, *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*.2008; 24(4):251-256.
- Bartalena L et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2008; 18 (3): 333-346.
- Bartley GB et al. Diagnostic criteria for Grave's ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119:792-5
- Glaxo Smith Kline. A Study of Otelixizumab, a New Treatment for Thyroid Eye Disease. Documento online. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01114503?term=graves+ophthalmopathy&rank=1>
- Dinesh K et al. Rituximab Treatment of Patients with Severe, Corticosteroid-Resistant Thyroid-Associated Ophthalmopathy, *Ophthalmology*.2009; 117(1):133-139
- Kumar et al. A Stimulatory Thurotropin receptor antibody (M22) and Thyrotropin Increase Interleukin- 6 Expresión and Secretion in Graves ' Orbital Preadipocyte Fibroblasts. *Thyroid* 2010;20(1): 59-65.
- Le Moli R et al. Determinants of Liver Damage Associated with Intravenous methylprednisolome Pulse Therapy In Graves' Ophthahalmophaty, *Thyroid*, 17:4, 357-362
- Geniece LM et al. Immune Mechanisms in Thyroid Eye Disease.*Thyroid*. 2008; 18(9):959-965
- Mayo Clinic. Trial of Rituximab for Graves' Ophthalmopathy. Documento online, Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00595335?term=graves+ophthalmopathy&rank=2>.
- Mourits Marten et al. Clinical activity score as a quide in the management of patients with Graves ophthalmophaty. *Clinical Endocrinology*. 1997; 47: 9-14.
- Pérez Moreiras et al. Orbitopatía Tiroidea:Fisipatologia, diagnostico y tratamiento. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.2003;78:407-432. Revisión.
- Raychaudhuri et al. PGE2 induces IL-& in Orbital Fibroblasts Though EP2 Receptors and Increased Gene Promoter Activity: implications to Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Plos One* 2010;5(12):1-10.
- Stan et al. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20(7):777-83.6.4. Fecha de inicio del ensayo

La fecha de inicio de ensayo es 08/03/2012, que se corresponde con la fecha de inclusión del primer paciente.

#### 6.5. Medidas de protección de los sujetos de ensayo adoptadas

Este ensayo clínico se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y todas las enmiendas aplicables establecidas por las Asambleas Médicas Mundiales y las directrices de ICH para Buenas Prácticas Clínicas. Tanto el protocolo como la hoja de información al paciente y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia.

El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el estudio, en especial en lo que al consentimiento se refiere, se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, en el Real Decreto 1720/2007 y en a la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos (95/46/EC).

Al archivar o procesar los datos personales pertenecientes a los pacientes, el promotor o su representante tomará todas las medidas adecuadas para salvaguardar y evitar el acceso a estos datos por cualquier tercero no autorizado.

La identificación del paciente (ID) y del número de tratamiento se asignará de acuerdo con una lista de códigos de aleatorización pre-definida. La ID está basada en el orden de asignación, y el código del paciente asignado identificará al sujeto y se utilizará únicamente para ese paciente a lo largo del estudio. La identidad de los pacientes es confidencial y sólo será reconocida por el investigador y sus colaboradores, los auditores y monitores e inspectores de las autoridades competentes. La información obtenida durante su tratamiento será tratada de forma confidencial y su historial clínico se identificará con un número para mantener el anonimato en todo momento. Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a

los pacientes que se han incluido en el estudio.

Todos los pacientes recibirán información completa y clara sobre el estudio antes de firmar su consentimiento a participar en el mismo. El investigador o la persona asignada por el investigador, y bajo su responsabilidad, informó a los pacientes de todos los aspectos pertinentes del Ensayo Clínico, incluyendo la información por escrito en la que ofrezca la opinión favorable/ desfavorable del CEIC.

Todos los participantes deben de ser informados de la forma mas completa posible sobre el estudio, en un lenguaje y términos que sean capaces de entender. No se remunerará al paciente por su participación en el estudio. Antes de la participación del paciente en el Ensayo Clínico, el formulario de consentimiento informado por escrito debe de estar firmado; con el nombre y fecha completado personalmente por el paciente o por su representante legal, y por la persona que dirigió la discusión del consentimiento informado. Se entregará al paciente una copia del formulario de consentimiento informado firmado y fechado. El formulario de consentimiento informado utilizado por el investigador para obtener el consentimiento informado del paciente deberá ser revisado y aprobado por el promotor antes de ser presentado al CEIC para la aprobación/ opinión favorable.

## 6.6. Terapia de base

Los medicamentos en investigación utilizados para este protocolo serán, tocilizumab (RoActemra®) concentrado en solución para perfusión (cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab) y, como placebo, una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9%. Una vez ajustada la dosis de tocilizumab por peso del paciente, el volumen que corresponda a este peso se sustituirá por el mismo volumen en una bolsa de perfusión de 100 mL, siendo el volumen final siempre 100 mL. Se utilizará como placebo una solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9% de 100 mL como volumen final.

Los medicamentos en investigación se administraran, solamente a pacientes que hayan otorgado su consentimiento por escrito, que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La posología utilizada para el tocilizumab será de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas y tal como se describió anteriormente. El placebo, perfusión de 100 mL de la solución de cloruro sódico al 0,9%, se administrará del mismo modo que tocilizumab.

Todos los pacientes recibirán una perfusión cada cuatro semanas durante un período total de dieciséis bien de tocilizumab o de placebo. Los medicamentos en investigación del estudio se deben administrar aproximadamente a la misma hora (margen de cuatro horas), preferentemente por la mañana, y el mismo día de la semana (margen de tres días).

La medicación prohibida para este estudio es la siguiente:

- Otros agentes biológicos
- Metotrexato
- Ciclosporina

La mediación permitida para este estudio es la que no estando prohibida, el paciente tome de base para el control de las patologías que padece.

## 6.7. Métodos estadísticos aplicados

### 6.7.1. Población

La población utilizada para el análisis estadístico de eficacia será la población por intención de tratar (ITT). La población por intención de tratar (ITT) incluirá a todos los pacientes aleatorizados que hayan recibido al menos una dosis de alguno de los productos en investigación.

### 6.7.2. Variables

— Principal: La eficacia de la administración del fármaco tocilizumab se establecerá como una mejoría de la enfermedad, establecida como una disminución de CAS (puntuación de la actividad clínica) de 2 o más puntos, en una escala de 10.

— Secundarias:

- Tiempo a la recidiva durante el periodo de observación en pacientes en tratamiento con tocilizumab frente a pacientes en tratamiento con placebo.
- Comportamiento clínico de los pacientes que responden al tratamiento con tocilizumab, según el grado de severidad, el tiempo de evolución de la OT, el dolor global y los valores de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg.
- Calidad de vida de los pacientes asociada al tratamiento con tocilizumab, mediante los cuestionarios de calidad de vida SF-36 y GO-QoL. Se establecerá una mejoría de la calidad de vida de la paciente en tratamiento con tocilizumab, si en el cuestionario de calidad de vida específico de OT (GO-QoL) la diferencia entre la puntuación antes (semana -4/0) y después del tratamiento (semana 40) es mayor o igual a 6 puntos. Además se evaluarán posibles diferencias significativas en el cuestionario SF-36 entre la semana 0 y la 40.

— Seguridad del tratamiento: se evaluará mediante los acontecimientos adversos comunicados por el paciente o diagnosticados por el médico. El estudio de la seguridad incluirá el cálculo de la incidencia acumulada de los acontecimientos adversos a lo largo de todo el estudio según la descripción anterior y la incidencia de pacientes con al menos una reacción adversa. Se realizará un listado de todos los acontecimientos adversos comunicados y una descripción individualizada de cualquier acontecimiento adverso grave que sea comunicado.

Se realizará un análisis descriptivo de todos los datos recogidos. Para variables cuantitativas se calculará la media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. Para variables cualitativas se computarán frecuencias y porcentajes con los intervalos de confianza al 95%. Todos los tests se harán con un

planteamiento bilateral y se considerarán significativos valores de  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizarán usando el paquete estadístico SPSS 15.0.

En general, los valores que falten permanecerán como perdidos, es decir, no se realizarán intentos de imputar los valores que falten y únicamente se utilizarán los valores observados en los análisis de datos y presentaciones.

Las características demográficas y basales únicamente se tabularán para la población por intención de tratar. Se resumirán las variables de demografía, historia clínica y otras variables basales de la forma más adecuada al tipo de datos. Para caracterizar mejor la población del estudio, se resumirá la utilización de medicaciones seleccionadas antes de la aleatorización.

#### *7. La población de los sujetos de ensayo*

La población a estudio la constituyen los pacientes varones y mujeres de entre 18 y 75 años, inclusive, que estén diagnosticados de OT con uno de los siguientes índices de severidad: a) moderado a severo ó b) amenaza la visión (según directrices EUGOGO); y que permanecen en fase activa (CAS mayor o igual a 4, en una escala de 10), al no haber respondido adecuadamente al tratamiento convencional de pulsos intravenosos de corticosteroides.

## B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

### 1. Selección

#### 1.1. Número de sujetos examinados, seleccionados y retirados

Se han incluido un total de 39 pacientes, de los cuales 7 han sido fallos de *screening*, y hubo 4 abandonos prematuros. El desglose por centro se indica en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes reclutados en el ensayo.

CÓDIGO CENTRO	FALLOS SCREENING	PACIENTES INCLUIDOS	PACIENTES FINALIZADOS	ABANDONOS PREMATUROS	EXITUS
1	0	16	16	0	0
2	3	3	2	1	0
5	1	3	2	1	0
6	0	1	1	0	0
7	0	2	2	0	0
8	1	4	3	1	0
12	1	2	1	1	0
11	1	1	1	0	0
TOTAL	7	32	28	4	0

#### 1.2. Criterios de inclusión y exclusión

##### *Criterios de inclusión generales*

1. Ser capaz de otorgar el consentimiento informado por escrito, de cumplir los requisitos del protocolo de estudio y mostrar su disposición al cumplimiento.
2. Pacientes (ni embarazadas, ni amamantando) entre 18 y 75 años, inclusive, en el momento de firma del consentimiento informado.
3. Prueba de embarazo negativa, en las pacientes en edad fértil.
4. Todas las pacientes en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo fiable para

impedir el embarazo durante todo el estudio y, como mínimo, durante un plazo de hasta 6 meses después de la última dosis de medicamento en investigación.

5. Se debe descartar una infección de TB (tuberculosis) activa o latente mediante la prueba cutánea de Mantoux (PPD), prueba del efecto Booster, radiografía de tórax y una revisión minuciosa de la historia clínica.

6. Análisis de sangre de la función hepática dentro del rango normal.

7. ECG de 12 derivaciones dentro de límites normales.

8. No estar, o haber estado durante los últimos dos meses, en tratamiento con otro agente biológico, a excepción de pacientes tratados previamente con rituximab, en cuyo caso este periodo debe ser como mínimo de seis meses.

9. Función tiroidea controlada, con o sin tratamiento.

#### *Criterio de inclusión relacionado con la enfermedad*

10. Pacientes diagnosticados de OT con un CAS  $\geq 4$  (en fase activa) y con uno de los siguientes índices de severidad según EUGOGO, a) de moderado a severo o b) amenaza la visión; y que han fracasado al tratamiento convencional con pulsos intravenosos de corticosteroides (evaluado como un CAS que no ha disminuido al menos 2 puntos), ó han tenido recurrencia de la OT (evaluada como un aumento de CAS en dos o más puntos) después del tratamiento con los pulsos intravenosos de corticosteroides.

#### *Criterios de exclusión*

1. Cirugía de descompresión orbitaria necesaria de modo inmediato.

2. Fumador/a activo/a.

3. Pacientes que se prevea que necesiten tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía durante el estudio.

4. Paciente embarazada o que pretenda estarlo, durante el tiempo que dure el estudio.

5. Antecedentes de infección activa recurrente o crónica.

6. Antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis.

7. Pacientes con historial de enfermedad hepática crónica o alteraciones hepáticas: valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) por encima de 1,5 veces el límite superior de normalidad (LSN) en el periodo de selección.

8. Historia positiva de VIH, hepatitis C o hepatitis B.
9. Recuento de neutrófilos menor de  $2 \times 10^9/L$  o un recuento de plaquetas de menos de  $100 \times 10^3/\mu L$  en el periodo de selección.
10. Uso simultáneo o contraindicaciones para el uso de agentes inmunosupresores.
11. Tratamiento previo con otro medicamento en investigación durante las cuatro semanas de selección o durante cinco vidas medias del medicamento en investigación.
12. Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular clínicamente significativa.
13. Diabetes mellitus no controlada.
14. Pacientes inmunizados con vacunas vivas/atenuadas en las cuatro semanas previas a la visita de selección.
15. Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o componentes de los medicamentos en investigación.
16. Antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas severas a anticuerpos monoclonales humanos, humanizados o murinos.
17. Patologías no controladas, tales como asma, psoriasis, o enfermedad intestinal inflamatoria, cuyas exacerbaciones se tratan normalmente con corticosteroides orales o parenterales.

### 1.3. Aleatorización y el enmascaramiento

#### 1.3.1. Aleatorización

La aleatorización se realizará a través de la aplicación electrónica del cuaderno de recogida de datos. Con el objeto de asegurar que los grupos de tratamiento tienen un tamaño similar, la asignación del tratamiento se ha llevado a cabo mediante un proceso de pseudoaleatorización por bloques para todos los pacientes incluidos en los 10 centros. La asignación se realizó por medio de 3 bloques de 4 individuos para cada bloque.

El proceso de aleatorización se ha realizado por medio del programa SAS versión 9.2. Se incluirán 32 pacientes. Este tamaño muestral se ha calculado a partir de un CAS de 5,15

en el grupo de pacientes control, con una desviación típica de 1,14; para detectar una disminución de 2 puntos en CAS, con un nivel de significación de 0,01 (bi-lateral) y una potencia estadística del 90%. Se estiman unas pérdidas de un 20%.

### 1.3.2. Enmascaramiento

Es un EC controlado con placebo, doble ciego: El placebo será una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9%, que sólo sufrirá el tratamiento necesario para su enmascaramiento antes de su administración.

Para cada paciente existirá un código de aleatorización que se reflejará en la lista de aleatorización, que contiene la asignación al tratamiento para ese paciente. El promotor es el responsable de la integridad de la lista de aleatorización. Si se desenmascara la asignación de un tratamiento a un paciente, el Investigador documentará la fecha y la razón de la decodificación den el CRD.

El código nunca puede ser desvelado, salvo en las situaciones en que el conocimiento del tratamiento recibido es absolutamente necesario para un control adicional de paciente. El Investigador registrará en el CRD que el código se ha desvelado y la fecha de la descodificación sin ningún detalle respecto a la naturaleza de los medicamentos en investigación. El desenmascaramiento no debe ser una razón para la retirada de los medicamentos en investigación, o para la retirada del paciente del estudio.

### 1.4. Medicamentos en investigación utilizados

Los medicamentos en investigación utilizados para este protocolo serán, tocilizumab (RoActemra®) concentrado en solución para perfusión (cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab) y, como placebo, una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9%. Una vez ajustada la dosis de tocilizumab por peso del paciente, el volumen que corresponda a este peso se sustituirá por el mismo volumen en una bolsa

de perfusión de 100 mL, siendo el volumen final siempre 100 mL. Se utilizará como placebo una solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9% de 100 mL como volumen final.

Los medicamentos en investigación se administrarán, solamente a pacientes que hayan otorgado su consentimiento por escrito, que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La posología utilizada para el tocilizumab será de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas y tal como se describió anteriormente. El placebo, perfusión de 100 mL de la solución de cloruro sódico al 0,9%, se administrará del mismo modo que tocilizumab.

En cada centro el servicio de Farmacia custodiará el fármaco tocilizumab, manteniéndolo en todo momento conservado en nevera (2-8°C) y protegido de la luz, hasta que se acondicione, inmediatamente antes de su administración. El Servicio de Reumatología será el encargado de su administración al paciente. Se seguirán las recomendaciones del fabricante del producto en cuanto a posología, forma de administración, contraindicaciones, advertencias, precauciones especiales de empleo, interacciones con otra medicación y reacciones adversas.

Todos los pacientes recibirán una perfusión cada cuatro semanas durante un período total de dieciséis bien de tocilizumab o de placebo. Los medicamentos en investigación del estudio se deben administrar aproximadamente a la misma hora (margen de cuatro horas), preferentemente por la mañana, y el mismo día de la semana (margen de tres días).

## *2. Período previo a la asignación*

La aleatorización se realizará una vez firmado el consentimiento informado por parte del paciente, y siempre después de que se haya confirmado que el paciente cumple los

criterios de selección y antes de recibir alguno de los medicamentos en investigación. El inicio del tratamiento no podrá superar un periodo máximo de cuatro semanas desde que se aleatorice al paciente. La distribución de los pacientes se realizará en proporción 1:1 (1 brazo control: 1 brazo experimental).

### *3. Periodos posteriores a la asignación*

Se incluirán 32 pacientes. Este tamaño muestral se ha calculado a partir de un CAS de 5,15 en el grupo de pacientes control, con una desviación típica de 1,14; para detectar una disminución de 2 puntos en CAS, con un nivel de significación de 0,01 (bi-lateral) y una potencia estadística del 90%. Se estiman unas pérdidas de un 20%.

El estudio será aleatorizado de forma que los pacientes serán adjudicados a uno de los dos brazos paralelos. Los grupos de aleatorización serán:

o Brazo Experimental: una perfusión (vía parenteral) de tocilizumab en dosis única de 8 mg/Kg de peso, cada cuatro semanas durante un total de dieciséis semanas.

o Brazo Control: una perfusión (vía parenteral) de una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9% cada cuatro semanas durante un total de dieciséis semanas.

Todos los pacientes recibirán uno de los dos tratamientos (tocilizumab o placebo) cada cuatro semanas durante un periodo total de dieciséis semanas, salvo decisión clínica del investigador o que el paciente retire su consentimiento. No está permitido administrar ningún otro agente biológico o modificadores de la respuesta biológica durante la duración del estudio, tal como rituximab, si pueden estar aún a tratamiento con corticosteroides por la OT. Como tratamientos de rescate, en caso necesario, se realizará cirugía de descompresión.

La medicación prohibida para este estudio es la siguiente:

- Otros agentes biológicos
- Metotrexato
- Ciclosporina

La mediación permitida para este estudio es la que no estando prohibida, el paciente tome de base para el control de las patologías que padece.

El periodo de tratamiento de cada paciente será de 16 semanas, posteriormente se seguirán durante 24, en total cada paciente permanecerá en el estudio durante 40 semanas. Desde la semana 16 hasta el final del estudio los pacientes que respondan se evaluarán cada 4 semanas para detectar el desarrollo de recidivas. Previa a la inclusión se llevará a cabo un periodo de selección durante un tiempo máximo de cuatro semanas. Todos los pacientes serán controlados durante todo el protocolo por un oftalmólogo, con el soporte de un reumatólogo.

Los pacientes que han fracasado al tratamiento convencional con pulsos intravenosos de corticosteroides (evaluado como un CAS que no ha disminuido al menos 2 puntos), ó han tenido recurrencia de la OT (evaluada como un aumento de CAS en dos o más puntos) después del tratamiento con los pulsos intravenosos de corticosteroides, y que por ello permanezcan en fase activa de la OT ( $CAS \geq 4$ ) y que posean uno de los siguientes índices de severidad, según EUGOGO, a) de moderado a severo o b) amenaza la visión; estarán seguidos por un oftalmólogo, que comprobará el cumplimiento de los criterios de inclusión relacionados con la enfermedad y revisará los criterios de exclusión. Posteriormente estos pacientes serán remitidos al servicio de Reumatología, en donde un reumatólogo les someterá a los criterios de elegibilidad generales y volverá a examinar los criterios de exclusión, a continuación los pacientes que sean seleccionados se les asignará a un brazo de tratamiento. Los medicamentos en investigación se conservarán y se administrarán según indica su ficha técnica.

El oftalmólogo será el encargado de obtener el consentimiento informado de cada paciente, explicándole el diseño y los procedimientos del estudio. Aquellos pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad y por ello sean seleccionados, se incluirán en el estudio. Durante el procedimiento de consentimiento informado la persona que lo obtiene, debe de informar al sujeto de todos los elementos del mismo.

La identificación del paciente (ID) y del número de tratamiento se asignará de acuerdo con una lista de códigos de aleatorización pre-definida, donde cada grupo de tratamiento tiene la probabilidad de asignación de un medio (0,5). Los pacientes se consideran aleatorizados en cuanto se dé la asignación al tratamiento. La ID está basada en el orden de asignación, y el código del paciente asignado identificará al sujeto y se utilizará únicamente para ese paciente a lo largo del estudio.

## C. CARACTERÍSTICAS BASALES

### 1. Características basales (obligatorias) — edad

La edad media de los pacientes ha sido de  $48,3 \pm 9,6$  años. En la Tabla 2 se describe la edad de los pacientes a fecha de la visita de selección.

**Tabla 2.** Detalle de la edad (en años) de los pacientes reclutados en el momento de la visita de selección.

ID Paciente	Edad	ID Paciente	Edad	ID Paciente	Edad
01 - 001	47	02 - 001	41	08 - 001	38
01 - 002	65	02 - 002	51	08 - 002	67
01 - 003	35	02 - 003	-	08 - 003	49
01 - 004	48	02 - 004	45	08 - 004	48
01 - 005	52	02 - 005	41	08 - 005	48
01 - 006	41	02 - 006	52	11 - 001	45
01 - 007	64	05 - 001	69	11 - 002	33
01 - 008	32	05 - 002	57	12 - 001	49
01 - 009	50	05 - 003	46	12 - 002	49
01 - 010	60	05 - 004	50	12 - 003	32
01 - 011	43	06 - 001	46		
01 - 012	45	07 - 001	68		
01-013	38	07 - 002	43		
01-014	55				
01-015	44				
01-016	49				

### 2. Características basales (obligatorias) — género

Se reclutaron 39 pacientes, de los cuales 10 eran hombres (25,6 %) y 29 mujeres (74,4 %) (Tabla 3).

Los hombres presentaron una edad media de  $48,8 \pm 12,1$  años y las mujeres  $48,1 \pm 8,8$  años.

**Tabla 3.** Género de cada uno de los sujetos de ensayo reclutados.

ID Paciente	Sexo	ID Paciente	Sexo	ID Paciente	Sexo
01-001	Mujer	02-001	Mujer	08-001	Hombre
01-002	Hombre	02-002	Hombre	08-002	Mujer
01-003	Mujer	02-003	Mujer	08-003	Mujer
01-004	Hombre	02-004	Mujer	08-004	Mujer
01-005	Mujer	02-005	Mujer	08-005	Hombre
01-006	Mujer	02-006	Mujer	11-001	Mujer
01-007	Mujer	05-001	Mujer	11-002	Hombre
01-008	Mujer	05-002	Mujer	12-001	Mujer
01-009	Mujer	05-003	Mujer	12-002	Mujer
01-010	Mujer	05-004	Hombre	12-003	Hombre
01-011	Mujer	06-001	Mujer		
01-012	Mujer	07-001	Hombre		
01-013	Mujer	07-002	Mujer		
01-014	Hombre				
01-015	Mujer				
01-016	Mujer				

### 3. Características basales (opcionales) — característica específica del estudio

	Total (n=32)	PBO (n=17)	TZC (n=15)	p
Edad (años), mediana (RIQ)	47.13 (40.47-51.10)	47.51 (41.15-57.44)	45.07 (38.93-50.46)	0.482
% Mujeres, n (%)	24 (75.00%)	13 (76.47)	11 (73.33)	1.000
Duración Enf. Graves, mediana (RIQ)	1.60 (0.67-5.24)	1.45 (0.35-3.92)	2.24 (0.69-10.26)	0.461
Duración orbitopatía, mediana (RIQ)	1.08 (0.64-4.00)	1.07 (0.49-2.96)	1.09 (0.69-4.05)	0.385
VSG basal (mm/h), mediana	16 (10-21)	16 (10-24)	12 (7-21)	0.467

(RIQ)				
PCR basal (mg/dL), mediana (RIQ)	0.42 (0.11-1.04)	0.70 (0.26-1.60)	0.42 (0.10-1.00)	0.547
TSH, mediana (RIQ)	0.66 (0.02-2.80)	0.80 (0.50-2.80)	0.15 (0.02-2.79)	0.488
TSI basal, mediana (RIQ)	11.00 (2.24-31.30)	7.53 (1.13-31.3)	24.45 (8.18-35.50)	0.138
Anti-TPO basal, mediana (RIQ)	40.00 (21.60-183.00)	36.50 (18.41-183.00)	41.20 (28.00-200.00)	0.661
Anti-TG basal, mediana (RIQ)	20.00 (8.67-218.50)	20.00 (8.28-100.00)	21.55 (15.00-456.80)	0.356
CAS basal, mediana (RIQ)	5.00 (5.00-6.00)	5.00 (4.00-6.00)	5.00 (5.00-7.00)	0.286

## **D. CRITERIOS DE VALORACIÓN**

### *1. Definiciones de los criterios de valoración*

#### **Variable Principal: Eficacia**

La eficacia de la administración del fármaco tocilizumab se establecerá como una mejoría de la enfermedad, establecida como una disminución de CAS (puntuación de la actividad clínica) de 2 o más puntos, en una escala de 10.

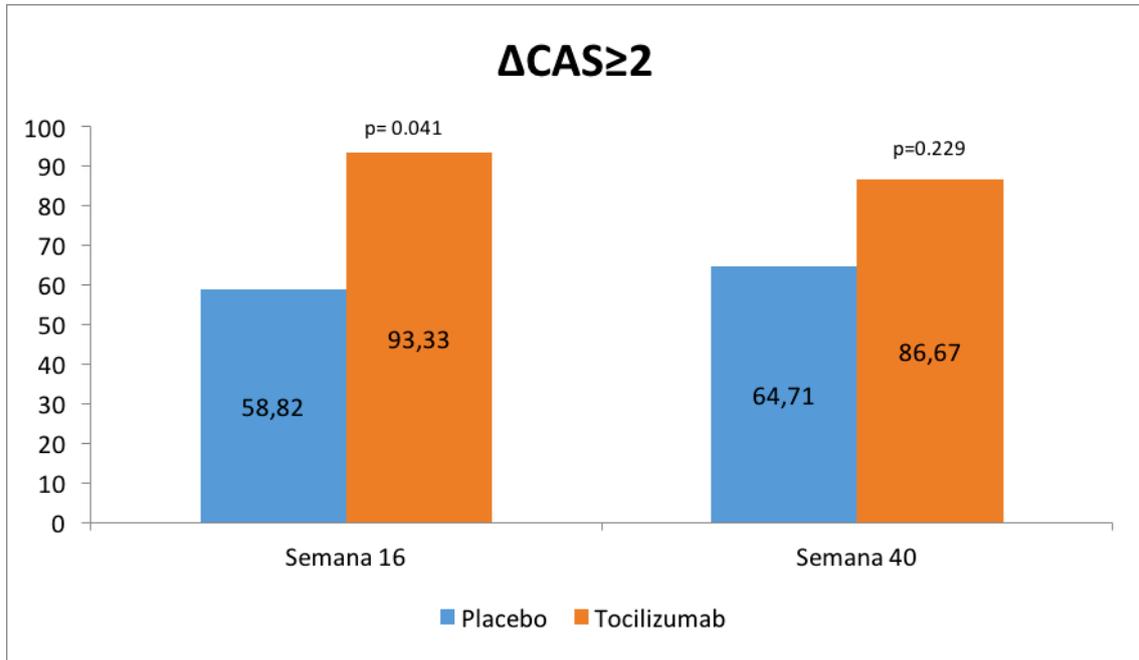
#### **Variables Secundarias**

- Determinar el tiempo a la recidiva durante el periodo de observación en pacientes en tratamiento con tocilizumab frente a pacientes en tratamiento con placebo.
- Describir el comportamiento clínico de los pacientes que responden al tratamiento con tocilizumab, según el grado de severidad, el tiempo de evolución de la OT, el dolor global y los valores de anticuerpos anti-TPO y anti- Tg.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes asociada al tratamiento con tocilizumab, mediante los cuestionarios de calidad de vida SF-36 y GO-QoL.

### *2. Criterios de valoración. Análisis estadísticos*

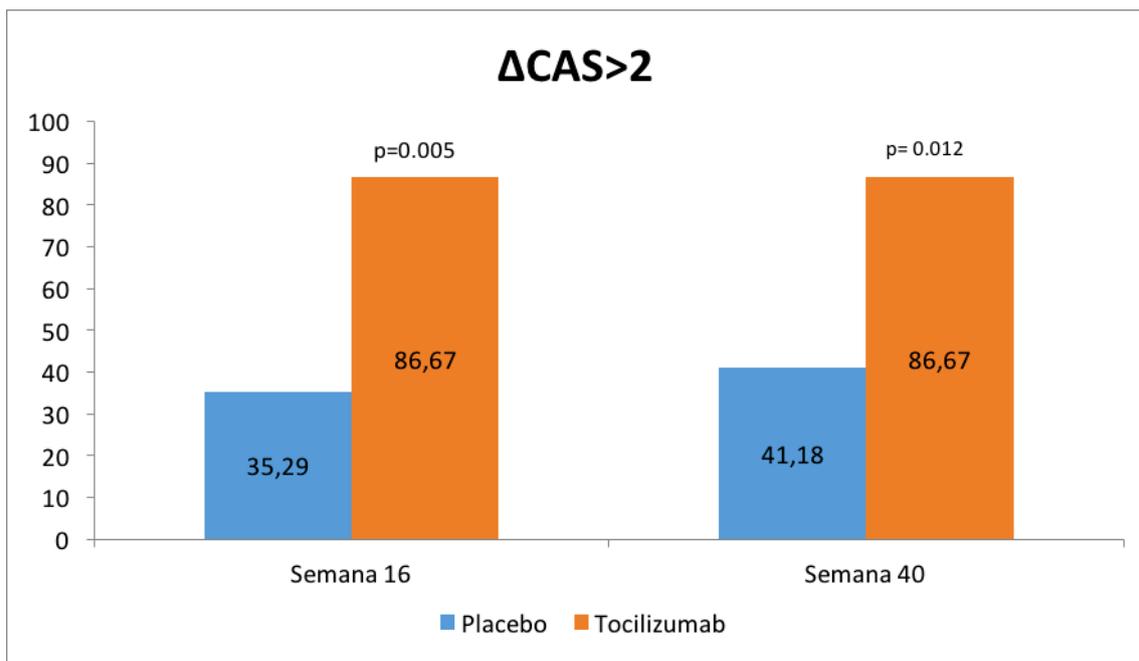
#### **Variable Principal**

La eficacia de tocilizumab se medirá en todas las visitas y se comparará antes del tratamiento (semana -4/0), después del tratamiento (semana 16) y una vez finalizado el seguimiento (semana 40). Se podrán realizar análisis exploratorios dentro de otras variables de resultado secundarias.



### Variables Secundarias

— El tiempo a la recidiva se medirá en una escala de tiempo de semanas evaluada por el médico durante las visitas de seguimiento del paciente. Se establece como recidiva el empeoramiento de la enfermedad medida como un aumento de CAS de dos o más puntos, en una escala de 10.



— El comportamiento clínico de los pacientes que responden al tratamiento con tocilizumab se analizará antes del tratamiento (semana -4/0), después del tratamiento (semana 16) y una vez finalizado el seguimiento (semana 40). Los determinantes clínicos utilizados son los siguientes:

- Dolor global, según escala EVA: se trata de la estimación del paciente sobre un grado de dolor que siente mediante una EVA horizontal de 100 mm. El extremo izquierdo de la línea describirá “sin dolor”, mientras que el derecho indicará “dolor Insoportable”.
- Niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg.
- Inicio de la OT y de la enfermedad sistémica.
- Medida de la gravedad o grado de severidad, según EUGOGO: evaluando por separado cada ítem para evidenciar cambios a lo largo del estudio.

— Se utilizará el cuestionario estándar SF36 (*short form 36*) para medir la calidad de vida de los pacientes relacionada con la salud. Se calcularán las puntuaciones de las subescalas individuales y dos puntuaciones resumen: (1) resumen del componente físico, que incluye la función física, el papel físico, el dolor corporal y la salud general; (2) resumen del componente mental (MCS), que incluye la vitalidad, la función social, el papel emocional y la salud mental. El SF-36 es un instrumento ampliamente reconocido, que la FDA considera validado, para medir la calidad de vida relacionada con la salud en diferentes estados patológicos. Se establecerá una mejoría de la calidad de vida de la paciente en tratamiento con tocilizumab, si en el cuestionario de calidad de vida específico de OT (GO-QoL) la diferencia entre la puntuación antes (semana -4/0) y después del tratamiento (semana 40) es mayor o igual a 6 puntos. Además se evaluarán posibles diferencias significativas en el cuestionario SF-36 entre la semana 0 y la 40.

. tab Rama EUGOGO16, row exact

Key
<i>frequency</i>
<i>row percentage</i>

Rama	EUGOGO16		Total
	0	1	
A	4 23.53	13 76.47	17 100.00
B	10 66.67	5 33.33	15 100.00
Total	14 43.75	18 56.25	32 100.00

Fisher's exact = 0.031  
1-sided Fisher's exact = 0.017

. tab Rama EUGOGO40, row exact

Key
<i>frequency</i>
<i>row percentage</i>

Rama	EUGOGO40		Total
	0	1	
A	4 23.53	13 76.47	17 100.00
B	9 60.00	6 40.00	15 100.00
Total	13 40.63	19 59.38	32 100.00

Fisher's exact = 0.070  
1-sided Fisher's exact = 0.041

## **E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

### *1. Información sobre acontecimientos adversos*

En este estudio se han incluido 39 pacientes con 7 fallos de screening; 32 de ellos han recibido tratamiento. Cuatro pacientes abandonaron prematuramente el estudio. No se han producido fallecimientos en el estudio (3 fueron pérdida de seguimiento y 1 retiró el consentimiento).

Desde el inicio del estudio hasta la fecha de la realización del informe anual se han comunicado 2 Acontecimientos Adversos Graves (AAG) y un AA de Especial Interés:

- Acontecimientos adversos graves: pielonefritis aguda y hepatotoxicidad grado IV
- Acontecimiento adverso de especial interés: elevación de transaminasas

La descripción de los acontecimientos adversos se detalla en los apartados 3 y 4 de este epígrafe.

### *2. Grupo de notificación de acontecimientos adversos*

No aplica.

### *3. Acontecimiento adverso grave*

Desde el inicio del estudio hasta la fecha de la realización del informe anual se han comunicado 2 Acontecimientos Adversos Graves (AAG) y un AA de Especial Interés (Tabla 4).

**Tabla 4.** Acontecimientos Adversos Graves

Nº de paciente	Fecha de Inicio	Fecha de Fin	Desenlace del SAE	Descripción evento	Relacionado con medicación
01-003	17/02/2013	27/02/2013	Resuelto	Pielonefritis aguda	NO
08-005	06/08/2014	16/10/2014	Resuelto	Hepatotoxicidad grado IV	NO
01-014	30/12/5147	29/01/2015	Resuelto	Elevación de transaminasas	NO

*4. Acontecimiento adverso no grave*

A continuación se describe en la Tabla 5 los acontecimientos adversos no graves recogidos en el ensayo clínico.

**Tabla 5.** Acontecimientos adversos no graves

Nº de paciente	Fecha de Inicio	Fecha de Fin	Desenlace del AE	Descripción evento	Relacionado con medicación
01 - 001	28/02/2013	03/03/2013	Resuelto	Gastroenteritis aguda	No
01 - 002	01/04/2013	05/04/2013	Resuelto	Infeccion respiratoria	No
01 - 003	17/09/2012	23/11/2012	Resuelto	Tendinopatía del manguito rotador	No
01 - 003	25/08/2012	18/10/2012	Resuelto	Conjuntivitis bilateral	No
01 - 003	13/11/2012	15/11/2012	Resuelto	Cuadro catarral	No
01 - 003	14/11/2012	23/11/2012	Resuelto	Tendinopatía del manguito	No
01 - 004	01/03/2013	20/03/2013	Resuelto	Laringitis aguda	No
01 - 004	01/04/2013	06/04/2013	Resuelto	Laringitis aguda	No
01 - 005	05/03/2013	10/03/2013	Resuelto	infeccion vias aereas superiores	No
01 - 005	16/03/2013	20/03/2013	Resuelto	Palpitaciones	No
01 - 005	05/04/2013		Continúa	Recaída trastorno adaptativo mixto	No
01 - 005	10/05/2013	17/05/2013	Resuelto	Infección vías aéreas superiores: otitis y faringitis	No
01 - 005	09/07/2013	23/07/2013	Resuelto	Dolor region trocanterea izquierda	No
01 - 005	12/11/2013	14/11/2013	Resuelto	Diarrea aguda	No

**Tabla 5.** Continuación I

Nº de paciente	Fecha de Inicio	Fecha de Fin	Desenlace del AE	Descripción evento	Relacionado con medicación
01 - 007	15/09/2013	09/09/2013	Resuelto	Lumbalgia	No
01 - 007	12/11/2013	17/11/2013	Resuelto	Inflamacion ocular	No
01 - 007	01/11/2013	17/12/2013	Resuelto	Prurito	No
01 - 007	12/11/2013	17/11/2013	Resuelto	Dolor ocular	No
01 - 007	30/12/2013	15/01/2014	Resuelto	Cuadro catarral	No
01 - 007	08/01/2014	15/01/2014	Resuelto	Dificultad respiratoria	No
01 - 007	08/01/2014	15/01/2014	Resuelto	Urticaria	No
01 - 008	02/04/2014	25/04/2014	Resuelto	Menorragia	No
01 - 008	07/08/2014	16/09/2014	Resuelto	Urticaria	No
01 - 008	24/10/2014	24/10/2014	Resuelto	Bartolinitis	No
01 - 009	20/05/2014	23/05/2014	Resuelto	Infeccion VRS	No
01 - 009	03/07/2014	04/07/2014	Resuelto	Cefalea	No
01 - 009	22/08/2014	16/09/2014	Continúa	Hematomas	No
01 - 009	09/12/2014	03/02/2015	Resuelto	Prurito	No
01 - 010	07/09/2014	07/09/2014	Resuelto	Cervicalgia	No
01 - 010	05/10/2014	06/10/2014	Resuelto	Lumbalgia	No
01 - 010	28/09/2014	28/09/2014	Resuelto	Enteritis	No
01 - 011	17/08/2014	17/08/2014	Resuelto	Picadura avispa	No
01 - 011	12/10/2014	13/10/2014	Resuelto	Otalgia	No
01 - 011	09/12/2014		Continúa	Empeoramiento ocular	No
01 - 012	30/07/2014	14/12/2014	Resuelto	Anemia	No
01 - 012	07/11/2014	17/11/2014	Resuelto	Cervicalgia	No
01 - 012	02/12/2014	07/12/2015	Resuelto	Cervicalgia	No
01 - 012	04/01/2015	22/01/2015	Resuelto	Cefalea y cervicalgia	No
01 - 012	06/02/2015	10/02/2015	Resuelto	Cefalea y cervicalgia	No
01 - 012	09/02/2015		Continúa	Hipercolesterolemia	No
01 - 012	16/03/2015	04/05/2015	Resuelto	Cefalea con cervicalgia	No
01 - 012	04/05/2015	15/05/2015	Resuelto	Cefalea con cervicalgia	No
01 - 012	01/06/2015		Continúa	Anemia ferropenica	No
01-013	15/11/2014	15/11/2014	Resuelto	Migraña	No
01-013	21/11/2014	09/12/2014	Resuelto	Contusion gemelo	No
01-013	11/12/2014	11/12/2014	Resuelto	Migraña	No
01-013	14/12/2014	15/12/2014	Resuelto	Gastroenteritis aguda	No
01-013	01/02/2015	01/02/2015	Resuelto	Migraña	No
01-013	24/02/2015	25/02/2015	Resuelto	Cefalea	No

**Tabla 5.** Continuación II

<b>Nº de paciente</b>	<b>Fecha de Inicio</b>	<b>Fecha de Fin</b>	<b>Desenlace del AE</b>	<b>Descripción evento</b>	<b>Relacionado con medicación</b>
01-013	24/03/2015	5	Resuelto	Migraña	No
01-013	27/03/2015	03/04/2015	Resuelto	Infección respiratoria vías altas y odinofagia	No
01-013	15/06/2015	5	Resuelto	Migraña	No
01-013	25/06/2015	5	Resuelto	Migraña	No
01-013	23/07/2015	5	Resuelto	Cefalea	No
01-014	13/04/2015	5	Resuelto	Cuadro catarral	No
01-015	22/12/2014	5	Resuelto	Infección vía urinaria	No
01-015	18/03/2015	5	Resuelto	Cefalea	No
01-015	12/05/2015		Continúa	Sd. ansioso-depresivo	No
01-015	29/05/2015	5	Resuelto	Cefalea	No
01-015	10/06/2015		Continúa	Acne	No
01-015	28/06/2015	30/06/2015	Resuelto	Infección vías respiratorias	No
01-016	17/02/2015	5	Resuelto	Traqueobronquitis	No
01-016	10/04/2015	5	Resuelto	Micosis cutánea	No
01-016	14/04/2015		Continúa	Hiperlipemia	No
01-016	19/06/2015	5	Resuelto	Dolor tobillo	No
01-016	17/08/2015	5	Resuelto	Dolor cervical	No
01-016	06/08/2015	5	Resuelto	Fumar	No
01-016	22/09/2015	5	Resuelto	Contractura	No
02 - 005	17/04/2015		Continúa	Artropatía en manos pendiente de estudio	Sí
05 - 001	23/04/2012	2	Resuelto	mareo	No
05 - 001	20/04/2012	2	Resuelto	codo de tenista	No
05 - 001	22/04/2012	2	Resuelto	Faringitis	No
05 - 004	15/01/2015	5	Resuelto	Tos	No
05 - 004	09/07/2015	18/08/2015	Resuelto	Diplopia vertical de cerca	No

**Tabla 5.** Continuación III

<b>Nº de paciente</b>	<b>Fecha de Inicio</b>	<b>Fecha de Fin</b>	<b>Desenlace del AE</b>	<b>Descripción evento</b>	<b>Relacionado con medicación</b>
06 - 001	03/07/2012	03/07/2012	Resuelto	Intervención mioma vaginal	No
07 - 002	11/05/2012	10/06/2012	Resuelto	Anemia	No
07 - 002	15/11/2012	23/11/2012	Resuelto	Resfriado	No
08 - 001	01/10/2013	01/10/2013	Resuelto	Luxación de hombro derecho	No
08 - 002	12/12/2013	18/12/2013	Resuelto	Proceso catarral	No
08 - 002	20/03/2014		Resuelto	Artralgia de rodilla	No
08 - 003	04/08/2014	03/12/2014	Resuelto	Trombopenia G-I	No
08 - 003	04/08/2014	30/09/2014	Resuelto	Hipecoesterolemia G-I	No
08 - 003	05/11/2014	03/03/2015	Resuelto	Hipercolesteronemia G-I	No
08 - 005	08/08/2014		Resuelto	Toxicidad Hepática	Sí
11 - 001	09/06/2014	09/06/2014	Resuelto	Cirugia de estrabismo	No
12 - 002	23/05/2014	30/05/2014	Resuelto	Infección respiratoria	No
12 - 002	31/05/2014	23/06/2014	Resuelto	prurito en miembros inferiores	No
12 - 002	23/06/2014	24/10/2014	Resuelto	neutropenia grado I	No
12 - 002	25/07/2014	22/08/2014	Resuelto	dolor muscular MMII	No
12 - 002	15/08/2014	19/09/2014	Resuelto	conjuntivitis	No

## F. INFORMACIÓN ADICIONAL

### 1. *Modificaciones globales sustanciales*

Las modificaciones al protocolo vienen indicadas en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Aprobaciones de las modificaciones al protocolo

<b>APROBACIONES DEL PROTOCOLO</b>		
<b>Protocolo</b>	<b>CEIC de Referencia</b>	<b>AEMPS</b>
Versión 1.0 de protocolo de fecha 15/10/2010	15/03/2011	09/05/2011
Versión 2.0 de protocolo de fecha 07/02/2011	20/04/2011	17/04/2011
Versión 3.0 de protocolo de fecha 15/03/2012 (Enmienda relevante nº 1)	10/05/2012	18/05/2012
Versión 4.0 de protocolo de fecha 25/10/2012 (Enmienda relevante nº 2)	13/12/2012	19/12/2012

### 2. *Interrupciones globales y reanudaciones*

No aplica.

### 3. *Limitaciones*

El estudio está limitado a pacientes con orbitopatía moderada/severa en actividad a pesar del tratamiento con corticoides.

### 4. *Declaración con respecto a la exactitud de la información presentada*

Ver Anexo I.

Anexo I. Declaración con respecto a la exactitud de la información presentada

**Dr. D. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota**, en calidad de INVESTIGADOR COORDINADOR del ensayo clínico **titulado** “Ensayo clínico fase III, de grupos paralelos, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de tocilizumab en pacientes diagnosticados de orbitopatía tiroidea (OT) moderada a severa ó que amenaza la vista, que no han respondido adecuadamente al tratamiento con pulsos intravenosos de corticoides”, con **código de protocolo** GRC-TCL-2010-01 y **Nº EudraCT** 2010-023841-31.

DECLARA QUE

La información contenida en el informe *Resumen de Resultados de Ensayo Clínico* de dicho ensayo clínico es exacta y veraz.

Y para que conste donde proceda, firmo la presente declaración,

En Santiago de Compostela, a .7... de .Octubre de 2016



---

Dr. D. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota  
Investigador Coordinador