

INFORME FINAL DEL ENSAYO RITULUP

TÍTULO DEL ESTUDIO: Comparación de la eficacia de dos regímenes de tratamiento con Rituximab en pacientes con nefropatía lúpica resistente a tratamientos convencionales.

MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN: Rituximab (MabThera®), concentrado para solución para perfusión (Roche Pharma), anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano.

INDICACIÓN DEL ESTUDIO: Nefropatía lúpica.

DISEÑO DEL ENSAYO: Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto de grupos paralelos.

DATOS DEL PROMOTOR:

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

NIF: G-41825811

C/ Américo Vespucio, 5. Bloque 2, 2ª planta

41092 - Sevilla

Tel.: 955 040 460 / Fax: 955 040 457

CÓDIGO DEL PROTOCOLO: RITULUP

EudraCT: 2011-005856-32

FECHA DE INICIO: 31-OCT-2012

FECHA DE FIN: 04-JUL-2016

INVESTIGADOR COORDINADOR: Dra. Mª Jesús del Castillo Palma. Servicio Andaluz de Salud.

Organización y seguimiento: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Hospital Universitario Virgen del Rocío (UICEC-HUVR)

FECHA DEL INFORME: 26-SEP-2017

Realizado por: Dra. Clara M. Rosso Fernández

Este estudio ha sido realizado de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica, incluido el archivo de los documentos esenciales.

1.- SINOPSIS

Nombre del Promotor: Fundación Progreso y Salud	Tabla del estudio individual como parte del Dossier Volumen: Página:	<i>(Para uso exclusivo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)</i>
Nombre del Producto Finalizado: MabThera		
Nombre de los principios activos: Rituximab		
Título: Comparación de la eficacia de dos regímenes de tratamiento con Rituximab en pacientes con nefropatía lúpica resistente a tratamientos convencionales.		
Investigadores principales: Dra. M ^a Jesús del Castillo Palma ¹ , Dr. Enrique de Ramón Garrido ² , Dr. Norberto Ortego Centeno ³ , Dr. Ignacio Javier Martín Suarez ⁴		
Centros: 1 Hospital Universitario Virgen del Rocío, 2 Hospital Universitario Carlos Haya, 3 Hospital Universitario San Cecilio, 4 Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez		
Publicación (referencia): N/A		
Periodo del estudio: Fecha inclusión primer paciente: 31-OCT-2012 Periodo de reclutamiento: 24 meses		Fase del ensayo: III
Objetivo Principal: <ul style="list-style-type: none"> Eficacia en obtener la remisión: Tasa de pacientes con respuesta parcial o completa a los 6, 12, 18 y 24 meses. Eficacia en mantener la remisión: tasa de respuesta parcial o completa a los 18 y 24 meses. Objetivos Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> Mejoría en la función renal a los 12, 18 y 24 meses de seguimiento. Valorar la necesidad de añadir tratamiento inmunosupresor. Respuesta Selena-Sledai. Incidencia de acontecimientos adversos (AA), acontecimientos adversos graves (AAG), y AA que llevaron a la interrupción del estudio. 		
Metodología: ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico, en pacientes con nefropatía lúpica tratados previamente con los siguientes inmunosupresores, salvo contraindicación: ciclofosfamida y/o micofenolato (sódico o de mofetilo), que no hayan recibido Rituximab en el año previo, en los que dicho régimen haya resultado ineficaz tras al menos 3 meses de tratamiento con alguno de estos fármacos, o bien que hayan experimentado recaída durante el mismo.		
Número de pacientes: el tamaño muestral calculado a 1 cola, aceptando que el error α y β aceptado sería de 0,05 y 0,1 respectivamente y que cada serie contiene el mismo número de individuos fue de 36 pacientes. Finalmente se reclutaron sólo 9 sujetos.		
Diagnóstico y criterio principal de inclusión: Pacientes con nefropatía lúpica diagnosticados por biopsia renal dentro de las 24 semanas previas a la inclusión en el ensayo, que no hubieran recibido Rituximab en el año previo a su inclusión y que		

hubieran sido tratados (salvo contraindicación) con ciclofosfamida y/o micofenolato (sódico o de mofetilo), en los que dicho régimen no haya conseguido una respuesta completa.

Producto en investigación, dosis y vía de administración, número de lote.

Principio activo: Rituximab

Dosificación: 375 mg/m²

Vía de administración: intravenoso

Lotes: H0110B05; H0114B02; H0120B04; H0121B06; H0127B03; H018B09; H0138B01; H0144B03.

Duración del tratamiento:

BRAZO EXPERIMENTAL: 2 ciclos 4 infusiones semanales de RTX a dosis de 375 mg/m² cada una, por vía intravenosa, (los días 0, 7, 14 y 21). El segundo ciclo a los 6 meses de haber recibido el primero.

BRAZO CONTROL: 1 ciclo de 4 infusiones semanales de RTX a dosis de 375 mg/m² cada una, por vía intravenosa, (los días 0, 7, 14 y 21).

Criterios de evaluación:

Eficacia: Respuesta, completa o parcial, a los 12, 18 y 24 meses, definida como:

La respuesta completa se define como:

- Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²).
- Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas.
- Sedimento urinario inactivo (hematíes, leucocitos, cilindros hemáticos según rangos locales de laboratorio).
- Albúmina sérica > 3 gr/dl

La respuesta parcial se define como:

- En pacientes con ≥ 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria < 3.5 gr/24 horas.
- En pacientes con proteinuria basal < 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria $> 50\%$ de la basal.

En ambas situaciones, estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría del filtrado glomerular con respecto al valor basal.

Seguridad: Exploración física, medidas antropométricas y constantes vitales. Electrocardiograma. Pruebas de laboratorio. Incidencia de Acontecimientos Adversos.

Conclusiones:

No se han podido obtener conclusiones sobre la hipótesis planteada, ya que no hay tamaño muestral suficiente como para poder realizar un análisis, más que el de datos demográficos basales y el de seguridad mediante la notificación de acontecimientos adversos acaecidos, que no pueden ser de ninguna forma concluyentes.

Fecha del Informe: 27-SEP-2017

2.- ÍNDICE

1.- SINOPSIS	1
2.- ÍNDICE	3
3.- ASPECTOS ÉTICOS	5
3.1 Comités Éticos de Investigación Clínica implicados	5
3.2 Directrices éticas del ensayo	5
3.3 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado	5
4.- INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO	5
5.- INTRODUCCIÓN	6
6.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
7.- PLAN DE INVESTIGACIÓN	8
7.1 Diseño global del estudio	8
7.2 Discusión del diseño, incluyendo la elección del grupo control	10
7.3 Selección de la población de estudio	10
7.4 Tratamiento del ensayo	12
7.5 Producto en investigación	13
7.6 Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento	13
7.7 Selección de dosis del estudio	13
7.8 Enmascaramiento	13
7.9 Tratamientos previos y concomitantes	13
7.10 Adhesión al tratamiento	14
7.11 Evaluaciones de eficacia y seguridad realizadas y diagrama de flujo	14
7.12 Adecuación de las mediciones	17
7.13 Variable principal de eficacia	17
7.14 Control de calidad de los datos	17
7.15 Métodos estadísticos previstos en el protocolo y determinación del tamaño muestral	18
7.16 cambios en la realización del estudio o análisis planificados	18

8.- SUJETOS DEL ESTUDIO	21
8.1 Distribución de pacientes.....	21
8.2 Desviaciones de protocolo	23
9.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	24
9.1 Conjunto de datos analizados	24
9.2 Medidas de cumplimiento terapéutico	24
9.3 Resultados de eficacia y tablas de datos de pacientes individuales	24
10.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD	24
11.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	25

3.- ASPECTOS ÉTICOS

3.1 Comités Éticos de Investigación Clínica implicados

El protocolo del ensayo, la hoja de información al paciente, así como el resto de documentación necesaria para la valoración de los aspectos éticos del mismo y sus sucesivas enmiendas, fueron evaluados por los siguientes comités éticos:

1. Comité Coordinador de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía*. CEIC de Referencia
2. CEIC Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
3. CEIC Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga
4. CEIC Hospital Universitario San Cecilio. Granada
5. CEIC Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Estos comités evaluaron las versiones 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 del protocolo y las versiones 1.0 y 1.1 de la hoja de información al paciente.

3.2 Directrices éticas del ensayo

El ensayo se ha realizado teniendo en cuenta los requisitos éticos y legales establecidos en las Normas de Buena Práctica Clínica, lo establecido en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero que Regulaba los Ensayos Clínicos con Medicamentos de Uso Humano y la Declaración de Helsinki. Así mismo, el estudio ha sido sometido a la revisión y autorización de los Comités Éticos anteriormente mencionados.

3.3 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado

Los pacientes eran incluidos en este ensayo después de que los investigadores hubieran comprobado que los posibles candidatos cumplían todos los criterios de selección, hubieran proporcionado la información adecuada sobre los objetivos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales y hubieron obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente antes de realizar cualquier procedimiento del ensayo.

4.- INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO

Investigadora coordinadora: Dra. M^a Jesús del Castillo Palma. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	CÓDIGO	LOCALIDAD
H.U. Virgen del Rocío	M ^a Jesús del Castillo Palma	HVR	Sevilla
H.U. Carlos Haya	Enrique de Ramón Garrido	HCH	Málaga
H.U. San Cecilio	Norberto Ortego Centeno	HSC	Granada
H.U. Juan Ramón Jiménez	Ignacio Javier Martín Suarez	HJJ	Huelva

Otros colaboradores:

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Francisco José García. Sub-investigador
 José Manuel López Chozas. Sub-investigador
 Miguel Ángel Valdivia. Sub-investigador
 M^a Luisa Artero González. Data Manager
 M^a Isabel Sánchez Pozo. Farmacia

HOSPITAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA

Rocío Tamayo. Farmacia
 Aránzazu Linares Alarcón. Farmacia

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO

Raquel Ríos Fernández. Sub-investigadora
 José Luis Calleja Rubio. Sub-investigador
 Ana M^a Valle Díaz de la Guardia. Farmacia

HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

Eva Rodríguez Gómez. Sub-investigadora
 Francisco Fernández Mora. Sub-investigador
 Ernesto Sánchez Gómez. Farmacia

5.- INTRODUCCIÓN

La afectación renal es una complicación frecuente y grave en el lupus eritematoso sistémico (LES). Se ha comprobado que en 10 a 30% de los pacientes la enfermedad renal progresa hasta situación de insuficiencia renal terminal (IRT) dentro de los 15 años a partir del diagnóstico, incluso con tratamiento agresivo. Las terapias actualmente disponibles para la nefritis lúpica (NL) incluyen el uso de glucocorticoides y de inmunosupresores. Estas terapias están asociadas con toxicidad significativa (especialmente cuando se utiliza durante largos periodos de tiempo) y no son del todo eficaces en el control de la enfermedad o la prevención de recurrencias en un gran número de pacientes.

La introducción de los denominados “agentes biológicos” constituye el último avance logrado en el tratamiento de las enfermedades sistémicas autoinmunes. Entre ellos, Rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, una molécula expresada exclusivamente por los linfocitos B, se ha ensayado en varias enfermedades autoinmunitarias, tales como la anemia hemolítica, la purpura trombocitopenica idiopática (PTI), el LES y la dermatomiositis.

La tasa de respuesta obtenida en el tratamiento de pacientes con NL refractaria, con RTX, es de 70-90% pero el porcentaje de recidiva en el primer año alcanza un 30-40%, la mayoría de las veces al cabo de los seis primeros meses. Sin embargo se ha comunicado que los respondedores que han recaído responden nuevamente en el 90 % de los casos.

No existe un consenso suficiente acerca de cuáles son las dosis y la frecuencia más adecuada con las que se debe utilizar RTX en pacientes con NL. Habitualmente (pero con algunas variantes) se administran cuatro dosis semanales i.v. de 375 mg/m² durante 4 semanas potenciadas o no con 2 dosis de 500 mg de ciclofosfamida (CFF), pauta equivalente a la que se emplea en el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin. La intención del presente ensayo clínico era valorar, durante un seguimiento de dos años, si con la administración de un nuevo ciclo de RTX, al cumplirse los seis primeros meses del inicio del tratamiento se logra disminuir significativamente la tasa de recidivas.

La tesis del estudio era que con el procedimiento alternativo se reduciría la tasa de recaída de la NL y el consiguiente deterioro de función renal, con lo que se reduciría tanto el gasto sanitario (hospitalización, medicación, hemodiálisis y trasplante renal) como social (repercusión sobre la actividad laboral y social). En nuestra propia casuística, en una cohorte de 805 pacientes con LES, la frecuencia de NL alcanzaba el 37,4 %. Como se describe clásicamente, la NL se asoció con una mayor mortalidad en nuestra serie de forma significativa ($p < 0,0001$). La necesidad de diálisis ocurrió en el 15% de los 302 pacientes con afectación renal y se asoció a mayor mortalidad que el resto de la cohorte de forma estadísticamente significativa ($p=0,001$).

La necesidad de realización del ensayo, se justifica bajo el punto de vista de la identificación de una población de pacientes que presentan respuesta inicial a RTX, junto con la alta tasa de recaídas observada pasados seis meses, en pacientes especialmente graves (NL) siendo necesario intentar nuevas pautas de tratamiento que incrementen la estabilidad del paciente no solo a corto sino también a largo plazo.

6.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

- Eficacia en obtener la remisión: tasa de pacientes con respuesta parcial o completa a los 6, 12, 18 y 24 meses.

- Eficacia en mantener la remisión: tasa de respuesta parcial o completa a los 18 y 24 meses.
- La respuesta completa se define como:
 - Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²).
 - Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas.
 - Sedimento urinario inactivo (hematíes, leucocitos, cilindros hemáticos según rangos locales de laboratorio).
 - Albúmina sérica > 3 gr/dl.
- La respuesta parcial se define como:
 - En pacientes con ≥ 3.5 gr/24horas, disminución de la proteinuria < 3.5 gr/24 horas.
 - En pacientes con proteinuria basal < 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria $> 50\%$ de la basal. En ambas situaciones, estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría del filtrado glomerular con respecto al valor basal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Mejoría en la función renal a los 12, 18 y 24 meses de seguimiento.
- Valorar la necesidad de añadir tratamiento inmunosupresor.
- Respuesta Slena-Sledai.
- Incidencia de acontecimientos adversos (AA), acontecimientos adversos graves (AAG), y AA que llevaron a la interrupción del estudio.

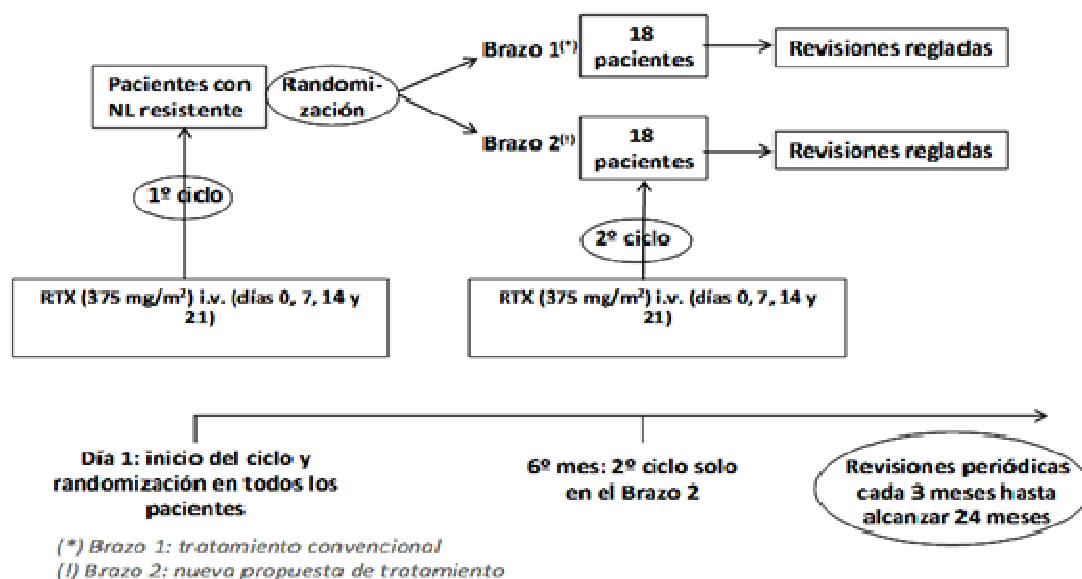
7.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

7.1 Diseño global del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico, en pacientes con NL (tipo histológico III, IV o V) con fracaso del tratamiento inmunosupresor de inducción con ciclofosfamida y/o micofenolato tras un periodo de 3 meses o recaída durante el periodo de tratamiento de mantenimiento de la remisión con ciclofosfamida, micofenolato.

Todos los pacientes se sometieron inicialmente al siguiente protocolo de tratamiento: 4 infusiones semanales de Rituximab dosis de 375 mg/m² cada una, por vía intravenosa, (los días 0, 7, 14 y 21) con posterior randomización a uno u otro brazo. El brazo control se trató con un solo ciclo de RTX y el brazo experimental con dos ciclos de Rituximab con un intervalo de seis meses.

Diseño del estudio: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE DOS REGIMENES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA RESISTENTE A TRATAMIENTOS CONVENCIONALES.



POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y PACIENTES INCLUIDOS

El tamaño muestral calculado para este estudio fue de 36 pacientes. De estos, sólo fueron reclutados 9 pacientes distribuidos de la siguiente forma:

- Hospital Universitario Virgen del Rocío: 1
- Hospital Universitario Carlos Haya: 7
- Hospital Universitario San Cecilio: 1
- Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez: 0

PERIODOS DEL ESTUDIO

Las visitas del ensayo clínico se estructuran en 10 visitas de acuerdo al esquema que se muestra a continuación:

SELECCIÓN 28 días previos	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7	VISITA 8	VISITA 9
Brazo Control	Inclusión Día 0:	Semana 8	Semana 16	Semana 28	Semana 40	Semana 52	Semana 64	Semana 76	Semana 88	Semana 100
Brazo Experimental	1er ciclo RTX	Semana 8	Semana 16	Semana 28 2º ciclo RTX	Semana 36	Semana 48	Semana 60	Semana 72	Semana 84	Semana 96

7.2 Discusión del diseño, incluyendo la elección del grupo control

Las terapias disponibles para la nefritis lúpica incluyen el uso de glucocorticoides y de inmunosupresores. Estas terapias están asociadas con toxicidad significativa (especialmente cuando se utiliza durante largos períodos de tiempo) y no son del todo eficaces en el control de la enfermedad o la prevención de recurrencias en un gran número de pacientes.

La introducción de “agentes biológicos” en el tratamiento de las enfermedades sistémicas autoinmunes constituye un avance dentro del arsenal terapéutico para este tipo de pacientes. Según diferentes datos revisados en la bibliografía, la tasa de respuesta obtenida en el tratamiento de pacientes con NL refractaria, con RTX, es de 70-90%, pero el porcentaje de recidiva en el primer año alcanza un 30-40%, la mayoría de las veces al cabo de los seis primeros meses. Sin embargo, también se indica que los respondedores que han recaído responden nuevamente en el 90% de los casos.

Al no existir un consenso suficiente acerca de cuáles son las dosis y la frecuencia más adecuada con las que se debe utilizar RTX en pacientes con NL, se diseñó el presente ensayo clínico en el que, teniendo en cuenta los periodos de recaída y las respuestas tras un nuevo ciclo de medicación, se decidió que el grupo control deberían ser los pacientes que sólo recibieran un ciclo de tratamiento para poder evaluar las recaídas de acuerdo con los datos ya existentes.

7.3 Selección de la población de estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre los 18 y los 70 años.
- Pacientes con nefropatía lúpica diagnosticados por biopsia renal dentro de las 24 semanas previas a la inclusión en el ensayo.
- Pacientes que no hayan recibido Rituximab en 1 año previo.
- Pacientes tratados previamente con los siguientes inmunosupresores (salvo contraindicación): ciclofosfamida y/o micofenolato (sódico o de mofetilo), en los que dicho régimen no haya conseguido una respuesta completa, definida según el documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas (GEAS) (Punto 4.1), tras al menos 3 meses de tratamiento, o bien que hayan experimentado recaída durante el mismo.
- Las mujeres en edad fértil deberán tener una prueba de embarazo en suero u orina negativa en la visita de selección, y deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado, al menos desde los 14 días previos a su inclusión en el estudio y hasta los 6 meses siguientes a la última dosis de la medicación del ensayo.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan recibido Rituximab o que hayan participado en un ensayo clínico con tratamientos biológicos en el año previo a la inclusión al ensayo.
- Datos en la biopsia renal que muestren una fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o una esclerosis glomerular superior al 50%.
- Resultado positivo conocido de anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Antecedentes de adicción de drogas ilícitas o alcohol en los 3 años previos.
- Antecedentes de neoplasia maligna o carcinoma in situ. No obstante, los sujetos con antecedentes de carcinoma de células basales extirpado o tratado o <3 carcinomas de células escamosas de la piel extirpados pueden participar en este estudio.
- Infección activa conocida de cualquier tipo o cualquier episodio mayor de infección que requiriera hospitalización o tratamiento con fármacos antiinfecciosos i.v. en los 3 meses previos a la selección, o fármacos antiinfecciosos orales en las 4 semanas previas a la selección, excepto tratamiento profiláctico convencional en pacientes con tratamiento inmunosupresor, o infección recurrente en el último año que haya requerido tratamiento antibiótico en más de una ocasión.
- Infección local grave (p. ej., celulitis, absceso) o infección sistémica (p. ej., neumonía, septicemia) debido a causas bacterianas, virales, micóticas, micobacterianas u otras causas (incluida enfermedad micobacteriana atípica).
- Antecedentes de alergias a Rituximab o reacciones anafilácticas graves a proteínas inyectadas o infundidas.
- Enfermedad cardiovascular o hipertensiva no controlada.
- Infección crónica por virus de la hepatitis B. Los sujetos con inmunidad a la hepatitis B por vacunación activa (definida como HBsAg negativo, anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAb] positivo y HBcAb negativo) o por una infección natural previa (definida como HBsAg negativo, IgG contra HBsAb positiva y HBcAb positivo) pueden participar en el estudio.
- Antecedentes o prueba de detección positiva de infección por Hepatitis C (definida como resultado positivo de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C).
- Antecedentes de TB o DPP positivo; prueba de Mantoux positiva, definida como ≥ 10 mm de induración. Cuando la induración por DPP es >5 mm pero <10 mm, el sujeto puede participar en el estudio si tuvo una radiografía de tórax negativa durante el período de selección y no hay indicios clínicos de TB en la exploración física. Los sujetos que hayan recibido tratamiento profiláctico adecuado previo documentado para TB latente, no quedan excluidos de la participación en el estudio.
- Recibió alguna inmunización o vacunación con virus vivos en el mes previo a la selección.

- Citopenia grave (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 10000/\text{mm}^3$) en el momento de la selección.
- Inmunodeficiencias (inmunodeficiencia común variable o deficiencia de IgA).
- Afección del sistema nervioso central no filiada.
- Falta de voluntad o de capacidad para cumplir con los requisitos de este protocolo, incluida la presencia de algún trastorno (físico, mental o social) que pudiera interferir con el seguimiento según el programa.
- Mujeres en período de lactancia o embarazadas, o que estén planeando quedarse embarazadas mientras participen en el estudio.

CRITERIOS DE RETIRADA

- Sufran alguna reacción adversa grave al fármaco (reacciones infusionales).
- Aparición de infección grave.
- Embarazo.
- El sujeto retira el consentimiento.
- La aparición de neoplasias.
- Pérdida de seguimiento del paciente por falta de asistencia a 2 visitas consecutivas del estudio o a 1 de las visitas esenciales para los objetivos del mismo.
- A criterio del investigador por motivos médicos.

7.4 Tratamiento del ensayo

Todos los pacientes se sometieron al siguiente protocolo de tratamiento:

- 4 infusiones semanales de Rituximab a dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada una, por vía intravenosa, (los días 0, 7, 14 y 21).
- Glucocorticoides (deflazacort a dosis de $60 \text{ mg}/\text{día}$ o su equivalente en prednisona durante el primer mes con disminución progresiva hasta su suspensión, a partir del 3º mes. En aquellos pacientes que en el momento de la inclusión tengan una situación clínica inestable y grave, definida por proteinuria $> 3\text{g}/24\text{horas}$ o índice proteinuria/creatinina en orina > 3 , creatinina sérica $> 1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ o afectación extrarrenal (a criterio del investigador, tanto por la intensidad de la afección renal o de manifestaciones extrarrenales) pueden ser tratados con megadosis de 1 gr de metilprednisolona durante 3 días.
- Antes de cada dosis de Rituximab se administrarán 5 mg i.v. de dexclorfeniramina, 1 g i.v. de paracetamol y una dosis extra de glucocorticoides (60 mg i.v. de metilprednisolona) como premedicación para prevenir reacciones infusionales.

7.5 Producto en investigación

Fármaco en estudio: Rituximab

Nombre comercial: MABTHERA 100 mg ó MABTHERA 500 mg

Forma farmacéutica: concentrado para solución para perfusión

Composición: Cada ml contiene 10 mg o 50 mg de Rituximab. Cada vial monodosis contiene 100 mg o 500 mg de Rituximab.

Titular de la Autorización de Comercialización: Roche Registration Ltd.

7.6 Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento

Se generó una lista de aleatorización a través del programa informático EPIDAT 3.0. Dicha lista de los pacientes aleatorizados fue custodiada por la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del H.U. Virgen del Rocío, de modo que cuando un centro tenía un paciente, se ponían en contacto con la Unidad y se les indicaba la rama de tratamiento asignada.

Todos los pacientes reclutados iniciaban tratamiento con un ciclo de Rituximab y al cabo de seis meses de terminar este tratamiento, los pacientes eran asignados aleatoriamente, en proporción 1:1, para recibir un nuevo ciclo idéntico al primero (**grupo experimental**) o vigilancia y medidas de soporte (**grupo control**).

7.7 Selección de dosis del estudio

No existe un consenso suficiente acerca de cuáles son las dosis y la frecuencia más adecuadas con las que se debe utilizar Rituximab en pacientes con NL. Habitualmente (pero con algunas variantes) se administran cuatro dosis semanales i.v. de 375 mg/m² durante 4 semanas potenciadas o no con 2 dosis de 500 mg de ciclofosfamida (CFF), pauta equivalente a la que se emplea en el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin. La intención del presente ensayo clínico era valorar, durante un seguimiento de dos años, si con la administración de un nuevo ciclo de RTX, al cumplirse los seis primeros meses del inicio del tratamiento logra disminuir significativamente la tasa de recidivas.

7.8 Enmascaramiento

El diseño del ensayo es abierto y por tanto no aplica enmascaramiento.

7.9 Tratamientos previos y concomitantes

En caso de:

- Falta de respuesta: Si a partir del 6º mes del tratamiento con Rituximab en brazo control, o en el brazo experimental después del 2º ciclo de RTX, no ha habido ninguna mejoría: se aumentarán glucocorticoides a dosis de 30 mg/día durante un mes más; si no hay respuesta parcial o completa, introducir Micofenolato de mofetilo 1g/12 horas o Micofenolato sódico 720 mg/12 horas, con ulterior descenso de glucocorticoides, o

Ciclofosfamida 500 mg quincenales (6 dosis), con ulterior descenso de glucocorticoides.

- Recaída: Si a partir del 6º mes del tratamiento con Rituximab en brazo control, o en el brazo experimental después del 2º ciclo de RTX se tratará con prednisona o equivalentes a dosis de 30 mg/día durante un mes más; si no hay respuesta parcial o completa, introducir Micofenolato de mofetilo 1g/12 horas o Micofenolato sódico 720 mg/12 horas, o Ciclofosfamida 500 mg quincenales (6 dosis), con ulterior descenso de glucocorticoides.

7.10 Adhesión al tratamiento

La administración del tratamiento del ensayo fue por vía intravenosa en el hospital de día de cada centro de forma que la adhesión al tratamiento fue del 100% en todos los casos.

7.11 Evaluaciones de eficacia y seguridad realizadas y diagrama de flujo

VARIABLES DE EFICACIA

Variable principal: Respuesta, completa o parcial, a los 12, 18 y 24 meses, definida como:

La respuesta completa se define como:

- Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²).
- Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas.
- Sedimento urinario inactivo (hematíes, leucocitos, cilindros hemáticos según rangos locales de laboratorio).
- Albúmina sérica > 3 gr/dl.

La respuesta parcial se define como:

- En pacientes con ≥ 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria < 3.5 gr/24 horas.
- En pacientes con proteinuria basal < 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria $> 50\%$ de la basal.
- En ambas situaciones, estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría del filtrado glomerular con respecto al valor basal.

Variables secundarias:

- Proteinuria 1g/24 horas a los 12, 18 y 24 meses.
- Creatinina sérica dentro del rango normal a los 12, 18 y 24 meses.
- Mejoría $\geq 50\%$ tanto de la proteinuria, hematuria o leucocituria a los 12, 18 y 24 meses.

- Proporción de pacientes que alcanzan una estabilización de la función renal (filtrado glomerular de $\pm 25\%$ con respecto al valor basal o creatinina sérica dentro del rango normal) a los 12, 18 y 24 meses.
- Tasa de respuesta parcial y completa a los 12, 18 y 24 meses.
- Sedimento urinario activo en situación basal que presentan un sedimento urinario inactivo a los 12, 18 y 24 meses:
 - sedimento urinario activo se define por una de las siguientes (en ausencia de una infección del tracto urinario): hematíes > valores según rangos locales y/o leucocitos > valores según rangos locales.
 - Sedimento urinario inactivo se define por hematíes \leq valores según rangos locales y/o leucocitos \leq valores según rangos locales.
- Tasa de recaídas durante el estudio.
- Necesidad de tratamiento inmunosupresor añadido a la pauta experimental:
 - 1.- Micofelonato
 - 2.- Azatioprina
 - 3.- Metotrexato
 - 4.- Ciclofosfamida

VARIABLES DE SEGURIDAD

- Medición de constantes vitales (presión sistólica, presión diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura).
- Electrocardiograma de 6 derivaciones en la Visita de Selección.
- Pruebas de hematología (hemograma completo, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, recuento de plaquetas y VSG) y bioquímica (proteína total, albúmina, creatinina, urea, ácido úrico, bilirrubina (total y directa), fosfatasa alcalina, ALT, AST, GGT, glucosa, calcio, fósforo, bicarbonato, cloruro, sodio y potasio).
- Recuento de linfocitos B.
- Ig total (inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG).
- Análisis de orina (detectar sangre, proteínas, nitritos, glucosa y creatinina).
- Incidencia de acontecimientos adversos.

PROCEDIMIENTOS	SELECCIÓN	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7	VISITA 8	VISITA 9
Brazo A	Dentro de los 28 días previos a la inclusión	Inclusión Día 0: 1er ciclo RTX	Semana 8	Semana 16	Semana 28	Semana 40	Semana 52	Semana 64	Semana 76	Semana 88	Semana 100
Brazo B			Semana 8	Semana 16	Semana 28 2º ciclo RTX	Semana 36	Semana 48	Semana 60	Semana 72	Semana 84	Semana 96
Constantes vitales (FC, TA, FR, T)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X										
Prueba de embarazo en orina	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Toma de muestra de orina de 24 horas	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Relación proteína:creatinina en orina elemental	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemograma	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
VSG	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bioquímica sanguínea creatinina, urea, iones, fermentos hepáticos	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proteinograma (albúmina)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ig total e inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG	X		X		X	X	X		X		X
Recuento de linfocitos B19	X		X		X	X	X		X		X
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acontecimientos adversos graves		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

7.12 Adecuación de las mediciones

Las mediciones de todos los parámetros de laboratorio han sido realizadas en los laboratorios de cada uno de los centros de forma local. Se han solicitado y obtenido los parámetros normales de laboratorios de hematología y bioquímica, habiéndose facilitado desde los mismos certificados de calidad de los laboratorios cuando ha sido posible.

A pesar de que los parámetros evaluados son habituales en este tipo de pacientes, no siempre se obtuvieron en cada visita de los mismos, habitualmente por falta de petición local de las mismas.

7.13 Variable principal de eficacia

Respuesta, completa o parcial, a los 12, 18 y 24 meses, definida como:

La respuesta completa se define como:

- Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²).
- Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas.
- Sedimento urinario inactivo (hematíes, leucocitos, cilindros hemáticos según rangos locales de laboratorio).
- Albúmina sérica > 3 gr/dl.

La respuesta parcial se define como:

- En pacientes con ≥ 3.5 gr/24horas, disminución de la proteinuria < 3.5 gr/24 horas.
- En pacientes con proteinuria basal < 3.5 gr/24 horas, disminución de la proteinuria $> 50\%$ de la basal.
- En ambas situaciones, estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría del filtrado glomerular con respecto al valor basal.

7.14 Control de calidad de los datos

Los datos recogidos en el los cuadernos de recogida de datos de cada uno de los pacientes incluido en cada uno de los centros, fueron revisados por el monitor encargado del ensayo.

El monitor, en las distintas visitas presenciales de monitorización a los centros, ha verificado que los datos han sido fielmente transcritos desde la historia clínica de los pacientes (evolución, analíticas y otros) al CRD, guardando la confidencialidad de los pacientes según la ley de protección de datos en vigor.

Cuando el monitor en dichas visitas detectó alguna discordancia entre el CRD y la historia clínica del paciente, lo comunicó al investigador para su corrección o explicación.

El control de la calidad de los datos ha contado con una visita inicial a todos los centros, y a posteriori de la inclusión del primer paciente tantas visitas intermedias de seguimiento como fueran necesarias, atendiendo al número de pacientes incluidos. Una vez finalizado el periodo de reclutamiento y seguimiento del último paciente incluido en el centro, se realizaron las visitas de cierre de los centros.

Por otra parte, como tarea de monitorización, el monitor realizó un control de la de los registros de dispensación de la medicación del ensayo clínico para su administración a los pacientes.

7.15 Métodos estadísticos previstos en el protocolo y determinación del tamaño muestral

PLAN ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará con programa estadístico SPSS.

- Los datos descriptivos se presentarán como porcentajes (variables dicotómicas) o media aritmética y desviación estándar (variables continuas).
- Las comparaciones de las variables dicotómicas se realizarán determinando el riesgo relativo (RR) observado entre el grupo tratado y el grupo control teniendo en cuenta el intervalo de confianza (IC) al 95 % y la validación mediante la prueba de X^2 (con corrección de Yates o sustituida por prueba exacta de Fisher cuando fuera necesario).
- Para la comparación entre variables continuas se utilizará la prueba t de Student con análisis previo de la homogeneidad de la varianza.
- Los parámetros evolutivos se analizarán mediante el método de Kaplan-Meier y Log-rank para comparar subgrupos.
- La comparación entre múltiples variables (tanto continuas como dicotómicas) se realizará mediante el método de regresión logística.

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se ha realizado teniendo en cuenta que con el tratamiento habitual la tasa de recaídas (en tantos por uno) es de 0,5, que con la nueva opción se estima que puede descender a 0,1, que el error α y β aceptado será de 0,05 y 0,1 respectivamente, que realizamos el cálculo a 1 cola, y que cada serie contiene el mismo número de pacientes. Con los datos previo obtenemos que el número de pacientes necesario, para comprobar si existe significación estadística es de 36 (18 en cada una de las series).

7.16 cambios en la realización del estudio o análisis planificados

A continuación se detallan los cambios ocurridos en el protocolo desde el momento de su autorización hasta la realización del presente informe:

INFORMACIÓN GENERAL

Versión y fecha del protocolo vigente aprobado	Versión 1.5 de 03 de junio de 2013
Versión y fecha del C.I. vigente aprobado	Versión 1.1 de 05 de noviembre de 2012
Versión y fecha del protocolo inicial aprobado	Versión 1.1 de 08 de marzo de 2012

ENMIENDAS

Versión	Fecha	Relevante / No Relevante
1.1	08 de marzo de 2012	Relevante
1.2	11 de junio de 2012	Relevante
1.3	29 de octubre de 2012	Relevante
1.4	29 de enero de 2013	Relevante
1.5	03 de junio de 2013	Relevante

- Protocolo versión 1.1 de 08 de marzo de 2012

Se añadió como objetivo secundario el valorar la necesidad de añadir tratamiento inmunosupresor al tratamiento del paciente. Como consecuencia de esto, también se añadió a las variables secundarias, evaluar la administración de micofelonato, azatioprina y ciclofosfamida.

Se realizó una modificación en los criterios de inclusión, pasando de ser un único criterio demasiado extenso y confuso, a cuatro criterios claramente definidos. En este sentido, también se clarificó un de los criterios de retirada del estudio y se añadieron algunos criterios más relacionados con la aparición de neoplasias en los pacientes o la pérdida de seguimiento de los mismos por no acudir a las visitas programadas.

Se realizó un cambio en la pauta de glucocorticoides a administrar conjuntamente con rituximab. También se introdujo la necesidad de utilizar antipalúdicos durante el tratamiento.

En relación con la valoración de seguridad, se añadieron las diferentes evaluaciones que se realizarían de cara a evaluar el perfil de seguridad de rituximab en estos pacientes. Entre estas evaluaciones destacan la realización de ECG, toma de constantes vitales y pruebas de laboratorio.

En lo referente al apartado de seguridad, éste fue completado con la información aportada por la “Guía de información de seguridad” recibida por parte de la AEMPS.

- Protocolo versión 1.2 de 11 de junio de 2012

Se realizó una modificación en la redacción del objetivo principal del estudio, dejándolo de forma más clara. Igualmente, se eliminaron objetivos secundarios que ya estaban recogidos de forma implícita en el desarrollo del estudio. Como consecuencia de las modificaciones realizadas en los objetivos, se realizaron algunos cambios en determinadas variables del estudio.

Además de los cambios en objetivos y variables, se realizaron pequeñas modificaciones en el diseño del estudio pasando a reclutarse a pacientes a no hubieran recibido rituximab en el año previo, en vez de en los 2 años anteriores a la inclusión en el estudio. Otro cambio en el diseño del estudio fue la eliminación de los ciclos de ciclofosfamida iniciales que se administraban junto con rituximab.

También se produjo la modificación de algunos criterios de inclusión. Por un lado se modificó lo anteriormente mencionado sobre el tratamiento previo con rituximab, y por otro se modificó el tiempo que las pacientes potencialmente fértiles deberían usar métodos anticonceptivos.

En relación con el diseño del estudio y la medicación concomitante a administrar durante las infusiones de rituximab, se modificó la pauta de glucocorticoides que se administrarían en cada infusión de rituximab. Igualmente, se realizó un cambio en la pauta inmunosupresora a administrar en caso de falta de respuesta al tratamiento.

Por último, se añadieron diversas pruebas de laboratorio.

- Protocolo versión 1.3 de 29 de octubre de 2012

En relación con la definición de respuesta completa incluida en entre las variables del estudio, se modifican algunos de los elementos que conforman la definición de respuesta completa, siendo el cambio más relevante la sustitución de la valoración del nivel de la creatinina sérica por el valor del filtrado glomerular. Relacionado con este cambio de parámetro de valoración, se realizó un cambio en uno de los ítems que forman la definición de respuesta parcial, teniéndose en cuenta el filtrado glomerular en vez del nivel de creatinina sérica.

Se introdujo como objetivo secundario la valoración de la respuesta Selena-sledai. Además, se añadió como variable secundaria Tasa de respuesta parcial y completa a los 12, 18 y 24 meses.

En relación con los criterios de selección, hubo una modificación en los mismos, pasando a tenerse en cuenta el diagnóstico por biopsia renal en las 24 semanas previas a la inclusión en el estudio y descartándose aquellos pacientes cuya biopsia renal mostrara una fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o una esclerosis glomerular superior al 50%.

En relación con los tratamientos concomitantes, se modifican los antiproteinúricos y la pauta con la que se administrarán los mismos.

Los últimos cambios realizados están relacionados con una actualización del esquema de procedimientos del estudio.

- Protocolo versión 1.4 de 29 de enero de 2013

En esta versión clarificó el criterio de retirada relacionado con la pérdida de seguimiento. Para ello, se especificó el número de visitas a las que no debería acudir el paciente para considerarse una pérdida de seguimiento.

En relación con las visitas, se especificó el periodo ventana en el cual se pueden realizar las visitas.

Por último, se procedió a eliminar el formulario de notificación de acontecimientos adversos graves ya que se diseñó uno específico para el estudio.

- Protocolo versión 1.5 de 03 de junio de 2013

Se realizó una modificación del criterio primario del estudio ampliándose los periodos de tiempo a tener en cuenta para realizar la valoración de la eficacia en la obtención de remisión.

Se modificó el primer criterio de exclusión de forma que se adaptara a los pacientes evaluados en la práctica clínica habitual. Para ello, se eliminó la restricción que suponía el que los pacientes hubieran sido tratado con ciclofosfamida y micofelonato, pudiéndose incluir pacientes que hubieran recibido, al menos, uno de los tratamientos. Igualmente, se modificó el criterio de exclusión número 6, exceptuando los tratamientos profilácticos.

Se añadió entre las variables secundarias, la recogida de datos sobre la necesidad de tratamiento con metotrexato.

8.- SUJETOS DEL ESTUDIO

8.1 Distribución de pacientes

CENTRO	CÓDIGO DE CENTRO	ESPERADOS	RECLUTADOS	FINALIZADOS	RETIRADOS	PERDIDA DE SEGUIMIENTO
H.U. Virgen del Rocío	HVR	9	1	1	0	0
H.U. Carlos Haya	HCH	9	7	0	4	3
H. U. San Cecilio	HSC	9	1	0	1	1
Hospital Juan Ramón Jiménez	HJJ	9	0	0	0	0

A continuación se muestra una tabla con información sobre la asignación de los códigos, los pacientes aleatorizados y las causas de la retirada o pérdida de seguimiento:

Hospital Universitario Virgen del Rocío			
Paciente	Aleatorización	Estado	Comentario
Paciente HVR-01	SI	Finalizado	Estudio terminado

Hospital Universitario Carlos Haya			
Paciente	Aleatorización	Estado	Comentario
Paciente HCH-01	SI	Retirado	Embarazo
Paciente HCH-02	SI	Retirado	Embarazo
Paciente HCH-03	SI	Perdida de seguimiento	Paciente acudía a revisiones al centro pero no se realizaban los procedimientos del ensayo ni se recogían datos en el CRD
Paciente HCH-04	SI	Perdida de seguimiento	Paciente acudía a revisiones al centro pero no se realizaban los procedimientos del ensayo ni se recogían datos en el CRD
Paciente HCH-05	SI	Retirado	Embarazo
Paciente HCH-06	NO	Retirado	Reacción infusional
Paciente HCH-07	SI	Perdida de seguimiento	Paciente acudía a revisiones al centro pero no se realizaban los procedimientos del ensayo ni se recogían datos en el CRD

Hospital Universitario San Cecilio			
Paciente	Aleatorización	Estado	Comentario
Paciente HSC-01	NO	Retirado	

Hospital Juan Ramón Jiménez			
Paciente	Aleatorización	Estado	Comentario
N/A	N/A	N/A	N/A

8.2 Desviaciones de protocolo

Durante el estudio se han producido las siguientes desviaciones de protocolo:

Paciente	Visita	Descripción
HVR-01	Selección	El paciente fue incluido cumpliendo el criterio de exclusión nº6 del protocolo versión 1.3 de 29 de octubre de 2012.
HVR-01	V2	Se realizó 4 semanas más tarde de lo que lo hubiera correspondido por protocolo.
HVR-01	V3	Se realizó 3 semanas más tarde de lo que lo hubiera correspondido por protocolo.
HVR-01	V3	Una de las infusiones se realizó con medicación propia del centro en vez de utilizarse la medicación del ensayo.
HVR-01	V6	No se ha realizado la evaluación del sedimento urinario.
HVR-01	V6	Test de gestación realizado un día después del día de la visita.
HVR-01	V7	No se ha realizado la determinación de TP, TTPA, Ac anticardiolipina, Ac antiβ2-glicoproteína y sedimento urinario.
HVR-01	V8	No se ha realizado la evaluación del sedimento urinario.
HVR-01	V9	No se ha realizado la evaluación del sedimento urinario
HVR-01	Visita Seguimiento Mes 1 y 3	Test de gestación no realizado.
HVR-01	Visita Seguimiento Mes 1	No se ha realizado analítica.
HCH-01	Selección	Los datos analíticos fueron tomados de una analítica previa a la visita de selección.
HCH-01	-----	La paciente recibe un nuevo ciclo de Rituximab, no correspondiéndole por protocolo.
HCH-03	-----	La paciente recibe 4 infusiones de Rituximab entre el 21/may/2015 y el 12/jun/2015 por brote proteinúrico a razón de 600 mg por infusión.
HCH-03	Selección	Los datos analíticos fueron tomados de una analítica realizada en una fecha distinta a la visita de selección.
HCH-04	Selección	Las infusiones del fármaco del estudio fueron administradas estando pendiente el resultado de la prueba de Mantoux
HCH-06	Selección	Las pruebas de serológicas de Hepatitis no se realizaron en la selección. Igualmente, tampoco se realizó la Prueba de Mantoux.
HCH-06	Selección	Analítica para selección realizada en fecha anterior a la visita

HSC-01	Selección	Los datos analíticos fueron tomados de una analítica previa a la visita de selección.
HSC-01	Selección	Las pruebas serológicas (VIH, VHB, VHC), un día después de la administración del tratamiento del estudio. No se pudieron verificar los criterios de exclusión 3, 6 y 7 en la selección.

Las pacientes HCH-01, HCH-02 y HCH-05 fueron retiradas por embarazo.

9.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

9.1 Conjunto de datos analizados

Dado el número de pacientes reclutados y los pacientes retirados, no ha sido viable la explotación de los datos recogidos **y no se ha realizado, por tanto el análisis especificado en el protocolo.**

9.2 Medidas de cumplimiento terapéutico

El tratamiento del estudio fue administrado por personal de enfermería y/o personal colaborador del equipo investigador ya que se trata de tratamiento hospitalario.

El tratamiento era prescrito por los investigadores, dispensado por Farmacia y finalmente administrado en planta.

No se realizaron extracciones sanguíneas para determinar niveles de los fármacos en sangre.

9.3 Resultados de eficacia y tablas de datos de pacientes individuales

No aplicable.

10.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD

No se ha notificado ningún acontecimiento adverso grave de acuerdo a las definiciones detalladas en el protocolo durante el estudio. La valoración de seguridad derivada de las notificaciones recibidas **no impedía la continuación del estudio en las condiciones autorizadas.**

Si bien, el seguimiento ha sido intensivo, el centro HCH ha sido advertido y requerido en la realización de las comunicaciones de dos AA y casos de embarazo que no habían sido notificados. Esta información se hizo llegar al investigador implicado y se comunicó al CEIC correspondiente, y está disponible en los informes de monitorización y cierre de dicho centro.

11.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

- 1) El reclutamiento se inició el 31 de octubre de 2012 con la inclusión del primer paciente en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. El periodo de reclutamiento finalizó el 31 de octubre de 2014. El periodo de reclutamiento de 24 meses, finalizó con la inclusión de 9 pacientes de los 36 calculados en el tamaño muestral del ensayo. De los 9 pacientes incluidos, 3 de ellos fueron retirados por distintas causas.
- 2) El 30 de abril de 2014, debido a problemas para la adquisición de la medicación del estudio, se tomó la decisión de parar el reclutamiento del ensayo hasta poder dar solución a ese problema.
- 3) Finalizado el seguimiento de los pacientes en seguimiento, se procedió a la comunicación de finalización y cierre de centros entre abril de 2015 y enero de 2016.
- 4) En relación con la elaboración de base de datos y análisis estadístico, dado el número de pacientes reclutados y los pacientes retirados, se ha considerado que la explotación de los datos recogidos carece de sentido ya que no pueden aportar ningún dato de acuerdo al diseño, la hipótesis y el tamaño necesario para poder obtener conclusiones con significación estadística.