



# PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

# TÍTULO

Tratamiento de los tumores vesicales no músculo infiltrante de alto riesgo con IMUNO BCG Moreau RJ como profilaxis de recidiva y progresión

**CÓDIGO** ENCORE-01

**EUDRACT** 2017-002928-24

# **COPROMOTORES**

Biofabri Fundación para la Investigación en Urología (FIU)

# **VERSIÓN 03** 25 de enero de 2019

Este documento es propiedad de los copromotores del estudio y contiene información confidencial sometida a secreto profesional. Ni el documento, ni la información en él contenida puede ser divulgado, publicado, revelado o transferido de cualquier otro modo a una tercera parte en ninguna forma sin consentimiento por escrito de los copromotores, a excepción de las autoridades que lo requieran.





# ÍNDICE

1.	Introducción	5
2.	Información general	6
3.	Justificación	9
	3.1. Enfermedad a estudio	
	3.2. Terapéutica actual	
	3.3. Intervención a estudio	
	3.4. Seguridad de la intervención a estudio	
4.	Objetivos del estudio	15
	4.1. Hipótesis de trabajo	
	4.2. Objetivos primarios	
	4.3. Objetivos secundarios	
	4.4. Objetivos exploratorios	
5.	Evaluación de la eficacia	16
J.	5.1. Supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad	
	5.2. Calidad de vida	
	5.3. Respuesta inmunológica	
6	Evaluación de la seguridad	19
0.	6.1. Reacciones adversas	
	6.2. Abandonos por toxicidad	
7.	Diseño del estudio	19
	7.1. Tipo de estudio	
	7.2. Justificación del diseño	
	7.3. Grupos de tratamiento	
	7.4. Tamaño muestral	
8.	Centros e investigadores participantes	22
٥.	8.1. Equipo investigador	
	8.2. Idoneidad de los investigadores	
	8.3. Responsabilidades de los investigadores	
9.	Medicación del estudio	24
•	9.1. Medicamento en investigación	
	9.2. Medicación auxiliar	
	9.3. Manual del investigador	
	9.4. Proveedor del medicamento en investigación	
	9.5. Fabricación y envasado	
	9.6. Etiquetado	
	9.7. Recepción, almacenamiento y manejo	
	9.8. Contabilidad	
	9.9. Prescripción	
	9.10. Dispensación y administración a los sujetos	
	9.11. Control del cumplimiento terapéutico	
	9.12. Devolución y destrucción de la medicación sobrante	





	9.13. Medicación concomitante no permitida	27
	9.14. Suministro de medicación tras la finalización del estudio	27
10		0.6
10.	Selección de sujetos	
	10.1.Procedimiento y materiales de reclutamiento	
	10.3. Registro de sujetos seleccionados	
	10.3. Registro de sujetos seleccionados	
	10.5. Comprobación de criterios de inclusión	
	10.6.Procedimientos de la visita de selección	
	10.7. Segunda resección transuretral (ReRTU)	
	10.8. Procedimiento de la visita ReRTU	
	2007.7000	
11.	Inclusión de sujetos	36
	11.1.Asignación de código de paciente	36
	11.2. Comunicación de inclusión a los copromotores	36
	11.3.Registro de sujetos incluidos	37
12	Visitas de inducción	20
12.	12.1.Retraso de instilaciones	
	12.2.Procedimientos de las visitas de inducción	
	12.2.1 Toccumilencos de las visitas de madecion	
13.	Visitas de mantenimiento	40
	13.1.Procedimiento de las visitas de mantenimiento	40
11	Visita de seguimiento	4.7
14.	14.1.Procedimientos de las visitas de seguimiento	
15.	Fin de estudio	4.4
	15.1.Procedimientos de la visita din de estudio	
	Desviaciones del protocolo	
16.	Desviaciones del protocolo	45
17	Seguridad	16
1/.	17.1.Acontecimientos adversos (AA)	
	17.1.Acontecimientos adversos (AA)	
	17.3.Reacciones adversas graves (RAG/SAE)	
	17.4. Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI/SUSAR)	
	17.5.Rangos normales de laboratorio	
	17.6. Exposición "in utero"	
	17.7. Registro y notificación de acontecimientos adversos	
	17.8. Seguimiento de reacciones adversas graves	
	17.9. Procedimiento de seguridad en caso de sospecha de infección por <i>M. bovis</i>	
	17.10. Actualización de seguridad	
4.0		= 4
18.	Retirada de sujetos	
	18.1.Procedimiento de retirada	
	18.2.Criterios de retirada	
	18.3. Seguimiento de sujetos retirados	
	18.4.Sustitución de sujetos	51
19.	Finalización anticipada o suspensión del estudio	52





	19.1.Criterios de interrupción del estudio	52
20.	Control y garantía de calidad	53
	20.1.Pericia médica	
	20.2. Comité independiente de monitorización de datos (CIMD)	
	20.3.Monitorización	
	20.4.Auditorías	54
21.	Recogida de datos	
	21.1. Historia clínica y documentos fuentes	
	21.2.Cuaderno de recogida de datos	
	21.3. Conservación de los CRD y documentos fuentes	56
22.	Análisis estadístico	57
	22.1.Poblaciones de análisis	
	22.2.Procedimiento para contabilizar datos perdidos	
	22.3.Descripción de las características basales	
	22.4. Evaluación de la eficacia	
	22.5.Evaluación de la seguridad	
	22.6.Análisis intermedio	59
23.	Aspectos éticos y legales	60
	23.1.Revisión ética y legal	
	23.2.Confidencialidad	
	23.3.Propiedad de los datos	61
24.	Financiación y seguros	61
25	Política de publicación	62
26.	Abreviaturas	63
27.	Bibliografía	65
28.	Hoja de firmas	70
29.	Anexos	
	29.1. Anexo 1. Hoja de firma del protocolo por el investigador principal	
	29.2. Anexo 2. Esquema de tratamiento	
	29.3. Anexo 3. Calendario de visitas y procedimientos del estudio	74
	no músculo infiltrante	76





#### 1. INTRODUCCIÓN

Este documento constituye el protocolo de investigación del estudio titulado "Tratamiento de los tumores vesicales no músculo infiltrante de alto riesgo con IMUNO BCG Moreau RJ como profilaxis de recidiva y progresión." con código del estudio "ENCORE-01", número de EudraCT 2017-002928-24, y cuyos copromotores son Biofabri S.L. y la Fundación para la Investigación en Urología (FIU).

Este estudio está científicamente justificado, tal como se describe de forma clara y detallada en este protocolo, ha recibido el dictamen favorable de un comité ético de investigación (CEIC) y la autorización de las autoridades competentes, y está de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica y los requisitos legales pertinentes:

- Reglamento (UE) n 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínica
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Todos los investigadores principales participantes se comprometen a realizar el estudio de acuerdo con este protocolo y así lo confirman mediante la firma del **anexo 1 "Hoja de firma del protocolo por el investigador"**.





#### 2. INFORMACIÓN GENERAL

Se resumen a continuación las características principales del estudio.

#### **2.1. TÍTULO**

Tratamiento de los tumores vesicales no músculo infiltrante de alto riesgo con IMUNO BCG Moreau RJ como profilaxis de recidiva y progresión

## 2.2. CÓDIGO DE PROTOCOLO

**ENCORE-01** 

#### 2.3. NÚMERO DE EUDRACT

2017-002928-24

## 2.4. COPROMOTORES

- Biofabri S.L. Calle A Relva, s/n. 36410, O Porriño, Pontevedra.
- Fundación para la Investigación en Urología (FIU). Calle Valenzuela, número 6, planta 1, puerta derecha. 28014, Madrid.

## 2.5. REPRESENTANTE DE LOS COPROMOTORES

José Manuel Cózar Olmo. Presidente del Patronato Rector y del Instituto de Investigación de la Fundación para la Investigación en Urología (FIU). Calle Valenzuela, número 6, planta 1, puerta derecha. 28014, Madrid.

## 2.6. FINANCIADOR

Biofabri S.L. Calle A Relva, s/n. 36410, O Porriño, Pontevedra.

## 2.7. INVESTIGADOR COORDINADOR

Dr. Miguel Unda Urzaiz. Servicio de Urología. Hospital Universitario de Basurto. Avda. Montevideo, 18. 48013, Bilbao.

## 2.8. MONITOR

Alejandro Guerra Hidalgo. C.R.O. Delos Clinical. Calle Miguel de Mañara, número 11, bajo D. 41004, Sevilla.

## 2.9. COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEIC)

Comité de Ética de la Investigación del Instituto i+12. Hospital U. Doce de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041, Madrid.





#### 2.10. PROTOCOLO

- Versión 3 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

## 2.11. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (HIP Y CI)

- Versión 2 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

## 2.12. IMPD

- Versión 1 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

## 2.13. MANUAL DEL INVESTIGADOR (MI)

- Versión 2 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

## 2.14. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

- Versión 1 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

#### 2.15. SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

Aseguradora: HDI Global SE
 Póliza nº: 08063373-14002
 Fecha de inicio: 15-01-2019

- Fecha de fin: 17-07-2022

#### 2.16. VISITAS DEL ESTUDIO

## a. Fase de selección

- Visita de selección (semana -12 a -8)

# b. Fase de inclusión

- Visita ReRTU (semana -8 a -4): la segunda RTU entre 4 y 8 semanas después de la primera.

## c. Fase de inducción

- Visita de inducción 1 (semana 1, día 0): entre 2 y 4 semanas tras la ReRTU
- Visita de inducción 2 (semana 2 ±3 días)
- Visita de inducción 3 (semana 3 ±3 días)
- Visita de inducción 4 (semana 4 ±3 días)
- Visita de inducción 5 (semana 5 ±3 días)
- Visita de inducción 6 (semana 6 ±3 días)

## d. Fase de mantenimiento

- Visita de mantenimiento 1 mes 3 (semana 12 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 3 (semana 13 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 3 mes 3 (semana 14 ±3 días)





- Visita de mantenimiento 1 mes 6 (semana 26 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 6 (semana 27 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 3 mes 6 (semana 28 ±3 días)
- Visita de seguimiento 1 mes 9 (semana 40 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 1 mes 12 (semana 52 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 12 (semana 53 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 3 mes 12 (semana 54 ±3 días)

# e. <u>Fase de seguimiento</u>

- Visita de seguimiento 2 mes 15 (semana 68 ±3 días)
- Visita de seguimiento 3 mes 18 (semana 80 ±3 días)
- Visita de seguimiento 4 mes 21 (semana 92 ±3 días)
- Visita de seguimiento 5 mes 24 (semana 104 ±3 días)

#### f. Fin de estudio

Visita fin de estudio

#### 2.17. PERIODOS DEL ESTUDIO

- Periodo de reclutamiento: 8 meses
- Periodo de tratamiento: 54 semanas
  - Periodo de inducción: 6 semanas
  - Periodo de mantenimiento: 48 semanas
- Periodo de seguimiento: 50 semanas

#### 2.18. CALENDARIO DEL ESTUDIO:

- Inicio del estudio: primer trimestre de 2019
- Fin del periodo de reclutamiento: cuarto trimestre de 2019
- Fin del periodo de tratamiento: cuarto trimestre de 2020
- Fin del periodo de seguimiento: cuarto trimestre de 2021
- Fin del estudio: primer trimestre de 2022





## 3. JUSTIFICACIÓN

Se recoge a continuación una justificación clínica del estudio, basada en la revisión de la literatura científica publicada y los datos previos disponibles de la intervención propuesta.

#### 3.1. ENFERMEDAD A ESTUDIO

#### a. <u>Descripción de la patología a estudio</u>

En condiciones normales, la vejiga, riñones (pelvis renal), los uréteres y la uretra proximal están revestidos de un epitelio de transición (también llamado urotelio). La mayoría de los cánceres que se forman en la vejiga, la pelvis renal, los uréteres y la uretra proximal son carcinomas de células transicionales (también llamados carcinomas uroteliales).

El carcinoma de células transicionales de la vejiga es el cuarto tumor en incidencia en países desarrollados en los varones y el octavo más común en mujeres (1) demostrándose en las últimas décadas un aumento en su incidencia (2).

Se clasifica dependiendo del estadio y el grado de diferenciación de las células. Puede diagnosticarse como un tumor que no infiltra la capa muscular, Ta o T1, denominándose tumor vesical no musculo infiltrante (TVNMI) o puede infiltrar la capa muscular extendiéndose más allá de ésta e incluso invadir órganos vecinos, T2-4. Sería el denominado tumor vesical musculo infiltrante (TVMI). Además, dependiendo del grado de diferenciación de las células, se divide en bajo grado, GI-IIa y alto grado, GIIb-GIII.

La enfermedad sin invasión muscular se puede tratar a menudo extirpando el tumor con un abordaje transuretral, pero la proporción de recidivas de los tumores vesicales no musculo infiltrantes (TVNMI) después de la cirugía llega hasta el 61%. Aproximadamente 20-25% presentan un grado más alto que el tumor inicial y hasta un 17% progresan en estadio o aparecen metástasis al cabo de un año (3, 4). Este elevado porcentaje hace necesario un tratamiento adyuvante y en tumores de alto riesgo el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es el recomendado en todas las guías (5, 6, 7).

## b. <u>Descripción de la población a estudiar</u>

El cáncer de vejiga afecta en mayor proporción a los varones con una relación de 4:1. Los principales factores de riesgo conocidos son el tabaco y exposición a sustancias químicas en las empresas de pintura, derivados del petróleo y metal (8).

#### c. Descripción de la distribución de la enfermedad: prevalencia, incidencia y mortalidad

El cáncer de vejiga es la cuarta neoplasia más frecuente en nuestro medio, diagnosticándose anualmente aproximadamente 25 casos nuevos por 100.000 habitantes/año según el registro realizado por la Asociación Española de Urología en 2.011. (9)

Al diagnóstico el 80% de todos los pacientes se presentan en fases iniciales de la enfermedad, son tumores no musculo infiltrantes. La evolución natural del 80% de estos tumores es la recidiva con un elevado porcentaje (40%-50%) de progresión a largo plazo.





# d. <u>Descripción de los factores determinantes y evolución natural de la enfermedad</u>

Los principales factores pronósticos de la enfermedad vienen dados por la característica del tumor, siendo los más importantes, la invasión profunda de la pared de la vejiga, el grado de diferenciación del tumor, y la presencia de un carcinoma in situ.

Entre los cánceres sin invasión muscular los principales factores de mal pronósticos es el número de tumores, tener un tumor mayor de 3 cm, la invasión de la lámina propia y si el tumor es recidivante. (10)

#### 3.2. TERAPÉUTICA ACTUAL

## a. Descripción del abordaje terapéutico actual

Para disminuir los porcentajes de recidiva tenemos 2 tratamientos estandarizados: mitomicina como quimioterápico (QT) y bacilo de Calmette-Guérin (BCG) como inmunoterápico.

Para los tumores de alto riesgo de recidiva y progresión, la BCG se ha demostrado más eficaz, por lo que es el tratamiento de primera línea, en este tipo de tumores (11). Sin embargo, existen ciertas limitaciones.

BCG es una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, desarrollada originalmente como vacuna antituberculosa. Aunque el mecanismo de acción no está bien determinado, si sabemos que está relacionado con parámetros inmunológicos. Produce una inflamación de la mucosa vesical con estímulo de las células inflamatorias y producción de citoquinas. Esta cascada inflamatoria activa linfocitos, macrófagos, granulocitos, células dendríticas y *natural killers*. Después de la instilación de BCG en vejiga se pueden encontrar IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8 (12)

Los esquemas de tratamiento de la BCG, aunque son bastante homogéneos en las guías, no están basados en criterios inmunológicos, sólo clínicos y por ello no universalmente aceptados. Si está demostrado que después de un período de inducción de 6 semanas, si realizamos instilaciones periódicas durante al menos 1 año, la eficacia es mayor.

Otra de las causas por las que no se puede definir un esquema de tratamiento óptimo, son las diferencias que existen en las unidades formadoras de colonias que contienen los viales suministrados por las distintas empresas farmacéuticas y que son en definitiva las que consiguen más o menos reacción inmunológica.

La tercera causa que puede aumentar la variabilidad son las distintas cepas de BCG que están comercializadas. Aunque los escasos trabajos comparativos publicados parecen sugerir que no hay diferencias entre ellas, la evidencia es tan escasa que afirmaciones como que todas tienen la misma eficacia no pueden realizarse.





## b. Resumen de los riesgos conocidos y potenciales

Los efectos secundarios que producen la BCG, sobre todo cuando se realiza un mantenimiento a largo plazo, son en muchos casos tan importantes que obligan a reducir la dosis o suspender el tratamiento. Estos efectos secundarios son tanto locales a nivel vesical como sistémicos.

Además de la toxicidad reconocida (13), es importante tener en cuenta las tasas de recidiva y progresión. En este sentido, el grupo español CUETO ha desarrollado una herramienta que permite conocer de una manera fiable el riesgo de recidiva y progresión en pacientes con TVNMI tratados con BCG (14), que ha sido incluido en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) (5) y que corrige la sobreestimación de riesgos de la tabla de la EORTC (15, 16).

No existe un esquema de BCG óptimo establecido. Se inicia tras al menos 2 semanas de la resección transuretral (RTU) con un ciclo de inducción de 6 instilaciones semanales, cuya efectividad y sustrato biológico parecen demostrados (17, 18). Aunque no hay evidencia de que algún esquema de mantenimiento sea superior, se admite el de Lamm con miniciclos semanales que parecen incrementar adecuadamente los niveles de citoquinas urinarias. Así, se emplea en ciclos de 3 instilaciones semanales a los 3 y 6 meses y luego cada 6 meses, reconociéndose que son necesarias al menos 12 instilaciones de BCG para que obtenga los mejores resultados (19). La tasa de abandonos del 84% del estudio de 3 años de Lamm, se reduce al 15% con un año de mantenimiento. Se han publicado otros regímenes de mantenimiento diferentes, (20, 21, 22).

Aunque en determinadas situaciones pueden reducirse las dosis para disminuir la toxicidad, el grupo CUETO demostró que la dosis mínima eficaz era la de un tercio, siendo menos eficaces las dosis inferiores (23, 24). No obstante, según datos recientes provenientes del ensayo de la EORTC que compara dosis y duración de mantenimiento, se recomienda en general el empleo de dosis completas durante al menos 1 año en los tumores de medio riesgo, que pueden prolongarse hasta 3 años en los tumores de alto riesgo (25). La asociación de QT con BCG parece incrementar su eficacia, pero únicamente para reducir la probabilidad de recidiva, sin efecto sobre la progresión, asociándose además una mayor toxicidad, por lo que solo se aconseja en pacientes con tumores que presentan una alta tasa de recidiva (26).

Parece existir una equivalencia en la eficacia entre las diferentes cepas, si bien existen escasos estudios en este aspecto, la mayoría solo con inducción. La limitación de dichos estudios comparativos se debe a la disponibilidad en cada área de cepas diferentes que difícilmente pueden ser utilizadas de manera libre en cualquier región o país. Algunos trabajos recientes han demostrado la superioridad de la cepa Connaught frente a Tice en la producción de citoquinas e inhibición de crecimiento tumoral en cultivo o en la eficacia del tratamiento desde un punto de vista oncológico, si bien el número de pacientes resultó insuficiente para completar el estudio (27). Recientemente, Vegt y cols. en el *Dutch Cooperative Trial* encontraron cierta superioridad, no estadísticamente significativa, en la eficacia de la cepa BCG RIVM (Dutch) frente a la TICE (28). En definitiva, a pesar de que las diferencias no han sido claramente demostradas por basarse en estudios con escaso poder estadístico, parece que pueden existir variaciones en la efectividad del tratamiento con BCG según la cepa que se emplee (29-35).

Se debe añadir que, en abril de 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) realizó una inspección en los laboratorios Sanofi Pasteur de Toronto (Canadá), el mayor centro a nivel mundial productor de BCG (cepa Connaught), encontrando problemas en la desinfección de diferentes áreas de trabajo y contaminación por hongos. Así, a partir de junio de 2012 se produjo el cese de toda la producción de la cepa BCG Connaught, que en principio iba a ser hasta finales de 2013. En ese momento, la FDA recomendó un incremento de producción de otras cepas de BCG como Tice (Merck) y RIVM (Gebro). Al ser Sanofi Pasteur la empresa que cubría casi el 80% de toda la producción mundial, diferentes





Agencias y Asociaciones nacionales plantearon una serie de recomendaciones a seguir mientras durase el periodo de desabastecimiento de BCG.

En España, la situación fue similar a la de otros países, con una disponibilidad muy variable de otras cepas de BCG distintas a la Connaught (RIVM, Tice, entre otras) en los diferentes centros, que llegó incluso a la falta completa de este tratamiento. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS, tiene autorizada en España la comercialización de BCG para instilaciones vesicales a tres laboratorios, Inibsa (INMUCYST), Gebro-Pharma (VEJICUR) y Merck (ONCO-TICE) y ante la disminución de la disponibilidad de BCG, en julio de 2012 publicó sus recomendaciones. (36)

En diciembre de 2012 se reunió una comisión de expertos de la Asociación Española de Urología (AEU) que, considerando la evidencia existente sobre el tratamiento con BCG, elaboró un documento con una serie de recomendaciones que intentaba ajustarse a la diferente disponibilidad de BCG que había en ese momento y adelantarse a la que podría haber en el futuro. La evidencia científica que lo sustentaba era baja (nivel 4), como corresponde a la originada en un comité de expertos y solo aplicable mientras durase el problema. (37)

Se establecieron estrechos contactos con la AEMPS para unificar criterios, recomendaciones y posibilidades de importación de otras cepas no autorizadas en ese momento ante el previsible desabastecimiento total que pudiera haber, como así sucedió.

En un momento determinado las tres cepas autorizadas y por distintos motivos dejaron de suministrar el medicamento de forma temporal, pero sin poder predecir las fechas concretas en las que se podría restablecer el suministro normal. Era un problema a nivel mundial y por tanto la importación desde otros países se hacía con dificultad. En esta situación especial se consiguió una partida de la cepa Tokyo, insuficiente para las necesidades totales de BCG pero que de forma temporal nos garantizó una disponibilidad reducida de ella. También se importó la cepa *Russian* desde la India.

Este problema que en principio iba a durar unos meses, se ha prolongado hasta hace poco debido a las dificultades que implica la producción de BCG.

# 3.3. INTERVENCIÓN A ESTUDIO

a. Nombre y descripción del medicamento en investigación

El medicamento en investigación se denomina IMUNO BCG Moreau RJ y contiene 40 mg de *Mycobacterium bovis* (BCG) cepa Moreau Rio de Janeiro.

b. <u>Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el estudio actual.</u>

La cepa BCG Moreau, no autorizada por la AEMPS, se ha desarrollado en Brasil y cuenta con una amplia experiencia en tratamientos para el TVNMI en ese país. Se incluye entre las más inmunogénicas. Además, esta cepa no es capaz de sintetizar PDIM (*Phthiocerol Dimycocerosate*), uno de los lípidos más importantes implicados en la virulencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, complejo que incluye *Mycobacterium bovis* BCG. En modelos murinos se ha observado que la ausencia de este factor de virulencia confiere a la BCG una mayor atenuación, por lo que se espera más seguridad en el uso de este producto.





La cepa Moreau Rio de Janeiro, provoca la misma reacción Inmunológica que la TICE con menores efectos secundarios, lo que puede permitir prolongar en el tiempo el tratamiento sin reducción de dosis, manteniéndose el status inmunológico del paciente y obteniendo mejores resultados en la prevención de las recidivas o progresiones.

PDIM se encuentra presente en las cepas de BCG Tice, Connaught y Pasteur y no en la cepa BCG Tokio de Japón. Por ello se espera que la seguridad de la cepa BCG Moreau RJ sea similar a la cepa BCG Tokio.

c. <u>Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.</u>

Cada paciente recibirá un total de 80 mg de IMUNO BCG Moreau RJ (equivalente a 2 viales) por vía transuretral en cada instilación. Cada paciente recibirá un total de 15 instilaciones, 6 en la fase de inducción v 9 en la fase de mantenimiento.

Cada dosis de IMUNO BCG Moreau RJ (dosis normal = 80 mg = 2 viales) es resuspendida en 50 ml de solución fisiológica (NaCI 0,9% sin conservantes), debe realizarse en un área estéril usando técnica aséptica durante todo el procedimiento. De los viales de IMUNO BCG Moreau RJ y usando una jeringa estéril, añadir aproximadamente 2-3 ml de solución fisiológica estéril para cada una de los dos viales. Cada vial debe ser cuidadosamente invertida algunas veces, después agitado suavemente (EVITAR AGITACIÓN VIGOROSA). Se debe tener cuidado de re-suspender todos los grumos de bacterias liofilizadas. Se debe transferir el contenido de los 2 viales en una jeringa de 50 ml y añadir un volumen de solución fisiológica estéril hasta completar un volumen total de 50 ml. La suspensión debe ser homogénea y ligeramente opaca.

La suspensión se debe utilizar lo más rápidamente posible después de la preparación (menos de 6 horas) y no debe exponerse a la luz.

Inserción aséptica de un catéter uretra: Se debe realizar sin trauma para evitar daño a la superficie de la uretra y la vejiga. IMUNO BCG Moreau RJ debe suspenderse al menos 7-14 días si la uretra se ha traumatizado durante la cateterización, ya que una lesión en el endotelio aumenta el riesgo de infección sistémica por BCG.

Los 50 ml de suspensión de IMUNO BCG Moreau RJ deben ser lentamente instilados en la vejiga vacía, tomando cuidado para nunca forzar el flujo. Al final de la instilación, el catéter es retirado, y el paciente es instruido para retener la suspensión en la vejiga al menos 1 hora. La restricción de la ingesta de fluido 3-6 horas antes de la instilación puede ser recomendada para pacientes con capacidad limitada de la vejiga.

d. Resumen de los beneficios conocidos y potenciales si los hubiera, para los seres humanos

Para el tratamiento de cáncer de vejiga se utiliza en Brasil IMUNO BCG desde el año 2005 con más de 25.000 tratamientos realizados. Esta cepa ha demostrado ser tan eficaz como otras cepas y muy bien tolerada, los efectos adversos reportados son considerados leves o moderados y no ha habido ningún caso de muerte.





#### 3.4. SEGURIDAD DE LA INTERVENCIÓN A ESTUDIO

#### a. Reacciones transitorias leves a moderadas

Las reacciones descritas a continuación son generalmente leves a moderadas, normalmente con una duración inferior a 2 días. Se cree que es el resultado de una respuesta inmune positiva a la BCG. Los efectos secundarios locales tales como disuria, aumento de la frecuencia urinaria, cistitis y hematuria son comunes. Las reacciones sistémicas tales como fiebre y escalofríos pueden ocurrir en un número significativo de casos, así como malestar general y mialgia. Los antipiréticos, analgésicos, antiinflamatorios y reconstitución de líquidos se pueden utilizar para tratar estos síntomas. Los efectos secundarios moderados también se pueden tratar profilácticamente con 300 mg de isoniazida durante 3 días.

#### b. Efectos secundarios raros e inusuales

Las complicaciones relacionadas en esta sección son raramente observadas, ocurriendo más frecuentemente después de 3 o más instilaciones, o relacionándolas al régimen de mantenimiento. Fiebre por encima de 39ºC, que no desaparece después de 24-48 horas después de que el paciente reciba líquidos y antipiréticos, y / o un período con malestar y fiebre, durante el cual los síntomas aumentan, pueden indicar una infección sistémica (ver también abajo). La inmunoterapia con BCG debe ser descontinuada hasta que se haya excluido una infección sistémica. La inmunoterapia puede ser reinstituida con cuidado si es necesario.

## c. Reacciones alérgicas

Tales como artralgia, mialgia o *rash*, ocurren en muy pocos pacientes. La hematuria macroscópica, la contracción de la vejiga o las obstrucciones uretrales temporales también son complicaciones raras.

Las infecciones localizadas por BCG, tales como prostatitis, epididimitis u orquitis o reacciones sistémicas (incluyendo hepatitis o neumonía) son extremadamente raras, pero requieren una interrupción inmediata de la Inmunoterapia e iniciar tratamiento antituberculoso. Una infección sistémica por BCG puede ser una complicación con riesgo de vida. Se recomienda la institución inmediata de tratamiento contra la tuberculosis.

## d. Contraindicaciones

IMUNO BCG Moreau RJ nunca debe ser manipulado o administrado a personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o personas actualmente en tratamiento con fármacos inmunosupresores.

La tuberculosis activa clínicamente comprobada o sospechada es también una contraindicación absoluta para el tratamiento. La Inmunoterapia con IMUNO BCG Moreau RJ debe suspenderse en pacientes con una infección en el tracto urinario o fiebre inexplicada hasta que se obtenga un cultivo de orina negativa y el tratamiento con antibióticos haya cesado.

El uso de IMUNO BCG Moreau RJ debe evitarse durante el embarazo o durante la lactancia, ya que no hay datos disponibles de la utilización de BCG en estos pacientes.





## 4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Se recogen a continuación una descripción detallada de la hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio.

## 4.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento de los tumores vesicales no músculo infiltrante de alto riesgo diagnosticado de *novo* o recidivados, con o sin carcinoma in situ asociado, con IMUNO BCG Moreau RJ como profilaxis de recidiva o progresión presenta un perfil de seguridad y eficacia igual a otras BCG usadas en la práctica clínica habitual.

#### 4.2. OBJETIVO PRIMARIO

Valoración de la supervivencia libre de progresión de los pacientes diagnosticados de tumores vesicales no músculo infiltrante (TVNMI) de alto riesgo tratados con IMUNO BCG Moreau RJ adyuvante.

## 4.3. OBJETIVOS SECUNDARIO

Como objetivos secundarios se plantea:

- a. Valoración de la supervivencia libre de enfermedad.
- b. Valoración de la calidad de vida.
- c. Valoración de las reacciones adversas
- d. Valoración de la tasa de abandonos por toxicidad

# 4.4. OBJETIVO EXPLORATORIO

Además, se propone el siguiente objetivo exploratorio para recabar información que permita llevar a cabo estudios futuros:

e. Valoración de la respuesta inmunológica.





## 5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se recoge a continuación una descripción de los parámetros que se medirán para valorar la eficacia de la intervención a estudio en base a los objetivos propuestos.

#### 5.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Se medirá la supervivencia mediante la evaluación de la progresión o recidiva con la clasificación TNM-aprobada por la Unión Internacional Contra el Cáncer, en su 8th Edición que se actualizó en 2017.

#### T: tumor primario

- TX: tumor primario que no se puede evaluar
- T0: no hay evidencia de tumor primario
- Ta: carcinoma papilar no invasivo
- Tis: carcinoma in situ: «tumor plano»
- T1: tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
- T2: tumor que invade el músculo
  - T2a: tumor que invade superficialmente el músculo (mitad interna)
  - T2b: tumor que invade profundamente el músculo (mitad externa)
- T3: tumor que invade tejidos perivesicales:
  - T3a: microscópicamente
  - T3b: macroscópicamente (masa extravesical)
- T4: tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal
  - T4a: tumor que invade próstata, útero o vagina
  - T4b: tumor que invade pared pélvica o abdominal

## N: nódulos linfáticos

- NX: no pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales
- N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales
- N1: metástasis en un nódulo linfático en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
- N2: metástasis en múltiples nódulos linfáticos en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
- N3: metástasis en un nódulo(s) linfático(s) ilíaco(s) común(es)

## M: metástasis a distancia

- MX: no pueden evaluarse las metástasis a distancia
- M0: no existen metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia
  - M1a: nódulos linfáticos no regionales
  - M1b: otras metástasis a distancia





#### 5.2. CALIDAD DE VIDA

Para medir la calidad de vida (objetivo 2c) en pacientes con TVNMI, se utilizará el cuestionario publicado y validado en la literatura científica adaptado al español *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer* (FACT-BL) v. 4.

Está conformado por 27 preguntas referidas al bienestar del paciente en general y 5 preguntas específicas al cáncer de vejiga. En total 32 preguntas distribuidas en 5 apartados: estado físico y salud general (7 preguntas), ambiente familiar y social (7), estado emocional (5), capacidad de funcionamiento personal (7) y otras preocupaciones (5 preguntas específicas para cáncer de vejiga).

El rango de puntuación del cuestionario va de 0 a 128, siendo 128 la mejor calidad de vida posible y 0 la peor.

#### 5.3. RESPUESTA IMUNOLOGICA

Como objetivo exploratorio se va a medir la respuesta inmunológica mediante análisis de citoquinas en orina previo a la instilación en las visitas de inducción 1, 2, 5 y 6, según el siguiente calendario:

- Visita de inducción 1: día 0, previo a la instilación 1
- Visita de inducción 2: día +7, previo a la instilación 2
- Visita de inducción 5: día +28, previo a la instilación 5
- Visita de inducción 6: día +35, previo a la instilación 6

Las citoquinas a estudio en todos y cada uno de los análisis son:

- CXCL10 (IP10)
- CXLCL9 (MIG)
- IL4
- IL10
- TRAIL
- IL8
- IFNγ

El análisis de citoquinas es totalmente voluntario para los pacientes e independiente de su participación en el estudio. Los pacientes podrán participar en el estudio sin que se les realice el análisis de orina, si no lo desean.

Al ser un subestudio dentro del estudio principal, solo se llevará a cabo en aquellos centros que deseen participar. En ningún momento la no participación supondrá la exclusión del centro del estudio.





#### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se recoge a continuación una descripción de los parámetros que se medirán para valorar la seguridad de la intervención a estudio en base a los objetivos propuestos.

#### 6.1. REACCIONES ADVERSAS

Se contabilizará el número y tipo de todos los acontecimientos adversos que se consideren relacionados con la intervención a estudio (reacciones adversas), independientemente de su gravedad.

La causalidad de los acontecimientos adversos se clasificará en:

- Desconocida (en caso de ser imposible determinar si el medicamento en investigación ha causado el acontecimiento o no).
- Desconocida pero no relacionada con el medicamento en investigación a estudio.
- Relacionada con el medicamento en investigación

La descripción de las reacciones adversas se realizará en base al diccionario MedDRA de la Conferencia Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de uso Humano (ICH).

### 6.2. ABANDONOS POR TOXICIDAD

Se contabilizarán todos aquellos pacientes que deban ser retirados del estudio debido a la aparición de un acontecimiento adverso relacionado con la intervención a estudio (reacción adversa) independientemente de su gravedad.





#### 7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se describe a continuación el diseño del estudio.

#### 7.1. TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico en fase IIb, diseñado como un estudio analítico de intervención, no controlado y no aleatorizado.

## 7.2. JUSTIFICACIÓN DEL DISEÑO

Con los datos del Registro Nacional de Cáncer de Vejiga 2010 realizado por la asociación Española de Urología (AEU), la incidencia es de 24,4 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, y de 17,8 casos recidivados por 100.000 habitantes y año (38). Esto requiere unas necesidades mínimas de más de 43.000 dosis anuales, considerando solo las dosis de inducción según datos de la AEU (39).

Desde el año 2012 al año 2017, se ha producido una situación de desabastecimiento continuada debido a dos situaciones. La primera fue el cierre de la planta y suspensión de comercialización del medicamento IMMNU-CYST BCG desde julio de 2012. Esto hizo que el producto autorizado ONCOTICE MSD quedara como único productor a nivel global (40). Este problema de desabastecimiento, fue de índole mundial según la explicación que dio Merck a representantes de la Sociedad Americana de Oncología Urológica (SUO). Ante el enorme incremento de demanda, y teniendo en cuenta la duración mínima de 3 meses en la producción de un lote al tratarse de expansión de células y no de moléculas y a pesar de aumentar los turnos durante 6 meses para duplicar la producción, una contaminación con otro microorganismo les hizo detener la producción (41).

Al existir actualmente un único medicamento autorizado, la repetición de una situación de desabastecimiento es muy plausible frente a cualquier incidencia en la producción de los lotes. Esto ha motivado un fomento de la agencia reguladora americana FDA, en la autorización de estudios clínicos para tener alternativas (41).

Diferentes estudios clínicos y preclínicos han descrito numerosos mecanismos inmunológicos que contribuyen a la acción antitumoral de BCG intravesical frente al cáncer de vejiga. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún biomarcador establecido en la clínica que permita predecir la eficacia de BCG en un paciente determinado (42). Por tanto, el único modo de comparar la capacidad antitumoral de distintas cepas BCG sería un ensayo de eficacia comparado, que en el mejor de los casos, nos plantea un horizonte temporal de 10 años (43), un periodo demasiado largo para no tener otra BCG alternativa.

En un reciente meta-análisis donde se incluyen 65 ensayos clínicos, 12.246 pacientes y 9 tipos de cepas de BCG, concluye que no existe superioridad en ninguna cepa en cuanto a la tasa de eficacia (44). Este meta-ánalisis se ve reforzado con la experiencia analizada por el Grupo Español del Registro de cepas de BCG promovido por la Asociación Española de Urología (AEU) durante la situación de menor disponibilidad de BCG donde se analizan un total de 563 pacientes evaluados prospectivamente, donde el 66,1% recibieron BCG cepa Tice, el 17,4% cepa *Russian* 16,5% y el 16,5% cepa Tokyo-172.

Evaluando la eficacia, mediante la tasa de recurrencia a los 24 meses y el tiempo hasta la primera recurrencia vemos que el 29,1% del total de los pacientes presentaron alguna recurrencia en los 24





meses de seguimiento, y no se encontraron diferencias entre la tasa de recurrencia entre las distintas cepas 29,0% TICE; 30,6% *Russian* y 28,0% Tokyo-172 (p=0,919). La mediana del tiempo hasta la primera recurrencia en meses fue para el total de los pacientes 8,76 (Q1-Q3[5,35-14,6]), para los que recibieron la cepa TICE fue de 8,57 meses (5,02-14,6), para la cepa *Russian* 9.7 meses (5,1-14,3) y para la cepa *Tokyo* 11,1 meses (6,4-12,5). Cabe destacar, que el haber realizado una Re-RTU no ha influido ni en la recidiva ni en la progresión del tumor, como se ha publicado recientemente en una revisión sistemática (45).

En cuanto a tolerabilidad, en el registro se describe que el 29,8% de los pacientes había presentado algún tipo de efecto adverso. El 8,4% de las instilaciones realizadas conllevaron un efecto adverso. Estos fueron mayoritariamente: clínica urinaria baja, no ITU < 48 h (45,8%), hematuria (19,7%) y clínica urinaria baja, no ITU > 48h (18,7%). En relación al criterio de gravedad según el *Common toxicity Criteria* (CTC) de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el 93,8% de estos efectos adversos eran de grado 1. En el 85,5% de los casos el efecto adverso se consiguió recuperar y en el 81% no tuvo afectación sobre el tratamiento de BCG. Al comparar los resultados con los pacientes sin cambio de cepa a lo largo de todo su tratamiento, se observa una disminución en el número de pacientes y número de instilaciones que padecieron un efecto adverso (23,1% y 6,3% respectivamente) con respecto a los pacientes que fueron cambiando de cepa y sin significación estadística en la comparación entre grupos de cepas.

Existen estudios anteriores en los que se ha ensayado la cepa BCG Moreau en pacientes de cáncer de vejiga (46, 47, 48), mostrándose una tasa de recurrencia entre el 23-30% comparable a la observada con otras cepas de BCG, lo cual sugiere como correcta la asunción de "no inferioridad" de la eficacia de IMUNO BCG respecto a otras cepas que se ha establecido como objetivo del presente ensayo clínico, como se están realizando en otros ensayos ya en marcha (43).

La existencia de datos de eficacia y seguridad de las cepas Tokyo-172 (*Immnobladder*), Tice (ONCOTICE) y *Russian* (SII-ONCO-BCG) recogidos y analizados por el Grupo Español del Registro de cepas de BCG promovido por la Asociación Española de Urología (AEU) durante la situación de menor disponibilidad de BCG, permitirá con un grado alto de fiabilidad establecer la eficacia de IMUNO BCG con respecto a otras cepas mediante un ensayo clínico de un solo brazo, comparándolo con los datos ya obtenidos, sin necesidad de volver a replicar un escenario que ya conocemos.

Al tratarse de un solo brazo y abierto, podría darse una situación de conflicto de intereses, para obviarlo, BIOFABRI aceptó a la Fundación para la Investigación en Urología (FIU), dependiente de la AEU como copromotor. La FIU no tiene interés comercial alguno, su interés se centra en poder disponer de manera segura y continua de BCG y evitar definitivamente situaciones de desabastecimiento como las experimentadas recientemente.

El diseño de un ensayo clínico de dos brazos poblacionales y doble ciego para la comparativa de IMUNO BCG con otra cepa BCG autorizada en España (TICE) supondría la duplicación del tamaño muestral con el consecuente aumento de duración de estudio.

En la actualidad, en España se dispone de la BCG Tice tras muchos meses de desabastecimiento, sin embargo, por lo expuesto anteriormente no tenemos garantías de continuidad y la realización de un solo brazo, tiene la suficiente potencia a tenor de los resultados expuestos.





## 7.3. GRUPOS DE TRATAMIENTO

Para este estudio se establece un único grupo de tratamiento de pacientes al que se le administrarán 15 instilaciones, cada una de ellas con 80 mg de IMUNO BCG Moreau RJ diluidos en 50 ml de suero salino administrados en una sola instilación mediante sonda transuretral.

Además, se llevarán a cabo 5 visitas de seguimiento según el calendario aprobado.

## 7.4. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se ha calculado asumiendo que el tiempo libre de enfermedad es de 8,57 meses y el tiempo libre de progresión es de 12,50 meses. El límite de no inferioridad se fija en 2,2 meses. La duración del periodo de inclusión en 8 meses y la duración máxima del periodo de seguimiento es de 24 meses.

En base a ello, la hipótesis nula (H0) se ha definido como la ratio de las medianas de tiempo libre de enfermedad en cáncer de vejiga no es inferior, mediante una prueba Log-Rank de la población tratada con IMUNO BGC Moreau RJ frente a ONCOTICE (valor teórico).

Así, para conseguir una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% en la detección de diferencias en el contraste de la hipótesis nula (H0) sería necesario incluir un total de 271 pacientes Si además asumimos un total de un 13% de pérdidas de seguimiento (8% por acontecimientos adverso y 5% por otras causas) se necesitará incluir <u>un total de 306 pacientes</u>.

Para que todos los centros tengan la oportunidad de incluir el mismo número de pacientes (18 pacientes) se incluirá un total de 270 pacientes más 36 pacientes que se incluirán competitivamente entre todos los centros.

El cálculo del tamaño muestral ha sido realizado por Emilio García Cabrera, estadístico de la C.R.O. Delos Clinical. Para cualquier cuestión relacionada con este cálculo puede ponerse en contacto a través de la dirección de correo electrónico <u>secretaria@delosclinical.com</u>.





#### 8. CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES

En este estudio participan un total de 15 centros situados en España. Todos los centros han sido seleccionados por los copromotores del estudio en base a la idoneidad de sus instalaciones y la conformidad de la dirección del centro y todos los servicios implicados a participar en el estudio.

Por cada uno de los centros participantes se ha designado un investigador principal (IP) quien será el responsable último de la realización del estudio en el centro, del cuidado médico que reciben los sujetos, y de las decisiones médicas tomada en su nombre.

Cada investigador principal cuenta con la cualificación, experiencia, número adecuado de personal, recursos necesarios y tiempo suficiente para realizar y completar correctamente, y con seguridad, los procedimientos recogidos en este protocolo durante el tiempo convenido.

Los centros que no incluyan ningún paciente en un periodo de 2 meses desde su visita de inicio podrán ser cerrados y excluidos del estudio por decisión unilateral de los copromotores.

Los centros participantes son:

- 1. HUB. Hospital U. Basurto (Bilbao). Carmen Zubiaur Líbano.
- 2. HUVN. Hospital U. Virgen de las Nieves (Granada). Ignacio Puche Sanz.
- 3. HUCA. Hospital U. Central de Asturias (Oviedo). Jesús María Fernández Gómez.
- 4. CUN. Clínica Universitaria de Navarra. Felipe Villacampa Aubá.
- 5. HJF. Hospital de Jerez (Jerez de la Frontera, Cádiz). Rubén Campanario Pérez.
- 6. HDO. Hospital U. Doce de Octubre (Madrid). Félix Guerrero Ramos.
- 7. HPH. Hospital U. Puerta de Hierro (Madrid). Joaquín Carballido Rodríguez.
- 8. HUFJD. Hospital U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Juan Ignacio Monzó Gardiner.
- 9. HCUV. Hospital Clínico U. de Valladolid. José Ramón Cortiñas Gonzalez.
- 10. HLP. Hospital U. La Paz (Madrid). Emilio Ríos González.
- 11. CHUAC. Complejo Hospitalario U. de La Coruña. Venancio Chantada Abal.
- 12. HURS. Hospital U. Reina Sofía (Córdoba). María José Requena Tapia.
- 13. HPM. Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz). Jesús Rosety Rodríguez.
- 14. CHJ. Complejo Hospitalario de Jaén. Juan Moreno Jiménez.
- 15. HRM. Hospital Regional U. de Málaga Carlos Haya. Carlos Bautista Vidal.

## 8.1. EQUIPO INVESTIGADOR

Cada investigador principal (IP) deberá designar y supervisar un equipo investigador integrado por investigadores colaboradores (IC), enfermeros, farmacéuticos y gestores de datos, para la realización de determinados procedimientos del estudio.

En cualquier caso, el cuidado médico que reciban los sujetos, y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado, que sea el investigador principal o colaborador del estudio.





#### 8.2. IDONEIDAD DE LOS INVESTIGADORES

Todos los investigadores participantes están cualificados por su titulación, formación y experiencia para llevar a cabo el estudio, y garantizar que es realizado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), las normas de buena práctica clínica (BPC) y la normativa vigente.

Además, están familiarizados con el medicamento en investigación, este protocolo, la hoja de información al paciente y consentimiento informado, y cualquier otra información escrita necesaria para el correcto desarrollo del estudio.

Y, por último, cuentan con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio de forma correcta y segura sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

La cualificación de todos los integrantes del equipo investigador queda justificada mediante el currículum vitae actualizado, el certificado de formación en BPC y toda la documentación pertinente que le soliciten los copromotores, el comité ético, o la autoridad competente.

#### 8.3. RESPONSABILIDADES DE LOS INVESTIGADORES

Corresponde al investigador principal (IP) informar correctamente a cada uno de los miembros de su equipo investigador del protocolo, del medicamento en investigación, y de sus tareas y obligaciones en relación con el estudio.

Cada investigador principal conservará un **registro de asignación de responsabilidades y funciones al equipo investigador** donde se registrarán todas las personas debidamente cualificas en las que haya delegado obligaciones importantes relacionadas con el estudio.





#### 9. MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

Se describen a continuación el nombre, la dosis, el esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento y seguimiento del medicamento en investigación y toda la medicación auxiliar.

Todos los datos de seguridad y eficacia procedentes de estudios clínicos y no clínicos disponibles, son suficientes para avalar la utilización de los medicamentos en investigación del estudio en seres humanos por la vía, dosis, duración y población indicados. Además, todos los medicamentos en investigación tienen las características apropiadas para la fase de desarrollo, son fabricados de acuerdo con las NCF y están codificado y etiquetado conforme a la legislación pertinente.

El investigador deberá conocer a fondo las propiedades de todos los medicamentos del estudio, tal como figuren en este protocolo, en el manual del investigador actualizado, en la información del medicamento en investigación y en otras fuentes de información proporcionadas por los copromotores. El investigador garantizará que los medicamentos en investigación sólo se utilizarán de acuerdo con el protocolo aprobado.

## 9.1. MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Nombre del medicamento: IMUNO BCG Moreau RJ

Cada vial del medicamento en investigación contiene:

- Sustancia activa: 40 mg de *Mycobacterium bovis* (BCG) cepa Moreau Rio de Janeiro
- Excipiente: Glutamato sódico 53 mg USP

#### 9.2. MEDICACIÓN AUXILIAR

Para la suspensión de los dos viales de IMUNO BCG Moreau RJ que se suministrarán se necesitan 50 ml de solución fisiológica 0,9% de NaCl sin conservantes.

## 9.3. MANUAL DEL INVESTIGADOR

El manual del investigador recopila todos los datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho producto en seres humanos.

El manual del investigador se actualizará a medida que se disponga de nueva información relevante, y se entregará una copia revisada a los investigadores y al CEIC.

## 9.4. PROVEEDOR DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Biofabri es el responsable de suministrar al investigador la siguiente medicación del estudio:

- IMUNO BCG Moreau RJ 40 mg, viales

La medicación será enviada directamente a los centros participantes de forma gratuita y sin ninguna contraprestación alguna por parte de los copromotores del estudio.





Cada centro deberá suministrar al investigador la siguiente medicación del estudio:

- Suero fisiológico 0,9% NaCl 50 ml.

La provisión del suero fisiológico será responsabilidad de cada centro manteniendo la práctica habitual.

## 9.5. FABRICACIÓN Y ENVASADO

Los medicamentos en investigación del estudio son fabricados de acuerdo a las Normas de Correcta Fabricación (NCF) como garantía de calidad que asegura que son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

Los medicamentos en investigación ha sido fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se utilizarán de acuerdo con el protocolo aprobado.

- IMUNO BCG Moreau RJ. Se suministra viales con 40 mg de BCG liofilizado y 53 mg de glutamato sódico como excipiente.

El medicamento en investigación es empaquetado adecuadamente para prevenir su contaminación y deterioro durante el transporte y almacenamiento.

# 9.6. ETIQUETADO

Los medicamentos en investigación del estudio están etiquetados de forma que permite identificar de forma inequívoca la medicación que incluye.

#### 9.7. RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

El promotor enviará por separado el medicamento en investigación y el suero fisiológico para su reconstitución puesto que tienen condiciones de almacenamiento diferentes.

Antes del comienzo del ensayo y una vez formalizado el acuerdo con el centro, se enviará a cada centro un stock inicial necesario para cubrir el tratamiento completo de 9 pacientes. El número de pacientes a incluir por centro estimado es de 21 pacientes, calculando un tamaño muestral total de 306 pacientes a reclutar en 15 centros de la geografía española. Se realizará un envío posterior en función de la inclusión de cada centro.

El medicamento en investigación debe conservarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante recogidas en el manual del investigador, y conforme a la legislación vigente. En el manual del investigador se recoge la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, protección de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la infusión del medicamento en investigación si lo hubiera.

Su almacenaje se realizará aparte de las existencias normales del hospital y en un lugar sólo accesible al personal del estudio autorizado hasta su dispensación al sujeto.





Todas las indicaciones se recogen en el **procedimiento de manejo de la medicación y materiales del estudio.** 

#### 9.8. CONTABILIDAD

La responsabilidad de la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro de investigación reside en el investigador principal del estudio en el centro. El investigador podrá asignar alguna o todas sus responsabilidades a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión. La responsabilidad última siempre será del investigador.

El investigador, un farmacéutico u otro individuo apropiado, que haya sido designado por el investigador, deberá mantener un registro del envío del medicamento en investigación al centro del estudio, el inventario, el uso por parte de cada sujeto y la devolución al promotor o eliminación alternativa del preparado no utilizado. Estos registros deberán incluir la fecha, cantidad, número de lote/serie, fecha de caducidad (cuando proceda) y código asignado al medicamento en investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deberán mantener registros que documenten correctamente que a los sujetos de les suministraron las dosis especificadas en el protocolo y que los datos cuadren con los medicamentos en investigación recibidos por los copromotores.

Será responsabilidad del investigador asegurar que la persona responsable de la farmacia del centro ha recibido el envío del medicamento en investigación correctamente, de que todos los envíos están documentados por escrito y de que la mediación se conserva en una zona segura en las condiciones de almacenaje recomendadas y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables. También es responsabilidad del investigador asegurar el mantenimiento de la integridad de los medicamentos en investigación antes de su dispensación.

El investigador mantendrá un registro adecuado que documente la recepción, uso, pérdida u otras disposiciones del medicamento en investigación. Este registro incluirá fechas de recepción y retorno de medicación, números de lote y cantidades recibidas o retornadas por los copromotores, así como fechas y cantidades dispensadas y retornadas por los sujetos del estudio. Cada registro será firmado por la persona que haya dispensado el medicamento en investigación.

#### 9.9. PRESCRIPCIÓN

La prescripción del medicamento en investigación será siempre responsabilidad de un médico cualificado, que sea el investigador principal o colaborador del estudio.

La prescripción se realizará siguiendo el procedimiento habitual en el centro para la prescripción de medicación en investigación. En cualquier caso, el formulario de prescripción, tanto en papel como digital, deberá ser diferenciado del usado para la prescripción de medicación habitual para evitar errores en su dispensación.

# 9.10. DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACIÓN A LOS SUJETOS

La dispensación de la medicación de estudio a los sujetos se realizará por el servicio de farmacia de cada centro participante a un integrante del equipo investigador siguiendo el procedimiento establecido para cada centro. Sólo se le dispensará la medicación de estudio que le haya sido prescrita





y asignada para cada sujeto en concreto. Cada envase de medicación se dispensará tal como lo proporcione los copromotores y no podrá ser reenvasado en el centro.

Todas las dispensaciones se documentarán según los procedimientos habituales de los servicios de farmacia de los centros participantes.

#### 9.11. CONTROL DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Es responsabilidad del investigador principal del estudio en el centro el control del cumplimiento terapéutico de los sujetos, aunque podrá delegar esta responsabilidad en el farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.

Se pedirá al investigador que recoge la medicación del estudio que devuelva las unidades no usadas y los envases vacíos. El investigador principal documentará la cantidad no usada y aconsejará sobre el cumplimiento de la pauta a administrar.

## 9.12. DEVOLUCIÓN Y DESTRUCCIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN SOBRANTE

Todo el medicamento en investigación no utilizado, deficiente o caducado, así como aquellos viales parcialmente llenos o vacíos, deberán ser destruidos en cada centro.

El investigador se asegurará de que la destrucción de los materiales cumple las disposiciones ambientales aplicables, la política institucional y las instrucciones específicas de los copromotores. La destrucción se documentará de forma adecuada. El correspondiente certificado de destrucción se enviará a los copromotores quedándose una copia en el archivo del centro

En el caso de no ser posible la destrucción en el centro participante, se devolverá a Biofabri, quien determinará sobre su disposición.

#### 9.13. MEDICACIÓN CONCOMITANTE NO PERMITIDA

Se considera medicación concomitante a toda aquella medicación, incluyendo la medicación de rescate, que tome el sujeto aparte del medicamento en investigación especificada en este protocolo antes de o durante el estudio. Toda la medicación concomitante deberá ser registrada en la historia clínica del sujeto.

La toma de cualquier tratamiento con código ATC LO4 Agentes inmunosupresores en cualquier pauta o dosificación supone la retirada automática del sujeto del estudio.

## 9.14. SUMINISTRO DE MEDICACIÓN TRAS LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Biofabri, como copromotor responsable del suministro del medicamento en investigación, se compromete a proporcionar gratuitamente los viales necesarios de IMUNO BCG Moreau RJ para la continuación del tratamiento de los sujetos que finalicen el estudio y que pudieran necesitarlo según criterio del investigador principal, tras la finalización del estudio y hasta su comercialización.

Se considera sujetos finalizados aquellos que realizan todas las visitas recogidas en el protocolo, incluida la visita fin de estudio.





## 10. SELECCIÓN DE SUJETOS

La selección de sujetos será realizada por el investigador designado para ello en cada centro y siguiendo los procedimientos y materiales de reclutamiento definidos en este protocolo. Se ha establecido un periodo de reclutamiento de 8 meses desde la inclusión del primer paciente en cualquiera de los centros participantes.

Se considerarán **sujetos seleccionados** a todos aquellos candidatos que **firmen el consentimiento informado** para su participación, aunque finalmente no sean incluidos en el estudio.

#### 10.1. PROCEDIMIENTO Y MATERIALES DE RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Todos los sujetos seleccionados para su participación en el estudio serán reclutados por los investigadores designados entre los pacientes que acuden habitualmente a la consulta médica y que sean candidatos a la inclusión en base a los criterios de inclusión y exclusión definidos en este protocolo.

Los pacientes serán citados para llevar a cabo una visita de selección presencial donde se les informará adecuadamente de los objetivos y procedimientos del estudio, así como de los posibles beneficios y riesgos que conlleve su participación.

Aquellos sujetos que decidan participar deberán dar su consentimiento por escrito mediante la firma del documento de consentimiento informado, antes de la realización de cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas todas aquellas evaluaciones necesarias para comprobar si cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de inclusión.

## 10.2. INFORMACIÓN AL PACIENTE Y OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre por cada sujeto, o su representante legal, antes de su participación en el estudio. Ni el investigador, ni el personal del estudio deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en el estudio.

Se considera como representante legal a aquel individuo, persona jurídica u otra entidad autorizada expresamente y legalmente para consentir, en nombre de un sujeto potencial, su participación en un estudio.

El investigador principal, o uno de los investigadores colaboradores designado para ello, será responsable de informar de forma completa y en profundidad al sujeto, o a su representante legal de todos los aspectos pertinentes del estudio, naturaleza y objetivos del estudio, así como los posibles riesgos que conlleva, incluyendo la información escrita y el dictamen favorable del CEIC.

Toda la información se proporcionará al sujeto de forma oral y escrita mediante la entrega de la hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado aprobado para el estudio.





El lenguaje utilizado en la información oral no deberá ser técnico, sino práctico y deberá poder ser entendido por el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando proceda. La información no debe contener ningún tipo de lenguaje que lleve al sujeto, o al representante legal del sujeto a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca que libera al investigador, al centro, al promotor o a su personal de sus obligaciones en caso de negligencia.

La explicación del consentimiento informado deberá incluir como mínimo la siguiente información:

- a. Que el estudio representa una investigación
- b. El propósito del estudio
- c. Los tratamientos del estudio
- d. Los procedimientos a seguir en el estudio, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e. Que la cesión de muestras de orina para el análisis inmunológico es voluntaria sin que ello implique su exclusión del estudio.
- f. Las responsabilidades del sujeto
- g. Aquellos aspectos del estudio que son experimentales
- h. Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.
- i. Los beneficios razonables esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- j. Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- k. La indemnización o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el estudio.
- l. El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el estudio.
- m. Los gastos previsibles, si los hay, al sujeto por su participación en el estudio.
- n. Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubieses tenido derecho de otro modo.
- o. Que los monitores, auditores, CEIC y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos o datos del estudio, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos
- p. Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública, Si se publican los resultados del estudio, la identidad del sujeto será confidencial.
- q. Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el estudio.
- r. Las personas de contacto para obtener información adicional del estudio y de los derechos de los sujetos participante, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.
- s. Las circunstancias o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el estudio.
- t. La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- u. El número aproximado de sujetos implicados en el estudio.

Antes de la firma del consentimiento informado, el investigador deberá dar al sujeto, o a su representante legal, oportunidad y tiempo suficiente para preguntar acerca de los detalles del estudio y para decidir si quiere participar o no en el estudio. El investigador deberá responder de forma satisfactoria para el sujeto, o su representante legal, a todas las preguntas sobre el estudio.





El documento de consentimiento informado deberá ser firmado y fechado por duplicado tanto por el sujeto participante en el estudio como por el investigador que le proporciona la información. El sujeto, o el representante legal, deberá recibir una copia del consentimiento informado, así como toda la información escrita facilitada a los sujetos.

El consentimiento informado, así como toda información escrita que se entregue a los sujetos, se actualizará por los copromotores cuantas veces se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. En ese caso, se deberá informar al sujeto, o al representante legal del sujeto de manera oportuna de esta nueva información para que pueda ratificar su decisión de seguir participando en el estudio mediante la firma y fecha del nuevo consentimiento informado. El sujeto deberá recibir una copia de las actualizaciones del consentimiento firmada y fechada, así como una copia de todas las modificaciones de la información escrita, que le haya sido facilitada a los sujetos.

## • Información y obtención del consentimiento informado ante testigos

Si el sujeto o su representante legal no saben leer, un testigo imparcial estará presente durante la información del consentimiento informado. Se considera como testigo imparcial, aquella persona independiente del estudio y que no puede ser influenciada indebidamente por el personal implicado en el mismo, que asiste al proceso del consentimiento informado si el sujeto o sus representantes legales no pueden leer, y se responsabiliza de leer la hoja de información para el sujeto, el documento del consentimiento informado y cualquier otra información escrita.

Después de que el documento del consentimiento y cualquier otra información escrita le sea proporcionada, leída y explicada al sujeto o a su representante legal y después de que el sujeto o el representante legal del sujeto otorgue su consentimiento oral a la participación del sujeto en el estudio y, si es capaz de hacerlo, haya firmado y fechado personalmente el consentimiento informado, el testigo deberá firmar y fechar también el consentimiento informado.

Al firmar el consentimiento el testigo ratifica que la información contenida en el mismo y toda la información escrita fue fielmente explicada y aparentemente entendida por el sujeto o su representante legal y que el consentimiento fue libremente dado por el sujeto o su representante.

## • Información y obtención del consentimiento de sujetos vulnerables.

Se consideran sujetos vulnerables a aquellos sujetos cuya disposición para ser voluntarios en un estudio puede ser indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de la respuesta como represalia por parte de superiores jerárquicos en el caso de negarse a participar. Ejemplo de estos son los miembros de un grupo con una estructurar jerárquica, tal como los estudiantes de medicina, farmacia, odontología o enfermería, personal subordinado de un laboratorio u hospital, empleados de una compañía farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y prisioneros. Otros sujetos vulnerables incluyen los pacientes con enfermedades incurables, personas en residencias de ancianos, parados o médicos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos pertenecientes a minorías étnicas, vagabundos, nómadas, refugiados, menores y aquellos que son incapaces de dar su consentimiento.

En el caso de aquellos sujetos que sólo puedan ser reclutados en el estudio con el consentimiento de su representante legal (por ejemplo, los menores, o los pacientes con una demencia grave), el sujeto deberá ser informado del estudio teniendo en cuenta su nivel de compresión y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado.





## 10.3. REGISTRO DE SUJETOS SELECCIONADOS

Todos los sujetos reclutados que firmen el consentimiento informado se consideran ya sujetos seleccionados y deben ser registrado tanto en la historia clínica del paciente como en el **registro de selección**, sean o no incluidos finalmente en el estudio.

En el <u>registro de selección</u> se consignará el nombre y apellidos de los sujetos, así como el número de historia clínica para su fácil identificación. Este documento deberá quedar siempre en poder del investigador al contener datos personales de los pacientes.

En la <u>historia clínica</u> del paciente deberá recogerse que ha sido seleccionado para su participación en el estudio clínico y ha sido informado de forma oral y escrita de todas las pruebas que se le realizarán, así como de los potenciales beneficios e inconvenientes esperados. Que se le ha dado al paciente el tiempo requerido para la lectura de la información aportada, y se le ha respondido a todas las cuestiones y dudas que ha planteado. Por último, que acepta participar en el estudio firmando por duplicado el documento de consentimiento informado tras lo que se procede a la realización de todas las evaluaciones necesarias para comprobar que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para ser incluido finalmente en el estudio.

#### 10.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Una vez obtenido el consentimiento informado y registrada su selección para el estudio, se procederá a realizar todos aquellos procedimientos y evaluaciones necesarias para comprobar que el paciente cumple con todos los criterios de inclusión:

- 1. Firma y fecha del consentimiento informado antes de cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas las evaluaciones necesarias para la selección.
- 2. Edad comprendida entre los 18 y 80 años en el momento de la firma del consentimiento informado.
- 3. Tumor urotelial puro.
- 4. Tumor vesical no músculo infiltrante de alto riesgo (definido como Ta-T1 y GIIb o GIII) diagnosticados de novo o recidivados con o sin carcinoma *in situ* asociado. o carcinoma *in situ* aislado sin tumor visible.
- 5. Paciente con riesgo de recidiva o progresión mayor o igual a 10 puntos, según tablas CUETO (anexo 4)

Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar recogidos en la historia clínica del sujeto.





#### 10.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Además de cumplir todos los criterios de inclusión, el sujeto participante NO debe cumplir ninguno de los siguientes de exclusión. Aquellos pacientes que cumplan al menos unos de estos criterios de exclusión no podrán ser incluidos en el estudio, independientemente de que cumplan todos los criterios de inclusión:

- 1. Sin capa muscular en la pieza de anatomía patológica.
- 2. Tumor no urotelial.
- 3. Cáncer activo en cualquier otra localización.
- 4. Diagnóstico de cualquier otra patología que a juicio del investigador pueda incrementar el riesgo del sujeto o reducir las posibilidades de obtener datos satisfactorios para lograr los objetivos del estudio, incluido el consumo de alcohol o cualquier otra droga.
- 5. Administración de BCG en el último año antes de la firma del consentimiento informado.
- 6. Contraindicación durante más de 15 días de la instilación de la BCG por cualquier causa como puede ser baja capacidad vesical, infección urinaria, hematuria, etc.
- 7. Imposibilidad de realizar una segunda resección transuretral (ReRTU) entre las 4 y 8 semanas posteriores a la primera.
- 8. Imposibilidad de iniciar el tratamiento dentro de las primeras 4 semanas posteriores a la segunda resección transuretral (ReRTU).
- 9. Participación en otro estudio clínico donde hayan recibido un fármaco en investigación en los 6 meses anteriores a la firma del consentimiento informado.
- 10. Mujeres potencialmente fértiles. Según las recomendaciones del Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), se considera que una mujer es potencialmente fértil (WOCBP), después de la menarquia y hasta que se convierte en posmenopáusica, a menos que esté permanentemente estéril. Los métodos de esterilización permanente incluyen histerectomía, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral. Un estado posmenopáusico se define como ausencia de menstruación durante 12 meses sin una causa médica alternativa.
- 11. Pacientes con dificultades para hacer las visitas de seguimiento establecidas en el protocolo.

Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar recogidos en la historia clínica del sujeto.





## 10.6. PROCEDIMIENTOS DE LA VISITA DE SELECCIÓN

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante la selección. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

- a. Datos de la visita
- Fecha de la visita
- b. Datos demográficos
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- c. Datos clínicos
- Peso
- Talla
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica
- Hábito alcohólico, tabáquico y de cualquier otra droga
- d. Analítica
- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología
- e. Cultivo de orina
- f. Registro de medicación concomitante
- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada en el momento de la visita.
- g. Datos de la RTU
- Datos de analítica preoperatoria de la RTU
- Fecha RTU
- Tumores resecados
- Complicaciones postoperatorio
- Mitomicina postoperatoria
- Resección completa
- h. Datos del TVNMI
- Fecha de diagnóstico
- Fecha de recidiva
- Diagnóstico de novo o recidiva
  - Datos de prueba de imagen (Urografía intrevenosa) UIV/ URO-TAC/Ecografía





- Datos de citología urinaria
- Datos de la citoscopia
- Presencia de carcinoma in situ (CIS)
- Clasificación del tumor
- Número de tumores
- Tamaño-del mayor

## 10.7. SEGUNDA RESECCIÓN TRANSURETRAL (ReRTU)

Durante la fase de selección se realizará una <u>segunda RTU entre 4 y 8 semanas después de la primera</u>. Se considera práctica habitual la realización de una segunda RTU (ReRTU) cuando en la resección inicial aparece un tumor no músculo-invasivo de alto grado o T1. Una segunda RTU puede aumentar la supervivencia libre de recidiva. El procedimiento debe incluir la resección de la localización del tumor primario.

NO SE REALIZARÁ INSTILACIÓN DE MITOMICINA POSTOPERATORIA, en las primeras 24 horas después de la ReRTU, <u>INDEPENDIENTEMENTE QUE SE LA HAYA PRESCRITO EN LA PRIMERA RTU.</u>

La resección transuretral (RTU) de vejiga consiste en la extirpación del tumor en pequeños fragmentos o en bloque mediante un aparato que introducimos por la uretra, denominado resector. Terminada la operación se coloca una sonda vesical de tres vías, pudiéndose realizar lavados vesicales con suero.

El postoperatorio normal es de 1-7 días. La sonda se retira antes dependiendo de la cirugía y a juicio del urólogo. Los primeros días es normal notar escozor o sangrado con las primeras micciones, que irán desapareciendo.

## 10.8. PROCEDIMIENTOS DE LA VISITA RERTU

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante la visita. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

- a. Datos de la visita
- Fecha de visita
- b. <u>Datos clínicos</u>

Se registrará de forma previa a la ReRTU:

- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica





## c. Analítica

Se realizará de forma previa a la ReRTU:

- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología

## d. Cultivo de orina

Se realizará de forma previa a la ReRTU.

- e. Datos de la ReRTU
- Fecha ReRTU
- Tumor residual macroscópico
- Solicitud de biopsia
- Complicaciones postoperatorias
- Tumor residual
- Estadio y grado
- f. Registro de medicación concomitante
- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada desde la visita anterior.





## 11. INCLUSIÓN DE SUJETOS

Si tras la realización de la segunda ReRTU el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, podrá ser incluido en el estudio.

Se recomienda que el investigador informe al médico de atención primaria de la participación del sujeto en el estudio, siempre que éste tenga médico asignado y esté de acuerdo con que se le informe.

## 11.1. ASIGNACIÓN DEL CÓDIGO DE PACIENTE

Con el objetivo de preservar la identidad de los sujetos participantes en el estudio a personas ajenas al equipo investigador, se asignará un código alfanumérico correlativo a cada uno de los sujetos incluidos. Este código deberá ser usado por el investigador para rellenar el CRD, así como en todas las comunicaciones con los copromotores del estudio.

El código está formado por tres partes: ENCORE como identificativo del estudio, seguido de las siglas del centro en el que es incluido el sujeto y terminado con un número correlativo de 2 cifras para cada uno de los sujetos incluidos por centro.

A continuación, se describen los códigos para cada uno de los centros participantes:

- 1. **ENCORE-HUB-00**: Hospital U. Basurto (Bilbao)
- 2. **ENCORE-HUVN-00**: Hospital U. Virgen de las Nieves (Granada)
- 3. **ENCORE-HUCA-00**: Hospital U. Central de Asturias (Oviedo)
- 4. ENCORE-CUN-00: Clínica Universitaria de Navarra
- 5. **ENCORE-HJF-00**: Hospital de Jerez (Jerez de la Frontera, Cádiz)
- 6. **ENCORE-HDO-00**: Hospital U. Doce de Octubre (Madrid)
- 7. ENCORE-HPH-00: Hospital U. Puerta de Hierro (Madrid)
- 8. **ENCORE-HUFJD-00**: Hospital U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
- 9. ENCORE-HCUV-00: Hospital Clínico U. de Valladolid
- 10. ENCORE-HLP-00: Hospital U. La Paz (Madrid)
- 11. ENCORE-CHUAC-00: Complejo Hospitalario U. de La Coruña
- 12. ENCORE-HURS-00: Hospital U. Reina Sofía (Córdoba)
- 13. ENCORE-HPM-00: Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz)
- 14. ENCORE-CHJ-00: Complejo Hospitalario de Jaén
- 15. ENCORE-HRM-00: Hospital Regional U. de Málaga Carlos Haya

# 11.2. COMUNICACIÓN DE INCLUSIÓN A LOS COPROMOTORES

El investigador deberá comunicar al promotor la inclusión del paciente en el estudio mediante el envío del **formulario de inclusión de sujetos** al punto de contacto indicado en él.





## 11.3. REGISTRO DE SUJETOS INCLUIDOS

Todos los sujetos finalmente incluidos en el estudio deberán ser registrado en la historia clínica del paciente y en el **registro de inclusión** con el código de sujeto asignado.

En este registro de inclusión nunca deberá consignarse el nombre y apellidos del sujeto, así como cualquier otro dato personal que permita su identificación, ya que deberá ser enviado al promotor a la finalización del estudio.

En la historia clínica del paciente deberá recogerse que ha sido finalmente incluido en el estudio tras comprobar que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y se le asigna el código correspondiente.





## 12. VISITAS DE INDUCCION

Se realizarán un total de 6 visitas de inducción:

- Visita de inducción 1 (semana 1, día 0)
- Visita de inducción 2 (semana 2 ±3 días)
- Visita de inducción 3 (semana 3 ±3 días)
- Visita de inducción 4 (semana 4 ±3 días)
- Visita de inducción 5 (semana 5 ±3 días)
- Visita de inducción 6 (semana 6 ±3 días)

Se administrarán 80 mg de IMUNO BCG Moreau RJ diluidos en 50 ml de suero salino administrados en una sola instilación mediante sonda transuretral. Las instrucciones para la reconstrucción e instilación de la IMUNO BCG Moreau RJ se describe de forma detallada en el procedimiento para el manejo de los productos en investigación y materiales del estudio aprobado por los copromotores.

#### 12.1. RETRASO DE INSTILACIONES

Si un paciente no pudiera administrarse la instilación en la visita correspondiente debido a la presencia de hematuria o a la imposibilidad de realizar la instilación transuretral por otra cuestión clínica, la visita será aplazada y el paciente citado antes de los 15 días.

Un paciente no será válido y por lo tanto tendrá que salir del ensayo si pierde 3 o más instilaciones en la fase de inducción o se aplaza la instilación más allá de los 15 días.

## 12.2. PROCEDIMIENTOS DE LAS VISITAS DE INDUCCIÓN

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante las visitas de inducción. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

- a. Datos de la visita
- Fecha de la visita
- b. Datos clínicos
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica
- c. Valoración de sintomatología urinaria
- Disuria
- Poliquiuria
- Hematuria
- d. Otros síntomas relacionados





## e. Analítica

Durante la fase de inducción solo se realizará en las visitas de la semana 3 y 6, previa a la instilación.

- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología

## f. Cultivo de orina

Durante la fase de inducción solo se realizará en las visitas de la semana 3 y 6, previa a la instilación, y solo si tuviera síntomas.

## g. <u>Citoquinas</u>

Durante la fase de inducción solo se realizará en las visitas de las semanas 1, 2, 5 y 6, previa a la inducción.

- CXCL10 (IP10)
- CXLCL9 (MIG)
- IL4
- IL10
- TRAIL
- IL8
- IFNγ

## h. Registro de medicación concomitante

- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada desde la visita anterior.

## i. Registro de acontecimientos adversos

- Descripción, fecha de inicio y fin, intensidad, causalidad, frecuencia, acción tomada, desenlace y medicación administrada.

## j. <u>Instilación</u>

- Hora de reconstitución
- Hora de instilación
- Hora de micción

## k. Calidad de vida

Se realizará antes de la primera instilación y tras la última instilación (semana 6):

-Cuestionario FACT-BC (V.4)





## 13. VISITAS DE MANTENIMIENTO

Se realizarán tres instilaciones semanales a los 3, 6 y 12 meses después de acabar el régimen de inducción con la siguiente periodicidad:

- Visita de mantenimiento 1 mes 3 (semana 12 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 3 (semana 13 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 3 mes 3 (semana 14 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 1 mes 6 (semana 26 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 6 (semana 27 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 3 mes 6 (semana 28 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 1 mes 12 (semana 52 ±3 días)
- Visita de mantenimiento 2 mes 12 (semana 53 ±3 días
- Visita de mantenimiento 3 mes 12 (semana 54 ±3 días)

Se administrarán 80 mg de IMUNO BCG Moreau RJ diluidos en 50 ml de suero salino administrados en una sola instilación mediante sonda transuretral. Las instrucciones para la reconstrucción e instilación de la IMUNO BCG Moreau RJ se describe de forma detallada en el procedimiento para el manejo de los productos en investigación y materiales del estudio aprobado por los copromotores.

Si un paciente no pudiera administrarse la instilación en la visita correspondiente debido a la presencia de hematuria o por otra cuestión clínica, la visita será aplazada y el paciente citado antes de los 15 días.

Un paciente no será válido y por lo tanto tendrá que salir del ensayo si contando con las instilaciones de fase de inducción no recibe un mínimo de 12 o no se puede poner la instilación antes de los 15 días siguientes

## 13.1. PROCEDIMIENTOS DE LAS VISITAS DE MANTENIMIENTO

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante las visitas de mantenimiento. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

- a. Datos de la visita
- Fecha de la visita
- b. <u>Datos clínicos</u>
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica
- c. Valoración de sintomatología urinaria
- Disuria
- Poliquiuria
- Hematuria





- d. Otros síntomas relacionados
- e. Exploración vesical
- Ausencia/presencia de tumor visible
- f. Analítica

Solo se realizará en la última visita de cada ciclo correspondiente a las semanas 14, 28 y 54 de tratamiento, previa a la instilación.

- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología
- g. Cultivo de orina

Solo se realizará en la última visita de cada ciclo correspondiente a las semanas 14, 28 y 54 de tratamiento, previa a la instilación, y solo si tuviera síntomas.

## h. Citología

Durante la fase de mantenimiento solo se realizará en la primera visita de cada ciclo correspondiente a las semanas 12, 26 y 52 de tratamiento

# i. <u>Calidad de vida</u>

Durante la fase de mantenimiento solo se realizará en la última visita de cada ciclo correspondiente a las semanas 14, 28 y 54 de tratamiento

- Cuestionario FACT-BL (v.4).
- j. Registro de medicación concomitante
- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada desde la visita anterior.
- k. Registro de acontecimientos adversos
- Descripción, fecha de inicio y fin, intensidad, causalidad, frecuencia, acción tomada, desenlace y medicación administrada.
- l. <u>Instilación</u>
- Hora de reconstitución
- Hora de instilación
- Hora de micción





## 14. VISITAS DE SEGUIMIENTO

Se realizarán 5 visitas de seguimiento presenciales: una durante la fase de mantenimiento en el mes 9, y cuatro trimestrales durante la fase de seguimiento en los meses 15, 18, 21 y 24. Durante esta fase, los pacientes no recibirán instilaciones de IMUNO BCG Moreau RJ.

## En total:

- Visita de seguimiento 1 mes 9 (semana 40 ±3 días)
- Visita de seguimiento 2 mes 15 (semana 68 ±3 días)
- Visita de seguimiento 3 mes 18 (semana 80 ±3 días)
- Visita de seguimiento 4 mes 21 (semana 92 ±3 días)
- Visita de seguimiento 5 mes 24 (semana 104 ±3 días)

Los pacientes que presenten una recidiva durante el seguimiento continuarán el seguimiento según protocolo, quedando a juicio del investigador el tratamiento que deban recibir.

## 14.1. PROCEDIMIENTOS DE LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante las visitas de seguimiento. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

- m. Datos de la visita
- Fecha de la visita
- n. <u>Datos clínicos</u>
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica
- o. Valoración de sintomatología urinaria
- Disuria
- Poliquiuria
- Hematuria
- p. Otros síntomas relacionados
- q. Exploración vesical
- Ausencia/presencia de tumor visible
- r. Analítica
- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología





- s. Cultivo de orina
- t. Citología
- u. <u>Calidad de vida</u>
- Cuestionario FACT-BL (v.4).
- v. Registro de medicación concomitante
- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada desde la visita anterior.
- w. Registro de acontecimientos adversos
- Descripción, fecha de inicio y fin, intensidad, causalidad, frecuencia, acción tomada, desenlace y medicación administrada.





## 15. FIN DE ESTUDIO

Todos los sujetos, incluidos en el estudio que decidan retirarse anticipadamente, deberán realizar una última visita donde se recoja la información indicada a continuación. En aquellos pacientes que completen todo el estudio, esta visita coincidirá en fecha con la visita de seguimiento mes 24 (semana 104, ±3 días).

Se considerará el estudio finalizado cuando el último sujeto incluido realice su última visita.

## 15.1. PROCEDIMIENTOS DE LA VISITA FIN DE ESTUDIO

Se describen a continuación todos los procedimientos y datos a registrar durante la visita fin de estudio. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto y en el CRD del estudio:

a. Comunicación del fin del estudio a los copromotores

El investigador deberá comunicar al promotor la finalización del estudio mediante el **formulario de finalización de sujetos** al punto de contacto indicado en él.

- b. <u>Datos de la visita</u>
- Fecha de la visita
- c. Datos clínicos
- Peso
- Talla
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica y diastólica
- Hábito alcohólico, tabáquico y de cualquier otra droga
- d. Valoración de sintomatología urinaria
- Disuria
- Poliquiuria
- Hematuria
- e. Otros síntomas relacionados
- f. Analítica
- Bioquímica
- Hemograma
- Coagulación
- Inmunología
- g. Cultivo de orina





- h. Citología
- i. Calidad de vida
- Cuestionario FACT-BL (v.4).
- j. Registro de medicación concomitante
- Nombre del principio activo, dosis, forma farmacéutica, posología, indicación y fecha de inicio y fin de toda la medicación tomada desde la visita anterior.
- k. Registro de acontecimientos adversos
- Descripción, fecha de inicio y fin, intensidad, causalidad, frecuencia, acción tomada, desenlace y medicación administrada.

## 16. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

Los investigadores no deberán realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso de los copromotores y la revisión previa y dictamen favorables a la modificación, por escrito, del CEIC, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del estudio o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos, por ejemplo, cambio de monitor o del número de teléfono.

En ese caso, el investigador, o una persona designada por él, deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado, y tan pronto como sea posible se deberá presentar al promotor para su conformidad.

El conocimiento del incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC o los requisitos legales pertinentes por un investigador, o por los miembros del equipo investigador, conllevará una intervención rápida por parte de los copromotores para asegurar su cumplimiento

Si la monitorización, o la auditoría identifican un incumplimiento grave o persistente por parte de un investigador, los copromotores deberán finalizar la participación de dicho investigador en el estudio, y lo comunicará a las autoridades reguladoras a la mayor brevedad posible.





## 17. SEGURIDAD

Durante y después de la participación de un sujeto en un estudio, el investigador deberá asegurarse de que se le proporciona una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionado con el estudio.

El investigador deberá también informar al sujeto, cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.

El investigador facilitará puntualmente informes escritos al promotor, y cuando proceda, al centro acerca de cualquier cambio que afecte significativamente la realización del estudio o incremente el riesgo para los sujetos.

## 17.1. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (AA)

Se define un acontecimiento adverso (AA) como cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento en investigación, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Se debe registrar en la historia clínica del sujeto todos los acontecimientos adversos observados o comunicados por el sujeto independientemente del grupo de tratamiento y de la gravedad de los mismos, y que tengan lugar desde el momento en que otorgue su consentimiento informado y hasta 28 días naturales después de la última administración de medicamento en investigación. Se registrará como mínimo la fecha de inicio y fin de la reacción, una descripción completa incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés, su causalidad, gravedad y desenlace.

La causalidad de los acontecimientos adversos se clasifica en:

- Desconocida (en caso de ser imposible determinar si el medicamento en investigación ha causado el acontecimiento o no)
- Desconocida, pero no relacionada con el medicamento en investigación a estudio.
- Relacionada con el medicamento en investigación

El investigador está obligado a buscar y proporcionar de forma inmediata al promotor toda la información adicional y de seguimiento que se le requiera relacionado con los acontecimientos adversos.





## 17.2. REACCIONES ADVERSAS (RA)

Durante la investigación clínica previa a la aprobación de un nuevo medicamento en investigación, o de una nueva indicación, especialmente cuando la dosis terapéutica no está establecida, se deberá considerar como reacción adversa (RA) cualquier respuesta a un medicamento en investigación que sea nociva y no intencionada relacionada con el medicamento en investigación a cualquier dosis.

La expresión "respuesta a un medicamento en investigación" significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal en el acontecimiento adverso y el medicamento en investigación, es decir, que no se puede excluir dicha relación.

En relación a los medicamentos en investigación comercializados, se considera una RA la respuesta a un fármaco nociva y no intencional y que tenga lugar con la dosis habitualmente usada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades o bien para la modificación de funciones fisiológicas.

## 17.3. REACCIONES ADVERSAS GRAVES (RAG/SAE)

Se considerará como grave toda aquella reacción adversa (RA) que a cualquier dosis:

- Produzca la muerte del paciente
- Amenace la vida del sujeto
- Haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta
- Produzca invalidez o incapacidad permanente o importante
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita

La evaluación de la gravedad se realizará según la siguiente clasificación. Las categorías no son mutuamente excluyentes:

- Fallecimiento
- La vida del sujeto ha estado en peligro
- Hospitalización
- Prolongación de la hospitalización
- Incapacidad permanente o significativa
- Clínicamente relevante

## 17.4. REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (RAGI/SUSAR)

Reacción adversa grave (RAG) cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible sobre el medicamento en investigación, por ejemplo, en el manual del investigador para un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del medicamento en investigación en el caso de medicamento en investigación autorizado.

Los copromotores notificarán de forma expeditiva a los investigadores implicados los informes de todas las reacciones adversas al fármaco que sean a la vez grave e inesperadas.





## 17.5. RANGOS NORMALES DE LABORATORIO

Previo al inicio del estudio, cada centro participante deberá aportar al promotor un listado con los rangos que se consideran normales para cada valor de laboratorio.

Los criterios para determinar si un resultado de laboratorio anormal debe considerarse como acontecimiento adverso son los siguientes:

- El resultado de la prueba se asocia a síntomas acompañantes
- El resultado de la prueba precisa pruebas diagnósticas adicionales o intervención médica o quirúrgica
- El resultado de la prueba comporta un cambio de la dosis de estudio aparte de los ajustes de dosis estipulados por el protocolo o la retirada del estudio, tratamiento concomitante adicional significativo u otras terapias
- El investigador o los copromotores consideran el resultado de la prueba como un acontecimiento adverso.

Los acontecimientos adversos o las alteraciones de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para la evaluación de seguridad deberán ser comunicados al promotor de acuerdo con los requisitos establecidos y dentro de los periodos de tiempo especificados en el protocolo.

## 17.6. EXPOSICIÓN IN UTERO

Una exposición *in utero* ocurre si una mujer queda, o se descubre que está embarazada mientras recibe o ha estado expuesta (por ejemplo, ambiental) a un medicamento en investigación. También se considera si una mujer queda, o se descubre que está embarazada tras suspender o haber estado expuesta al medicamento en investigación.

En estos casos, el investigador comunicará la información al promotor por escrito en un plazo máximo de 24 horas desde el conocimiento del embarazo y someterá a la paciente a seguimiento hasta la finalización del embarazo. Se procederá de igual forma en caso de embarazos ectópicos, a pesar de que normalmente no son viables.

Si el resultado del embarazo es un aborto espontáneo, nacimiento de feto muerto, muerte neonatal o anomalía congénita (incluyendo una anomalía en un feto abortado), el investigador deberá comunicarlo al promotor como un acontecimiento adverso grave. La normalidad de un feto abortado se puede valorar a partir de una inspección visual macroscópica, a no ser que existan hallazgos de laboratorio preaborto indicativos de anomalía congénita.

En caso de nacimiento vivo, se puede valorar la normalidad del neonato en el momento del nacimiento hasta un plazo de un mes. Todas las muertes neonatales que se produzcan en el plazo de un mes a partir del nacimiento deben notificarse, independientemente de su causalidad, como acontecimiento adverso grave. Además, también debe notificarse cualquier mortalidad infantil a partir del primer mes que el investigador valore como posiblemente relacionada con la exposición "in utero" al medicamento en investigación.





#### 17.7. REGISTRO Y NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Todos los acontecimientos adversos (AA) deberán ser registrados en la historia clínica del paciente independientemente de su gravedad y relación con la medicación a estudio.

El investigador solo deberá comunicar al promotor aquellos acontecimientos adversos que se consideren relacionados con el medicamento en investigación (reacciones adversas), o cuya causalidad sea desconocida, independientemente de su gravedad (RA y RAG), con excepción de aquellos que el protocolo u otro documento, por ejemplo, el manual del investigador indique expresamente que no necesitan una notificación inmediata. También se deberá comunicar al promotor los acontecimientos adversos (AA) o las alteraciones de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para la evaluación de seguridad.

La notificación debe hacerse de forma inmediata dentro de un plazo máximo de 24 horas desde de se tenga conocimiento de las mismas y haciendo uso del **formulario de notificación de reacción adversa**. La notificación deberá ir seguida de puntuales informes escritos detallados. En todas las notificaciones e informes se debe identificar a los sujetos mediante un código asignado al sujeto del estudio y no por el nombre del sujeto, número de identificación personal o dirección.

Cuando el investigador notifique un fallecimiento deberá facilitar al promotor y al CEIC toda la información complementaria que le soliciten, por ejemplo, el informe de la autopsia y los últimos informes médicos.

Será responsabilidad de los copromotores comunicar a la AEMPS aquellas reacciones adversas graves (RAG/SAE) que hubieran resultado mortales o entrañado riesgo vital para el sujeto, así como las reacciones adversas graves que, por no aparecer recogidas en el manual del investigador o ficha técnica del medicamento en investigación, se consideren inesperadas (RAGI/SUSAR). Para las RAG mortales los copromotores contarán con un plazo máximo de 7 días naturales desde que tenga su conocimiento. Si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las RAGI deberán ser comunicadas en el plazo máximo de 15 días naturales desde el conocimiento.

# 17.8. SEGUIMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES

Si las reacciones adversas graves o sus secuelas persisten deberá hacerse un seguimiento después de la finalización del tratamiento. El seguimiento se hará hasta que el evento o sus secuelas se resuelvan o se estabilicen en un nivel aceptable para el investigador y promotor.

## 17.9. PROCEDIMIENTO DE SEGURIDAD EN CASO DE SOSPECHA DE INFECCIÓN POR M. bovis

El riesgo de infección sistémica por *Mycobacturium tuberculosus* es un riesgo conocido, aunque muy raro, menor de un 0,3%. En el caso de sospecha clínica se activará el protocolo de seguridad de sospecha de infección, elaborado por el comité de seguridad del ensayo.

La sospecha clínica de infección sistémica vendría dada por al mal estado general, inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, disnea, estado confusional, fiebre de ≥ 39.5 mantenida al menos 12 h., alteración de leucocitos, plaquetas, transaminasas, PCR, Procalcitonina.





El protocolo de seguridad de sospecha de infección conlleva el ingreso del paciente para iniciar tratamiento empírico y control adecuado de su estado. También se debe confirmar la sospecha con cultivos de orina y hemocultivos.

# 17.10. ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD

Los copromotores son los responsables de la evaluación continua de la seguridad del medicamento en investigación y notificará rápidamente al investigador cualquier información importante que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, la realización del estudio o modificar el dictamen favorable del CEIC.





## 18. RETIRADA DE SUJETOS

Todos los sujetos podrán ser retirados del estudio en cualquier momento por decisión propia del sujeto o por cumplir algunos de los criterios de retiradas recogidos en este protocolo.

#### 18.1. PROCEDIMIENTO DE RETIRADA

Si un sujeto comunica su intención de abandonar el estudio, o deja de acudir a las visitas programadas, el investigador deberá hacer un esfuerzo razonable para averiguar la razón que le ha llevado a dejar el estudio, siempre y cuando se respeten los derechos del sujeto. En cualquier caso, el sujeto no tiene obligación de justificar su decisión de retirarse prematuramente.

Se registrará en la historia clínica la causa de la retirada y se comunicará al promotor inmediatamente mediante el **formulario de retirada de pacientes.** 

Si la retirada es debida a un acontecimiento adverso grave, éste deberá ser notificado inmediatamente según los requerimientos de notificación definidos.

#### 18.2. CRITERIOS DE RETIRADA

Todo sujeto deberá ser retirado del estudio en cualquier momento por alguna de las siguientes razones:

- 1. Progresión o recurrencia del TVNMI
- 2. Sospecha clínica o confirmación de infección por *Mycobacterium bovis*
- 3. Menor de 4 instilaciones en inducción, y menor de 13 en total (perdida de tres o más)
- 4. Retraso de más de 15 días en 3 o más instilaciones
- 5. Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- 6. Cumplimiento de alguno de los de exclusión.
- 7. Toxicidad relacionada con el fármaco, según la valoración del investigador, de severidad o gravedad suficiente para justificar la retirada permanente del tratamiento de estudio.
- 8. Necesidad de tratamiento con una medicación prohibida durante su participación en el estudio
- 9. Retirada del consentimiento para la participación en el estudio por parte del sujeto.
- 10. Incumplimiento de los plazos de administración de tratamiento establecidos.
- 11. Pérdida de seguimiento

## 18.3. SEGUIMIENTO DE SUJETOS RETIRADOS

Para cada sujeto retirado se deberá realizar las evaluaciones fijadas en la visita de fin de estudio.

## 18.4. SUSTITUCIÓN DE SUJETOS

En este ensayo, no se contempla la sustitución de pacientes retirados





#### 19. FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio podrá finalizar anticipadamente por decisión de la autoridad reguladora, retirada del dictamen favorable del comité ético, problemas de seguridad del medicamento en investigación, o decisión unilateral de los copromotores.

Si el estudio finaliza prematuramente o se suspende, los copromotores deberán informar a la mayor brevedad posible al investigador, al centro donde éste se realiza y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión, así como de las razones que lo motivaron. Además, los copromotores deberán presentar una justificación escrita de las razones de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos legales pertinentes.

Si el CEIC finaliza o retira el dictamen favorable del estudio, el investigador informará al centro y rápidamente al promotor y le facilitará una justificación escrita de la causa de dicha finalización o suspensión.

Si el investigador finaliza o suspende el estudio sin el acuerdo previo de los copromotores, deberá informar puntualmente al centro y rápidamente al promotor y al CEIC, y les facilitará una justificación, por escrito, de la causa de dicha finalización o suspensión.

Si el estudio termina de forma anticipada o se suspende por cualquier razón, el investigador deberá informar puntualmente a los sujetos del estudio, garantizando el tratamiento y seguimiento apropiado de los mismos y, cuando así lo requiera la legislación vigente, informará a la autoridad reguladora.

## 19.1. CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

Dado que la tasa de infección sistémica por *Mycobacterium bovis*, es inferior al 0,3% en el momento que se produzca la confirmación de un segundo caso de infección sistémica por *Mycobacterium bovis* se procederá a la interrupción del ensayo por motivos de seguridad. Estos casos serán valorados minuciosamente por el comité de seguridad del ensayo, que emitirá un informe a los promotores para su valoración y decisión final sobre la suspensión o no del ensayo.





#### 20. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Los copromotores del estudio han puesto en marcha y mantiene un sistema de control y garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que el estudio es realizado y los datos generados, documentados y comunicado de acuerdo con el protocolo, la BPC y la normativa vigente.

Los copromotores y todos los investigadores y centros participantes se comprometen por escrito a permitir el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del estudio por las autoridades sanitarias.

## 20.1. PERICIA MÉDICA

Los copromotores han designado al investigador coordinador del estudio, el **Dr. Miguel Unda Urzaiz del Servicio de Urología del Hospital Universitario Basurto,** como personal médico debidamente cualificado que estará fácilmente disponible para aconsejar sobre las cuestiones o problemas médicos relacionados con el estudio.

## 20.2. COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CIMD)

Los copromotores han establecido un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) a fin de evaluar el desarrollo del estudio, incluyendo el análisis periódico de los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia con el objeto de recomendar al promotor la convivencia de continuar, modificar o detener el estudio. Dicho comité tiene sus propios procedimientos de trabajo (PNT) por escrito y conserva las actas de todas sus reuniones.

## 20.3. MONITORIZACIÓN

Como parte del sistema de control y garantía de calidad del estudio, los copromotores han designado a la **C.R.O. Delos Clinical** para realizar visitas de monitorización periódicas durante el estudio con objeto asegurar que se está siguiendo el protocolo y las BPC.

Todas las responsabilidades, procedimientos y calendarios de monitorización quedan recogidas en un plan de monitorización, aprobado por los copromotores y de obligado cumplimiento para todo el personal implicado en el estudio.

Las visitas de monitorización presenciales se llevarán a cabo como mínimo antes, durante y tras la finalización del mismo. El investigador y personal relevante deberán estar disponibles durante las visitas de monitorización y les dedicará el tiempo requerido. Además, el investigador y centro donde se lleva a cabo el estudio permitirán el acceso directo a todos los datos y documentos fuentes originales y a los informes necesarios para garantizar la realización de la monitorización,





Los objetivos de la monitorización del estudio son verificar que:

- a. Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- Los datos obtenidos en el estudio son exacto, completos y verificables con los documentos fuente.
- c. La realización del estudio está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

Se realizará una visita de inicio por cada uno de los centros donde los investigadores recibirán instrucciones sobre cómo seguir el protocolo, y como cumplir con un conjunto uniforme de normas para la evaluación de hallazgos clínicos y analíticos y sobre cómo cumplimentar los CRD.

## 20.4. AUDITORÍAS

Como parte de la implementación de la garantía de calidad, los copromotores podrán realizar auditorías a los investigadores y centros participantes a **lo** largo del estudio. Estas auditorías, que serán independientes y ajenas de la monitorización rutinaria o de las funciones de control de calidad, evaluará la realización del estudio y el cumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

El plan de auditoría de los copromotores y los procedimientos para la auditoría se establecerán en función de los datos a presentar a la autoridad reguladora, el número de sujetos en el estudio, el tipo y la complejidad del estudio, el nivel de riesgo para los sujetos y cualquier otro problema que se identifique. Todas las observaciones y hallazgos del auditor deberán quedar documentadas en un informe de auditoría.





## 21. RECOGIDA DE DATOS

Toda la información del estudio deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificaciones exactas. El investigador deberá garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de los datos al promotor en el plazo de tiempo convenido, así como de todos los informes que se le requieran.

Se aplicará un control de calidad en cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados de forma correcta.

Todos los datos deben ser registrados previamente en la historia clínica, o documentos fuentes como informes de analíticas o pruebas de imagen, y luego ser copiados a los CRD. No se permite la recogida de datos solo en el CRD.

## 21.1. HISTORIA CLÍNICA Y DOCUMENTOS FUENTES

Cada investigador deberá registrar la realización de todos los procedimientos del estudio, sus resultados, así como los informes y demás documentación generada en la historia clínica de los pacientes siguiendo los procedimientos establecidos por cada centro.

La historia clínica de cada paciente deberá estar formada al menos por la siguiente documentación:

- Documento de consentimiento informado firmado por el paciente y el investigador
- Hojas de seguimiento clínico firmados por el investigador
- Informes de pruebas de laboratorio como análisis de sangre, orina, etc.
- Informes de pruebas de imagen como ecografías, urografía intravenosa, Uro-TAC, etc.
- Cualquier otra documentación clínica generada durante el estudio.
- Informe de las exploraciones vesicales

## 21.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizará a través de un cuaderno electrónico de recogida de datos (CRDe) programado en formato web y disponible para la grabación de datos ininterrumpidamente a través de cualquier dispositivo electrónico con acceso a Internet.

El CRDe se ajusta a los requisitos establecidos en cuanto a integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia del proceso. Su diseño del sistema permite la modificación de datos de tal manera que estos cambios quedan documentados y que los datos originales no son eliminados. Es decir, mantiene un método de seguimiento retrospectivo "audit trail"

El acceso al CRDe será controlado mediante credenciales de acceso proporcionados por los copromotores a cada investigador principal y su gestor de datos, que impide el acceso no autorizados a los datos. Todo el personal autorizado para acceder y modificar los datos deberá quedar registrado en el **registro de asignación de responsabilidades al equipo investigador.** 

Para cada sujeto participante en el estudio se rellenará un CRDe con datos tomados directamente desde los documentos fuentes. En ningún caso el CRD puede servir como documento fuente. Todos los datos incluidos en el CRD, que se deriven de documentos fuente, deberán ser consistentes con dichos documentos o en caso contrario justificar las discrepancias en la historia clínica.





Los CRDe originales rellenos son propiedad exclusiva de los copromotores y no se pondrán a disposición de terceros bajo ninguna circunstancia, excepto a los representantes autorizados de los copromotores o de las autoridades reguladoras competentes.

Es responsabilidad del investigador asegurar la correcta cumplimentación, revisión y aprobación de todos los CRDe mediante su firma digital. En todo momento, el investigador será el responsable de la fidelidad y veracidad de todos los datos en él registrado.

## 21.3. CONSERVACIÓN DE LOS CRD Y DOCUMENTOS FUENTES

El investigador deberá guardar los documentos del estudio de acuerdo con la normativa vigente y tomar las medidas necesarias para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

El investigador será único responsable de la conservación de los registros de identificación de los sujetos participantes, hojas de consentimiento informado firmadas, copia de todos los CRD y registro detallado de la dispensación de fármacos durante al menos **25 años** según la normativa vigente, independientemente de que delegue su conservación en el centro.

Si el investigador cambia de centro de trabajo o deja de prestar servicios por cualquier razón, se podrán transferir los registros del estudio a una persona designada con el conocimiento y aprobación por escrito de los copromotores.

Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador deberá ser capaz de tener disponibles todos los archivos relacionados con el estudio.





#### 22. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las pruebas estadísticas que se usarán para el análisis de los datos recogidos en base a los objetivos planteados del estudio quedarán descritas en el plan de análisis estadístico aprobado por los copromotores del estudio.

Este plan de análisis estadístico será de obligado cumplimiento para el responsable del análisis estadístico. Todas las desviaciones del plan estadístico original quedarán descritas y justificadas en el informe final de resultados.

Se recogen a continuación las directrices que seguirá el plan de análisis estadístico.

## 22.1. POBLACIONES DE ANÁLISIS

Se contemplan las siguientes poblaciones de análisis:

- a. Población total: todos los sujetos seleccionados sean finalmente incluidos o no en el estudio.
- b. <u>Población por intención de tratar</u>: todos los sujetos incluidos en el estudio, aunque no terminen por realizar todos los procedimientos recogidos en el protocolo.
- c. <u>Población de seguridad</u>: todos los sujetos incluidos en el estudio que hayan recibido al menos una vez una de las intervenciones a estudio.
- d. Población por protocolo: todos los sujetos que reúnan las siguientes características:
  - Oue havan recibido al menos el 80% de las dosis de tratamiento
  - Que se disponga al menos de una valoración posterior a su entrada en el estudio de la variable principal
  - Que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de inclusión
  - Que no se le hava administrado ninguna mediación prohibida
  - Que no hayan abandonado el estudio por pérdida de seguimiento durante el periodo de tratamiento
  - Que no hayan incurrido en ninguna desviación al protocolo que suponga su inclusión en el análisis.

## 22.2. PROCEDIMIENTO PARA CONTABILIZAR DATOS PERDIDOS

Se realizará un análisis de casos completos de forma que los datos perdidos no sean sometidos a ningún tipo de imputación. En cada descripción de resultados se cuantificará el número de valores perdidos.

#### 22.3. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

Se describirán las características basales de todos los sujetos incluidos en el estudio en la población de seguridad, por intención de tratar y por protocolo. Se describirán todas las variables incluidas en la visita de selección





#### 22.4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

De los siete objetivos que se marcan en este estudio, un total de cinco son para evaluar la eficacia. De los cuales, uno es la misma valoración, pero en dos momentos temporales diferentes, al año y a los dos años. Por tanto, la eficacia del tratamiento se valorará mediante cuatro variables de valoración clínica (*endpoint*) La eficacia del tratamiento se evaluará tanto en la población por intención de tratar como en la población por protocolo.

## a. Valoración de la supervivencia libre de enfermedad

Para valorar la supervivencia libre de enfermedad, se evaluará la clasificación tumoral (TNM) desde la fecha de la primera instilación (tiempo cero), hasta recidiva o fin de seguimiento. Para considerar un paciente libre de enfermedad, la clasificación TNM ha de ser T0, en cualquier otro caso se considerará evento.

Para la evaluación de la media y mediana de tiempo de supervivencia libre de enfermedad se utilizarán las técnicas no paramétricas de Kaplan-Meier. Tanto la media como la mediana del tiempo de supervivencia se mostrarán con su intervalo de confianza al 95%. Se mostrarán las tablas de tiempos de supervivencia, el número de sujetos en seguimiento, así como las curvas de supervivencia.

## b. Valoración de la supervivencia libre de progresión

Para valorar la supervivencia libre de progresión se evaluará la clasificación tumoral (TNM) desde la fecha de la primera instilación (tiempo cero), hasta la progresión o fin de seguimiento. Para considerar un paciente libre de progresión, la clasificación TNM ha de ser igual o inferior a la clasificación resultante después de la RTU, en cualquier otro caso se considerará evento.

Para la evaluación de la media y mediana de tiempo de supervivencia libre de progresión se utilizarán las técnicas no paramétricas de Kaplan-Meier. Tanto la media como la mediana del tiempo de supervivencia se mostrarán con su intervalo de confianza al 95%. Se mostrarán las tablas de tiempos de supervivencia, el número de sujetos en seguimiento, así como las curvas de supervivencia.

## c. Valoración de la calidad de vida

Para valorar la calidad de vida, se evaluará la puntuación obtenida por el cuestionario de calidad de vida FACT-BL v4 desde la fecha de selección del paciente, hasta la fecha de último seguimiento. Si un paciente completa el seguimiento tendrá una evaluación trimestral lo que supone 8 valoraciones más la valoración inicial.

Para la evaluación de la calidad de vida se realizará mediante el test paramétrico de ANOVA para medidas repetidas, o su alternativa no paramétrica en caso que no se cumpla el supuesto de normalidad. El cálculo se realizará con una potencia estadística del 80% y una significación del 5%.





## d. Valoración de la respuesta inmunológica

Para valorar la respuesta Inmunológica se evaluará los valores de citoquinas obtenidas en las visitas de inducción de los días 0, +7, +28 y +35, previa a la instilación.

Para la evaluación de la calidad de vida se realizará mediante el test paramétrico de ANOVA para medidas repetidas, o su alternativa no paramétrica en caso que no se cumpla el supuesto de normalidad. El cálculo se realizará con una potencia estadística del 80% y una significación del 5%.

## 22.5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

De los siete objetivos que se marcan en este estudio, un total de dos son para evaluar la seguridad del tratamiento. La seguridad del tratamiento se valorará mediante dos variables de valoración clínica (endpoint) La seguridad del tratamiento se evaluará en la población de seguridad.

## a. Valoración de las reacciones adversas.

Se describirá el número de pacientes que tienen algún acontecimiento adverso, su gravedad, así como la distribución de todos los acontecimientos adversos.

## b. Valoración de la tasa de abandonos por efectos secundarios.

Para valorar la tasa de abandonos por efectos secundarios, se evaluarán las retiradas del estudio debidas a la imposibilidad de continuar por efectos secundarios, así como aquellos pacientes que no han discontinuado.

## 22.6. ANÁLISIS INTERMEDIO

Se hará un análisis intermedio cuando el 100% del tamaño muestral finalice la fase de mantenimiento (semana 52) para valorar la interrupción del estudio en caso de demostrarse desviación con respecto a los estándares de otras cepas de BCG.

El análisis estadístico se realizará según lo establecido en el plan de análisis estadístico aprobado por los copromotores.





## 23. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio se realiza de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son coherentes con la guía de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional del Armonización (ICH), y la legislación vigente.

La guía de BPC es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registrado y comunicación de los estudios en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de os sujetos del estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del estudio.

Antes de iniciar el estudio, se ha considerado los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del estudio como para la sociedad. El estudio deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos, justifiquen los riesgos. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

Durante el estudio se proporcionará al CEIC y autoridades competentes todos los documentos que hayan sido modificados.

#### 23.1. REVISIÓN ÉTICA Y LEGAL

Antes de iniciar el estudio se ha obtenido el dictamen favorable, por escrito y fechado, para el protocolo del estudio, la hoja de información para el sujeto del consentimiento informado, las actualizaciones de este documento, los procedimientos de reclutamiento y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto i+12 (Hospital Doce de Octubre, Madrid) y la Agencia Española del Medicamento en investigación y Producto Sanitario.

## 23.2. CONFIDENCIALIDAD

Tanto el centro como el promotor son responsables respectivamente del tratamiento de los datos de los sujetos participantes y se comprometen a cumplir con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos originales (como historia clínica e informes clínicos de los procedimientos del estudio) serán conservados en el centro sanitario y solo tendrán acceso los investigadores de ese centro y en su caso las personas encargadas de su monitorización, o en caso de inspección, por parte de la Autoridades Sanitarias. El investigador informará, tal y como recoge la hoja de información al paciente, que los datos obtenidos en el presente registro serán guardados y analizados y que se seguirán las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computarizados.

Por otra parte, los datos recogidos para el estudio (por ejemplo, en el CRD) estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificar al paciente. Se utilizará un código de identificación que no sea ambiguo y que permita la identificación inequívoca de todos los datos registrados para cada sujeto.

Este código y su relación con la historia clínica del sujeto participante quedará registrado en una hoja de identificación de pacientes bajo custodia únicamente del investigador principal, de forma que sólo





éste y su equipo investigador podrá relacionar dichos datos con la historia clínica del paciente. La identidad del sujeto participante no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.

Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

Si se llevara a cabo la transferencia de los datos codificados fuera de la UE a otras entidades colaboradoras, a prestadores de servicios o a otros investigadores científicos, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

Los sujetos participantes, además de los derechos ya conocidos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, también pueden limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o pedir que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercitar todos estos derechos deberán dirigirse al investigador principal.

En cualquier caso, los datos no se pueden eliminar, aunque el sujeto o el investigador deje de participar en el ensayo, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. El investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, esta información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de la salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

# 23.3. PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

Los resultados obtenidos pertenecen a los copromotores del estudio. Cualquier transferencia de la propiedad de los datos será comunicada a la autoridad reguladora.

## 24. FINANCIACIÓN Y SEGUROS

Los copromotores del estudio han contratado un seguro que cubre los eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo, al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores, incluyendo a los investigadores clínicos contratados, y el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.





## 25. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

Al finalizar el estudio, el investigador, cuando proceda, informará al centro y enviará al CEIC un resumen de los resultados del estudio y enviará a la autoridad reguladora los informes que ésta solicite.

Los copromotores del estudio se comprometen de forma expresa a publicar toda la información y datos obtenidos tras la finalización del estudio independientemente de su resultado

Tanto si se completa el estudio como si se finaliza prematuramente, los copromotores deberán asegurarse de que los informes del estudio se preparan y se facilitan a las agencias reguladora tal y como especifican los requisitos legales pertinentes.





## 26. ABREVIATURAS

- AA: acontecimiento adverso
- AAG: acontecimiento adverso grave
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AEU: Asociación Española de Urología
- BCG: bacilo de Calmette-Guerin
- BPC: Normas de Buena Práctica Clínica
- CEIC: comité de ética de la investigación clínica
- CHJ. Complejo Hospitalario de Jaén.
- CHUAC. Complejo Hospitalario U. de La Coruña.
- CI: consentimiento informado
- CIS: carcinoma in situ
- CIMD: comité independiente de monitorización de datos
- CRD: cuaderno de recogida de datos
- CRDe: cuaderno electrónico de recogida de datos
- CRO: organización de investigación por contrato
- CTFG: Clinical Trial Facilitation Group
- CUN. Clínica Universitaria de Navarra. Felipe Villacampa Aubá.
- EBA: Exploración vesical bajo anestesia
- Exp.: experimental
- FACT-BL: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer
- FDA: Food and Drug Administration
- FIU: Fundación para la Investigación en Urología
- HCUV. Hospital Clínico U. de Valladolid.
- HDO. Hospital U. Doce de Octubre (Madrid).
- HJF. Hospital de Jerez (Jerez de la Frontera, Cádiz).
- HLP. Hospital U. La Paz (Madrid).
- HPM. Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz).
- HPH. Hospital U. Puerta de Hierro (Madrid).
- HRM. Hospital Regional U. de Málaga Carlos Haya.
- HUB. Hospital U. Basurto (Bilbao).
- HUCA. Hospital U. Central de Asturias (Oviedo).
- HUFJD. Hospital U. Fundación Jiménez Díaz (Madrid).
- HURS. Hospital U. Reina Sofía (Córdoba).
- HUVN. Hospital U. Virgen de las Nieves (Granada).
- IC: investigador coordinador
- ICH: Conferencia Internacional para la Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de uso Humano.
- IMPD: expediente de medicamento en investigación
- INC. Inclusión
- IP: investigador principal
- MI: manual del investigador
- NCF: Normas de Correcta Fabricación
- PNT: procedimiento normalizado de trabajo
- QT: quimioterápico
- RA: reacción adversa
- RAG: reacción adversa grave
- RAGI: reacción adversa grave e inesperada
- ReRTU: Segunda resección transuretral
- RTU: Resección transuretral
- SAE: reacción adversa grave





- SEG. Seguimiento
- SEL. Selección
- SUSAR: reacción adversa grave e inesperada
- TVNMI: Tumor vesical no músculo invasivo
- V. Versión





## 27. BIBLIOGRAFÍA

- 1. Matanoski GM, Elliott EA: Bladder cancer epidemiology. Epidemiol Rev 1981; 3: 203-29.
- 2. Moreno V, Gonzalez J, Soler M, Bosch F, Kogevinas M, Borras J: Cancer incidence estimation in Spain: period 1993-1996.. Gac Sanit 2001; 15(5): 380-8.
- 3. Kurth KH. Natural history and prognosis of untreated and treated superficial bladder cancer. In: Pagano F, Fair WR, Bassi P, editors. Superficial Bladder Cancer. Oxford: Isis Medical Media Ltd., 1997. pp. 42–56
- 4. Brausi, M., Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523-531
- 5. Guía de la Asociación Europea de Urología. Non-muscle-invasive Bladder Cancer. <a href="http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/2018">http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/2018</a>
- 6. Guía de la Asociación Americana de Urología. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. https://www.auanet.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer-aua/suo-joint-guideline-2018
- 7. Guía de la NCCN. Bladder cancer. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician-gls/f-guidelines.asp">https://www.nccn.org/professionals/physician-gls/f-guidelines.asp</a>
- 8. Burger, M., Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.
- 9. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, et al. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. J Urol. 2014 Feb;191(2):323-8
- 10. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, Hernandez R et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol. 2008; 53: 992-1001.
- 11. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, Melamed MR, Whitmore WF., Jr Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol. 1988 Sep;6(9):1450–1455.
- 12. A M Jackson, AM., Alexandroff, AB., Kelly, RW., Skibinska, A., Esuvaranathan, K., Prescott, S., et al. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy. Clin Exp Immunol. 1995 Mar; 99(3): 369–375.
- 13. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):69-76





- 14. Fernandez JM, Madero R, Solsona E, Unda, M. Martínez-Piñeiro Gonzalez, M. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009; 182:2195-203.
- 15. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49:466–75.
- 16. Cambier, S., Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2016. 69: 60
- 17. Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL. et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. Eur Urol. 2015 Aug;68(2):256-62
- 18. Pirzada MT, Ghauri R, Ahmed MJ, Shah MF, Nasir IU, Siddiqui J, Ahmed I, Mir K. Outcomes of BCG Induction in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients (NMIBC): A Retrospective Cohort Study. Cureus. 2017 Jan 5;9(1):e957.
- 19. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D. Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. J Urol. 2000; 163: 1124–1129
- 20. Huang Z, Liu H, Wang Y, Zhang C, Xu T. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017 Aug;33(8):1379-1387
- 21. Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. Eur Urol. 2013 Oct;64(4):579-85
- 22. Koga H, Ozono S, Tsushima T, et al. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. Int J Urol. 2010;17:759–766
- 23. Portillo JA, Madero R, Solsona E, Fernandez JM, Martínez-Piñeiro L, Palou J, Montesino M, Martínez-Piñeiro JA, Unda M. Miembros del grupo CUETO (Club Urológico Español de Tratamientos Oncológicos). Influence of the true number of Bacillus Calmette-Guérin instillations on the prognosis of non-muscle invasive bladder tumors. Actas Urol Esp. 2014 Jun;38(5):280-4





- 24. Ojea, A., Nogueira, J.L., Solsona, E. Flores, N., Fernández, JM., Rodríguez, J., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus Mitomycin C. Eur Urol. 2007; 52: 1398–1406
- 25. J. Oddens, M. Brausi, R. Sylvester, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU Cancers Group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol, 2013. 63 (3): 462-472.
- 26. Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernandez JM, Zabala JA, Portillo JA., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate-and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. Eur Urol. 2015 Mar; 67(3):508-16
- 27. Birkhauser, F., Rentsch, C.A., Studer, U.E., Albert, M.L., Thalmann.G.N. The BCG strain used is relevant for recurrence-free survival: A randomized phase III study comparing Immucyst® versus Oncotice® Eur. Urol. Suppl. 2012; 11: e962
- 28. Vegt, P.D., Witjes, J.A., Witjes, W.P., Doesburg, W.H., Debruyne, F.M., Van Der Meliden, A.P. A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. J Urol. 1995; 153: 929–933
- 29. Behr, M.A. BCG—different strains, different vaccines?. Lancet Infect Dis. 2002; 2: 86–92
- 30. Secanello-Fandos, S., Luquin, M., Julian, E. Connaught and Russian Strains Showed the Highest Direct Antitumor Effects of Different Bacillus Calmette-Guérin Substrains. J. Urol. 2012;. 189: 711–718
- 31. Sengiku, A., Ito, M., Miyazaki, Y., Sawazaki, H., Takahashi, T., Ogura, K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013; 190: 50–54
- 32. Inamoto, T., Ubai, T., Nishida, T., Fujisue, Y., Katsuoka, Y., Azuma, H. Comparable effect with minimal morbidity of low-dose Tokyo 172 strain compared with regular dose Connaught strain as an intravesical bacillus Calmette-Guerin prophylaxis in nonmuscle invasive bladder cancer: results of a randomized prospective comparison. Urol Ann. 2013; 5: 7–12
- 33. Thalmann, G.N., Birkhaeuser, F., Rentsch, C.A., Ochsner, K., Studer, U.E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) used for intravesical instillations in the treatment of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma (tcc) of the bladder: does the strain matter? Eur. Urol. Suppl, 2007; 6:61
- 34. Rendtsch, C. A, Birkhäuser, F.D., Biot, C., Gsponer, J.R., Bisiaux, A., Wetterauer, C. et al. Bacillus Calmette-Guérin Strain Differences Have an Impact on Clinical Outcome in Bladder Cancer Immunotherapy. Eur. Urol.2014; 66:677–688





- 35. Gan, C., Mostafid, H., Khan, M.S., Lewis, D.J. BCG immunotherapy for bladder cancer. The effects of substrain differences. Nature rew. 2013;10:580-587
- 36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Desabastecimiento de immu-cyst bcg inmunoterapéutica Categoría: Medicamentos uso humano, problemas de suminstro. Referencia: AEMPS, 7/2012. Fecha de publicación: 12 de julio de 2012. www.aemps.gob.es
- 37. Fernández-Gómez JM, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmo JM, Palou-Redorta J, Solsona-Narbón E, Unda-Urzaiz JM; Spanish Association of Urology. Treatment of non muscle invasive bladder tumor related to the problem of bacillus Calmette-Guerin availability. Consensus of a Spanish expert's panel. Actas Urol Esp. 2013 Jul-Aug; 37(7):387-94.
- 38. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, de la Rosa-Kehrmann F, Chantada-Abal V, Lozano F, Ribal MJ, Rodríguez Fernández E, Castiñeiras Fernández J, Concepción Masip T, Requena-Tapia MJ, Moreno-Sierra J, Hevia M, Gómez Rodríguez A, Martínez-Ballesteros C, Ramos M, Amón Sesmero JH, Pizá Reus P, Bohorquez Barrientos A, Rioja Sanz C, Gomez-Pascual JA, Hidalgo Zabala E, Parra Escobar JL, Serrano O. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. J Urol. 2014 Feb;191(2):323-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.049. Epub 2013 Aug 28. PubMed PMID: 23994371
- 39. Asociación Española de Urología. Análisis de la situación de pacientes con cáncer de vejiga no músculo infiltrante ante la escasez de acceso a la inmunoterapia con BCG https://www.aeu.es/contenido.aspx?ID=2040&Type=14 (hipervínculo revisado el 12/07/2018)
- 40. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Web. Nota informativa Ref. AEMPS, 7/2012. Desabastecimiento de Immucyst BCG inmunoterapéutica. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/proble masSuministro/2012/NI-AEMPS 07-2012.htm (hipervínculo revisado el 16/09/2014)
- 41. Messing, E.M. The BCG Shortage. Bladder Cancer 3 (2017) 227-228
- 42. G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, B. H. Bochner, The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. Nat Rev Urol 11, 153-162 (2014).
- 43. S1602: Different Strains of BCG With or Without Vaccine in High Grade Non- Muscle Invasive Bladder Cancer NCT03091660. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03091660. (hipervinculo revisado el 12/07/2018)
- 44. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RS. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. 2017 Sep;198(3):503-510.
- 45. Cumberbatch, MGK. Foerster, B. Catto, JWF. Kamat, AM. Kassouf, W. Jubber, I. Shariat, SF. Sylvester, RJ. Gontero, P. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2018 Jun;73(6):925-933.





- 46. S. L. Hofbauer *et al.*, The Moreau Strain of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Alternative during Worldwide BCG Shortage? *Urol Int* **96**, 46-50 (2016)
- 47. C. A. D'Ancona, N. R. Netto Junior, J. A. Claro, O. Ikari, Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. J Urol 145, 498-501 (1991).
- 48. Fonseca FP, Bachega W Jr, Zequi SC, Sarkis AS, Guimaraes G, Priante AV et al. Treatment of patients with superficial bladder cancer stratified by risk groups treated with lyophilized Moreau-Rio de Janeiro BCG strain. Int Braz J Urol. 2002 Sep-Oct;28(5):426-35; discussion 435-6





# 28. HOJA DE FIRMAS

Redactado por:  Alejandro Guerra Jefe de proyectos C.R.O Delos Clinical	Firma:
Revisado por:	Firma:
Miguel Unda Urzaiz Investigador coordinador FIU	
Ingrid Murillo Directora de investigación Biofabri S.L.	Firma:
Aprobado por:	Firma:
José Manuel Cózar Presidente Patronato Rector FIU	
Esteban Rodríguez CEO BioFabri S.L.	Firma:





## **29. ANEXOS**

- Anexo 1. Hoja de firma del protocolo por el investigador
- Anexo 2. Esquema de tratamiento
- Anexo 3. Calendario de visitas y procedimientos del estudio
- Anexo 4. Puntuación CUETO de riesgo de recidiva y progresión de tumores de vejiga no músculo infiltrante





## ANEXO 1. HOJA DE FIRMA DEL PROTOCOLO POR EL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr	 	 
en calidad de	 	 
del centro	 	 
de la ciudad de	 	 

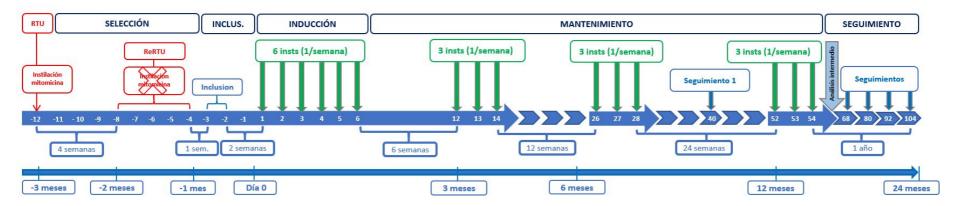
## **CERTIFICA**

- 1. Que ha evaluado el protocolo del estudio **Tratamiento de los tumores vesicales no músculo** infiltrante de alto riesgo con IMUNO BCG Moreau RJ como profilaxis de recidiva y progresión.", con código del protocolo ENCORE-01, número EudraCT 2017-002928-24, en su versión 3 del 25 de enero de 2019 y cuyos copromotores son Biofabri S.L. y la Fundación para la Investigación en Urología (FIU).
- 2. Que el estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.
- 3. Que acepta participar como investigador principal en este estudio
- 4. Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
- 5. Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el comité ético de investigación clínica y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos en investigación y Productos Sanitarios.
- 6. Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
- 7. Que los investigadores colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.

Fecha y firma:



## **ANEXO 2. ESQUEMA DE TRATAMIENTO**



RTU: seguida de 1 instilación opcional en las 24h siguientes

ReRTU: entre 4 y 8 semana después de la primera

Inclusión: entre 1 y 2 semanas tras la ReRTU

Fase inducción: primera instilacion entre 2 y 4 semanas tras la ReRTU. Después 1 instilación semanal durante 6 semanas en total.

Fase mantenimiento: 3 instilaciones semanales a los 3, 6 y 12 meses



## ANEXO 3. CALENDARIO DE VISITAS Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En la siguiente tabla se describe, el resumen de los procedimientos de cada una de las fases del estudio.

FASE	SEL.	ReRTU	INCL.			INDU	CCIÓI	N		MAN	TENIMI MES 3	ENTO	MAN	TENIMI MES 6	ENTO	SEG.		TENIMI MES 12		SEG.	SEG.	SEG.	SEG. 5	FIN
SEMANA				1	2	3	4	5	6	12	13	14	26	27	28	40	52	53	54	68	80	92	104	104
Obtención del consentimiento informado	х																							
Registro de sujetos seleccionados	х																							
Comprobación de criterios de inclusión y exclusión	х																							
Datos de la RTU	х																							
Datos del TVNMI	X																							
Segunda resección transuretral (ReRTU)		x																						
Datos de la ReRTU		X																						
Asignación del código de paciente			x																					
Comunicación de inclusión a copromotores			х																					
Registro de sujetos incluidos			х																					





FASE	SEL.	ReRTU	INCL.	INDUCCIÓN			MANTENIMIENTO MES 3			MANTENIMIENTO SEG. MES 6 1			SEG.	MANTENIMIENTO MES 12			SEG.	SEG.	SEG.	SEG. 5	FIN			
SEMANA				1	2	3	4	5	6	12	13	14	26	27	28	40	52	53	54	68	80	92	104	104
Instilación				х	х	х	х	X	х	х	х	х	х	х	х		х	х	х					
Citoquinas				х	х			х	х															
Datos de la visita	х	x		x	x	Х	х	х	Х	х	X	х	х	х	х	X	х	х	х	х	X	X	х	х
Datos demográficos	х																							
Datos clínicos	х	х		x	х	Х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	X	х	х	х	х	х	х	х	х
Analítica	х	х				Х			х			х			х	X			х	х	х	х	х	х
Cultivo de orina	Х	х				(x)			(x)			(x)			(x)	х			(x)	х	х	х	х	х
Valoración de sintomatología urinaria				х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	X	х	х	х	х	х	х	х	х
Otros síntomas relacionados				X						х	х	х	х	х	х	Х	х	х	х	х	х	х	х	х
Exploración vesical										х			х			х	х			х	х	х	х	
Citología										х			х			х	х			х	х	х	х	х
Calidad de vida				Х					Х			х			х	Х			х	Х	х	Х	х	х
Registro de medicación concomitante	х	х		х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	Х	х	х	х	х	х	х	х	х
Registro acontecimientos adversos				х	х	Х	х	х	Х	х	x	х	х	х	х	Х	х	х	х	х	Х	Х	х	х
Comunicación fin de estudio																								х





# ANEXO 4. PUNTUACIÓN CUETO DE RIESGO DE RECIDIVA Y PROGRESIÓN DE TUMORES DE VEJIGA NO MÚSCULO INFILTRANTE

FACTORES	RIESGO DE RECURRENCIA	RIESGO DE PROGRESIÓN
SEXO		
Hombre	0	0
Mujer	3	0
EDAD		
Menor de 60 años	0	0
Entre 60 y 70 años	1	0
Más de 70 años	2	2
RECURRENCIA DEL TUMOR		
No	0	0
Si	4	2
NÚMERO DE TUMORES		
Menor o igual a 3	0	0
Mayor de 3	2	1
CATEGORÍA T		
Та	0	0
T1	0	2
CIS asociado		
No	0	0
Si	2	1
GRADO		
G1	0	0
G2	1	2
G3	3	6
PUNTACIÓN TOTAL	0-16	0-14

Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. J Urol. 2009 Nov;182(5):2195-203.