

12475

APRUEBA CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS
PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO
ENTRE RPS CHILE LIMITADA. Y LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.



RESOLUCION EXENTA Nº 1.2425



SANTIAGO, 22 AGO 2019

VISTO: Las facultades que me confiere el Reglamento General de Facultades contenido en el D.U. Nº906 de 2009; el Decreto TRA 309/1349/2018 del 29 de junio de 2018 lo dispuesto en D.U. Nº007732, de 1996, todos en relación con los artículos 36 y 37 del Estatuto de la Universidad de Chile contenido en el D.F.L. Nº153 de 1981, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado se contiene en DFL Nº3 de 10 de marzo de 2006, y en el Reglamento de Administración Presupuestaria y de Administración de Fondos, aprobado por D.U. Nº2.750, de 1978; y lo señalado en la Resolución Nº1600 de 2008 de la Contraloría General de la República,

RESUELVO:

- 1. APRUÉBESE** el contrato de prestación de servicios para la realización de un estudio clínico suscrito entre RPS Chile Limitada y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, de fecha 18 de abril de 2018, cuyo texto se transcribe a continuación, y los Anexos Nº1 Protocolo Clínico y Nº2 Presupuesto por Paciente que se adjuntan y pasan a formar parte de la presente resolución:

**CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO
ENTRE
RPS CHILE LIMITADA
Y
UNIVERSIDAD DE CHILE**

En Santiago de Chile, a 18 de abril de 2018, entre **RPS CHILE LIMITADA**, con domicilio en Av. Vitacura 2670, Piso 15, Oficina 1517, Las Condes, Santiago, Chile, (en adelante "PRA") en su capacidad de contratista independiente de Myovant Sciences GmbH con domicilio en Viaduktstrasse 8, (CH-4051), Basel, Suiza (en adelante "Patrocinador"), Rol Único Tributario Nº 76.658.090-4, representada por doña Claudia Mora Reyes, cédula nacional de identidad Nº10.181.091-7, todos domiciliados para estos efectos en Av. Vitacura 2670, Piso 15, Oficina 1517, Las Condes, Santiago, Chile, por una parte; y por otra y por la **FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE**, RUT 60.910.000-1 representada por su Decano Prof. Dr. Manuel Kukuljan cédula nacional de identidad Nº 9.080.701-3, ambas domiciliadas en esta ciudad, en Avenida Independencia Nº 1027, Comuna de Independencia, Santiago, en adelante e indistintamente "**MED-UCh**", en adelante los comparecientes, en conjunto denominados como las "Partes".

CONSIDERANDO:

Uno) La Universidad de Chile una persona jurídica de derecho público institución de educación superior, a la que corresponden, de acuerdo al Estatuto Universitario, funciones como la generación, desarrollo, integración y comunicación del saber y dominios de la cultura, que conforman la complejidad de su quehacer y orientan la educación que imparte, la formación de personas y la contribución al desarrollo espiritual y material de la nación, las que asume con vocación de excelencia, el cumplimiento de su misión a través de las funciones de docencia, investigación y creación en las ciencias y las tecnologías, en el área de la salud, procurando cumplirlas al más alto nivel de exigencia, y la contribución a las Ciencias Médicas y a la formación de profesionales en el área, en estrecho contacto con la comunidad y realidad del país y con profundo conocimiento de las peculiaridades nacionales. En ese ámbito, la Facultad de Medicina realiza, entre otras cosas, estudios clínicos,



encontrándose debidamente autorizado al efecto por las autoridades sanitarias competentes para la realización del estudio objeto de este **Contrato**.

Dos) PRA es una sociedad de responsabilidad limitada constituida en conformidad a las leyes de la República de Chile, que se dedica a la conducción de ensayos clínicos

Tres) PRA tiene la necesidad de encargar el desarrollo y ejecución del denominado **ESTUDIO CLÍNICO FASE III**, en adelante el "**Estudio**" contemplado dentro de las etapas de un proyecto adjudicado y financiado, en parte, bajo el código denominado "ESTUDIO DE EXTENSIÓN LIBERTY: *"Estudio de extensión, internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo para evaluar relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos"* (MVT-601-3003).

Cuarto) Que **MED-UCH** cumple con todos los requisitos legales, reglamentarios y administrativos para el desarrollo y ejecución del **Estudio**.

Se ha convenido el siguiente Contrato de Prestación de Servicios, en adelante el "**Contrato**", el que da cuenta de las cláusulas siguientes;

PRIMERO: OBJETO DEL CONTRATO

Por medio del presente **Contrato**, **PRA** encarga a **MED-UCH**, el desarrollo y ejecución del **ESTUDIO CLÍNICO FASE III**, en adelante el "**Estudio**" contemplado dentro de las etapas de un proyecto adjudicado y financiado, en parte, bajo el código denominado "ESTUDIO DE EXTENSIÓN LIBERTY: *"Estudio de extensión, internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo para evaluar relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos"* (MVT-601-3003).

SEGUNDO: OBLIGACIONES DE MED-UCH

MED-UCH se obliga a cumplir íntegramente con la ejecución del **Estudio**, en forma eficaz y oportuna, cumpliendo con cada una de las condiciones y términos del Protocolo Clínico presentado por **PRA**, en adelante el "**Protocolo**" el cual consta en el **Anexo N° 1** de este **Contrato**, que debidamente firmado por ambas Partes se entenderá parte integrante del mismo.

Además, se obliga a ejecutar el **Estudio** en estricto cumplimiento a lo dispuesto en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC), la Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud, las disposiciones del Comité de Evaluación Ético-Científico correspondiente, regulado en el punto VIH (Constitución del Comité de Evaluación Ético – Científico) de la norma precitada, y en general con lo ordenado por cualquier norma de la legislación chilena referente al objeto de este **Contrato**.

El **Estudio** se realizará en el centro, el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) ubicado en dependencias del Hospital Clínico San Borja Arriarán, en Avenida Santa Rosa N°1234, comuna de Santiago. Es responsabilidad de **MED-UCH** obtener y contar con todas las autorizaciones necesarias para la realización del objeto de este **Contrato** en la dependencia ya individualizada.

MED-UCH seleccionará y designará los investigadores, y en general el personal necesario, todos suficientemente capaces e idóneos para la realización del **Estudio**, a efectos de que realicen todas las prestaciones que son necesarias para el cumplimiento del propósito perseguido por **PRA** bajo su exclusiva supervisión y sin que exista entre estas personas y **PRA** relación laboral alguna, ni vínculo de subordinación ni dependencia.

MED-UCH designa al Dr. Claudio Andres Villaroel Quintana, como investigador principal del Estudio en el **Centro IDIMI**. En adelante el "**Investigador Principal**".

Se deja constancia que el Dr. Claudio Andres Villaroel Quintana suscribe este **Contrato** sólo como constancia de conformidad, con su designación como **Investigador Principal** en el centro de IDIMI, y con la totalidad de las cláusulas, condiciones y obligaciones contenidas en el presente **Contrato**, y en tal calidad no representan ni comprometen en caso alguno a la Facultad de Medicina ni a la Universidad de Chile, sin perjuicio de lo establecido en el presente Contrato. En caso de renuncia o



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

remoción del **Investigador Principal**, su reemplazante será designado por **MED-UCH** en acuerdo con **PRA**, debiendo el designado adherir formalmente al presente **Contrato**.

TERCERO: DECLARACIONES.

Dadas las especiales características del **Estudio**, y a fin de garantizar la seguridad de las mujeres participantes (en adelante los "**Sujetos**" o "**Sujeto**"), el **Investigador Principal** y **MED-UCH** declaran y manifiestan:

1. Que el **Investigador Principal** es médico, título emitido por Universidad de Chile, y es Especialista en Ginecología y Obstetricia.
2. Que **MED-UCH** es una institución de educación superior, que cumple con todos los lineamientos y legislación que rigen actualmente en Chile para este tipo de instituciones, y declara estar capacitada y tener conocimientos necesarios para desarrollar, vigilar y reportar el **Estudio**, así como contar con los permisos, autorizaciones y reconocimientos legales y administrativos necesarios para que su trabajo tenga pleno valor, y que se encuentra debidamente acreditada ante la autoridad sanitaria competente.

CUARTO: OBLIGACIONES DE MED-UCH

MED-UCH y el **Investigador Principal** darán estricto cumplimiento a todo lo previsto en el **Protocolo**. En tal sentido, se comprometen a:

1. Realizar el **Estudio** de conformidad con los procedimientos establecidos al efecto en el correspondiente **Protocolo** y con las tareas que forman parte integrante del presente **Contrato**.
2. Realizar y/o supervisar permanentemente todos los procedimientos vinculados con el desarrollo del **Estudio**, que se detallan a continuación:
 - 2.1. Respetar y cumplir las Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC).
 - 2.2. Respetar y cumplir la Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud.
 - 2.3. Respetar y cumplir las disposiciones del Comité de Evaluación Etico-Científico competente, y en general con lo ordenado por cualquier norma de la legislación chilena referente al objeto de este **Contrato**.
 - 2.4. Garantizar que el **Estudio** se realizará exclusivamente en Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), ubicado en dependencias del Hospital San Borja Arriarán.
 - 2.5. Cumplir los criterios de inclusión y exclusión de **Sujetos** de acuerdo al **Protocolo**.
 - 2.6. Cumplir las visitas de seguimiento.
 - 2.7. No implementar enmienda alguna al **Protocolo**, sin previo acuerdo por escrito de **PRA**, excepto cuando a su criterio sea necesario eliminar un mal inmediato de un **Sujeto**.
 - 2.8. Responsabilizarse de que el personal a cargo cumpla con las tareas que se les hayan asignado durante la realización del **Estudio**, en los términos descritos en el **Protocolo**.
3. Gestionar, poniendo todos los medios razonables a su alcance, la aprobación del **Estudio**, de las enmiendas que pudieran surgir (autorizadas por **PRA**) y del documento del consentimiento informado, por parte del Comité de Evaluación Etico-Científico competente.
4. Permitir el monitoreo y/o auditoría del **Estudio** y de su documentación por parte del **PRA**, Autoridades Sanitarias, Comités de Ética, si así lo requirieren.
5. Efectuar el cuidado médico y el seguimiento de los **Sujetos** que participen del **Estudio**.
6. Dispensar a los **Sujetos** la medicación indicada en el **Protocolo**.

QUINTO: DECISIONES MÉDICAS RELACIONADAS CON EL ESTUDIO.

MED-UCH y el **Investigador Principal** tiene a su exclusivo cargo el cuidado médico de los **Sujetos** que participen en el **Estudio**. Por tal motivo, éstos serán los únicos responsables por las decisiones médicas relacionadas con el **Estudio**, antes, durante y después de la realización de éste. Por ello, **MED-UCH** y el **Investigador Principal** deben:

1. Asegurar que los **Sujetos** sean provistos de un cuidado médico adecuado, y en especial ante la aparición de cualquier evento adverso relacionado con el **Estudio**.
2. Comunicar inmediatamente vía correo electrónico a **PRA** (a las direcciones: .cl) la eventual suspensión y/o retiro de una persona en estudio e informar los motivos del mismo.

SÉXTO: OBLIGACIONES DE PRA.

PRA se obliga a:

1. Proporcionar un "Investigational Drug Brochure" que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud, y el documento o formato del Consentimiento Informado, para la revisión de **MED-UCH**, para que ambos sean presentados posteriormente por el **Investigador Principal** al Comité de Evaluación Ético-Científico correspondiente.
2. Entregar, en general, toda la información que requiera **MED-UCH** para la ejecución del **Estudio**.
3. Presentar ante el Instituto de Salud Pública de Chile, la solicitud de autorización para el uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario con fines de investigación científica en seres humanos, y solicitar cualquier otra autorización que se requiera al efecto.
4. Proveer a **MED-UCH**, mientras dure el **Estudio**, el producto en investigación (en adelante el "**Producto**") de manera absolutamente gratuita, para que ésta lo haga llegar al **Investigador Principal** y/o a los médicos o investigadores que desarrollen el **Estudio**, de acuerdo a la información detallada en el **Protocolo**.
5. Informar a las autoridades sanitarias chilenas, si corresponde, todos los eventos adversos que correspondan, de acuerdo a lo establecido en la legislación.
6. Notificar al Instituto de Salud Pública, si correspondiera, cualquier enmienda al **Protocolo**.
7. Encargarse de la destrucción del **Producto** en estudio sobrante una vez finalizado el **Estudio**.
8. Comunicar los resultados del informe final a las autoridades sanitarias chilenas, si corresponde.
9. Pagar el precio como contraprestación a los servicios según la cláusula siguiente.

SÉPTIMO: PRECIO, FACTURACIÓN Y PAGO.

PRA se obliga a pagar a **MED-UCH** por los servicios contratados un 8 % (ocho por ciento) en concepto de gastos generales ("overhead") sobre el costo de cada visita completada por paciente y procedimientos condicionales que pudieran realizarse durante el estudio. Los costos acordados para el estudio se encuentran insertos como ANEXO 2. El costo de un paciente completo es de CHL 10,583,029, se estima que el Centro reclutara un estimado de 10 (diez) sujetos siendo el reclutamiento de carácter competitivo.

Dicho precio se pagará, en las proporciones indicadas a continuación, una vez verificadas las siguientes condiciones o hitos de pago;

- A) **PRA** efectuará los pagos de manera trimestral.
- B) **MED –UCH** deberá presentar la factura por el 8% de cada visita realizada en el trimestre con mas sus procedimientos condicionales en caso de ser aplicable.

MED-UCH deberá emitir la factura correspondiente a cada uno de los pagos que deban realizarse conforme a los hitos de pago antes mencionados.

PRA tendrá un plazo de 15 días corridos contados desde la recepción de la factura para reclamar de su contenido.

El pago se efectuará dentro del plazo de 45 días corridos desde la recepción conforme de la factura.

OCTAVO: INDEMNIZACIONES.

Será de cargo de **el Patrocinador** la reparación de los perjuicios y los costos ocasionados por los procedimientos y por el tratamiento médico que tuvieran su causa u origen en cualquier lesión relacionada con el **Estudio**, siempre que éste se haya ajustado en forma precisa y exacta al **Protocolo** y que el **Investigador Principal** y/o **MED-UCH** hayan cumplido a cabalidad con todas sus obligaciones, en especial, aquellas relacionadas con el monitoreo y atención médica permanente de los **Sujetos** incorporados en el **Estudio**, o que los perjuicios y los costos antes referidos no puedan ser imputados a culpa o negligencia del **Investigador Principal** y/o **MED-UCH**. En caso contrario, la reparación de los perjuicios correrá por cuenta exclusiva de estos últimos. En tal sentido, la parte que resulte responsable reintegrará a la otra parte los costos en los que hubieren incurrido por tales motivos.

A los fines de esta cláusula se entenderá por "*lesión relacionada con el Estudio*" cualquier daño físico provocado por el producto o por los procedimientos requeridos por el **Estudio**.

Las Partes convienen que el Patrocinador sólo será responsable y asumirá la obligación prevista en esta cláusula si se cumplen los siguientes supuestos:

1. Que **MED-UCH** y el **Investigador Principal** hayan seguido estrictamente los procedimientos establecidos en el **Protocolo**.
2. Que exista un consentimiento informado firmado y fechado de acuerdo a lo establecido por la legislación vigente.
3. Que la lesión haya sido inmediatamente reportada a **PRA y/o Patrocinador**.
4. Que **PRA** cuente con la colaboración de **MED-UCH** y del **Investigador Principal** para mitigar los daños y costos.
5. Que la selección de los **Sujetos** de investigación por parte del **Investigador Principal** cumpla absolutamente con todos los criterios de inclusión y no presente ningún criterio de exclusión tal como se establece en el **Protocolo**.

NOVENO: SEGUIMIENTO E INFORMES.

PRA, las autoridades sanitarias competentes tendrán la facultad de realizar, en forma directa, labores de seguimiento a las actividades desarrolladas en el cumplimiento del **Contrato**.

Además, **MED-UCH** deberá elaborar y entregar a **PRA**, informes o reportes respecto a los avances y resultados del **Estudio**. Así, deberá entregar un primer informe parcial (entre el 4° y 6° mes de iniciado el **Estudio**), y un informe final (entre el 10° y 12° mes de iniciado el **Estudio**), los cuales deberán señalar el estado de avance del **Estudio**, y toda la información relativa a éste.

DÉCIMO: CONFIDENCIALIDAD.

Las Partes acuerdan, en forma expresa e irrevocable, que toda la Información a la que acceda **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), como consecuencia directa o indirecta de la realización del **Estudio**, de cualquier clase que se trate, tendrá el carácter de confidencial.

Por consiguiente, **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), sólo podrá usar la Información para el cumplimiento del objeto de este **Contrato**, y no podrá valerse de ella en ninguna otra forma, entendiéndose que cualquier uso distinto que se haga de la Información será considerada como una violación grave, premeditada y dolosa a las obligaciones derivadas del presente **Contrato** y hará solidariamente responsable a **MED-UCH**, y a quien haya incumplido esta obligación, de los perjuicios y daños que se le causen a **PRA**, **Patrocinador**/o sus filiales. Se deja expresa constancia que esta obligación ha sido determinante para que ambas Partes concurren con su voluntad a la celebración del presente **Contrato**.

MED-UCH, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) se obligan a guardar bajo reserva y a no revelar a terceros, toda y cualquier Información que reciban, o a la que accedan en forma verbal, escrita o por cualquier otro medio, respecto a la realización del **Estudio**, o respecto al proyecto en virtud del cual se desarrolla, sin que sea necesario indicar el carácter confidencial ni reservado de la misma.

Para estos efectos, las Partes dejan constancia que sólo podrán tener acceso a la Información, las personas estrictamente necesarias para efectuar el **Estudio**. En todo caso, **MED-UCH** se obliga a tomar todas las medidas para que sus dependientes que tengan acceso a la información, guarden bajo estricta reserva, protejan y no revelen a terceros dicha Información, siendo responsabilidad de **MED-UCH** velar por el cumplimiento de esta obligación.

La obligación de confidencialidad que se contrae en virtud de la presente cláusula sólo cesará en los siguientes casos:

- (i) Cuando se trate de información de dominio público.
- (ii) Cuando la información de que se trate se haya hecho pública por parte de **PRA y/o Patrocinador**.
- (iii) Cuando **PRA y/o Patrocinador** autorice, en forma previa y por escrito, que la información de que se trate sea revelada o entregada a terceros sin obligación de confidencialidad.

- (iv) Cuando la información de que se trate haya llegado a conocimiento **MED-UCH** por una fuente distinta de **PRA y/o Patrocinador**, sus filiales, accionistas, dependientes o asesores, siempre que dicha información hubiere sido entregada por una fuente sin obligación de confidencialidad. Se entenderá que dichos terceros no están sujetos a obligación de confidencialidad cuando así se declare en forma expresa y por escrito, con indicación clara y determinada de la información libre de esa obligación.

Una vez finalizado el servicio objeto del presente **Contrato**, o una vez requerido por **PRA y/o Patrocinador MED-UCH** deberá restituir y/o destruir, a elección exclusiva de **PRA y/o Patrocinador**, toda la documentación que hubiere recibido o que hubiere generado con motivo del **Contrato**, o con la información a que haya accedido en cualquier forma, cualquier sea el medio o forma en que ella conste, ya sea impresa, en medios magnéticos, electrónicos, computacionales, etcétera, y cesará en su uso en cualquier forma, salvo aquella que deba permanecer por disposiciones sanitarias o reglamentarias en poder de **MED-UCH** (la que de todas formas seguirá teniendo el carácter de confidencial), o autorización expresa y por escrito por parte de **PRA y/o Patrocinador**

No obstante lo anterior, **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) quedarán obligados a mantener la reserva y confidencialidad a que se refiere la presente cláusula, por un término de a lo menos cinco años contado desde la terminación de los servicios contratados.

En el caso que **MED-UCH** fuere requerido por alguna autoridad gubernamental, administrativa y/o judicial, para revelar en todo o parte información recibida en virtud del cumplimiento de este **Contrato**, deberá dar aviso escrito inmediato de tal requerimiento a **PRA y/o Patrocinador**, y en forma previa a revelar dicha información quedará obligado a seguir las instrucciones de **PRA y/o Patrocinador**, de manera de permitir a éste adoptar las medidas necesarias para evitar o limitar los perjuicios que pudiere ocasionarle tal revelación. En todo caso, ante tal requerimiento, **MED-UCH** deberá revelar sólo aquella información que sea estrictamente necesaria para dar cumplimiento al requerimiento de la autoridad, ello previo consentimiento expreso de **PRA y/o Patrocinador**.

MED-UCH deberá informar a la autoridad respectiva, acerca del carácter confidencial de la información revelada, dejando expresa constancia que se encuentra impedida de revelarla por tratarse de información de propiedad del **Patrocinador**, y solicitando a la autoridad respectiva que la requiera directamente a ésta, y que adopte, en todo caso, las medidas que sean necesarias para preservar la confidencialidad de la Información.

UNDÉCIMO: DERECHOS DE PROPIEDAD.

La propiedad intelectual generada por las partes con anterioridad a este Contrato y/o aquella generada con independencia de este Contrato, y de la cual cada parte es titular, continuará perteneciendo a cada una de ellas sin que este Contrato afecte a tal titularidad, ni origine derecho alguno de licencia de uso, cesión, autorización o cualquiera otros tipos de derechos a favor de la parte que no es titular de la propiedad intelectual.

Las partes reconocen que el Servicio puede dar como resultado invenciones, siendo de propiedad de propiedad de Patrocinador. El Investigador Principal notificará de manera oportuna a **PRA y/o Patrocinador** y por escrito, sobre cualquier invención, las que proporcionarán la ayuda razonable para obtener patentes incluyendo la celebración de toda cesión de invención u otros documentos.

DUODÉCIMO: DERECHO A PUBLICACIÓN.

MED-UCH podrá, previa autorización expresa y por escrito de **PRA y/o Patrocinador**, publicar, presentar, utilizar los resultados derivados de la ejecución del **Estudio**, ello para su propia investigación educacional, o para fines distintos.

PRA y/o Patrocinador, para autorizar las publicaciones, presentaciones o usos de los resultados del **Estudio**, podrá modificar, enmendar u objetar éstos, con el objetivo de velar por sus intereses.

DÉCIMO TERCERO: PROHIBICIÓN DE CESIÓN.

MED-UCH no podrá ceder ni transferir el **Contrato** ni ninguno de los derechos y obligaciones que nacen de él a terceros, bajo ninguna forma o título, salvo que **PRA y/o Patrocinador** consienta en ello expresamente, y por escrito. Todo acto en contravención a esta cláusula será nulo.

DÉCIMO CUARTO: VIGENCIA DEL CONTRATO.

El presente **Contrato** comenzará a producir sus efectos desde la fecha de su suscripción y tendrá vigencia hasta la recepción conforme por parte de **PRA y/o Patrocinador** del informe final del **Estudio**, salvo la obligación de confidencialidad establecida en la cláusula Décima del presente **Contrato**, la cual tendrá la duración ahí señalada.

Sin embargo, **PRA y/o Patrocinador** podrá poner término anticipado a éste, con derecho a indemnización a favor de **PRA y/o Patrocinador**, por todos los daños y perjuicios sufridos por éste, y sin necesidad de resolución judicial o arbitral, cuando se presente alguna de las siguientes situaciones:

- a) Si **MED-UCH** deja de cumplir los requisitos administrativos legales necesarios e indispensables para prestar los servicios objeto de este **Contrato**.
- b) En caso que cualquiera del **Investigador Principal y/o MED-UCH** no cumplan con cualquiera de las obligaciones establecidas bajo este **Contrato**.
- c) Si por cualquier razón imputable a **MED-UCH** no pudiese continuar con la realización del **Estudio**.

Además, **PRA y/o Patrocinador** podrá, sin necesidad de invocar causa, suspender y/o cancelar total o parcialmente el **Estudio** en cualquier momento a su sola opción y rescindir el presente **Contrato**, con previo aviso fehaciente con no menos de 30 días corridos de anticipación, y sin derecho a indemnización en favor de **MED-UCH**. **MED-UCH** tendrá en este caso derecho a percibir un pago proporcional por los servicios prestados hasta ese momento. Dicha proporcionalidad se calculará en razón del tiempo trabajado, dividiendo la duración total del estudio, por el tiempo que efectivamente éste haya durado. En este caso, **MED-UCH** deberá entregar a **PRA y/o Patrocinador** los documentos, estudios y resultados obtenidos hasta el momento en que se ponga término efectivo al servicio, sin perjuicio de lo señalado en la cláusula Duodécima.

Por su parte, **MED-UCH** podrá finalizar su participación en el **Estudio**, en cualquier momento, si el **Investigador Principal** entiende que la continuación de éstos representa un riesgo inaceptable para los **Sujetos** participantes o si es contrario a la práctica médica aceptada, debiendo en todo caso justificar fehacientemente su decisión. En este caso también deberá a **PRA y/o Patrocinador** los documentos, estudios y resultados obtenidos hasta el momento en que se ponga término efectivo al servicio, sin perjuicio de lo señalado en la cláusula Duodécima. En este supuesto, **MED-UCH** tendrá derecho a percibir un pago proporcional por los servicios prestados hasta ese momento. Dicha proporcionalidad se calculará en razón del tiempo trabajado, dividiendo la duración total del estudio, por el tiempo que efectivamente éste haya durado.

DÉCIMO QUINTO: DOCUMENTOS QUE FORMAN PARTE DEL CONTRATO.

Los siguientes documentos se entienden formar parte del presente **Contrato**. En caso que exista alguna discordancia entre ellos, se ceñirá a lo establecido por el **Contrato**, y entre el resto, por el orden descendente, según el siguiente listado;

- Las disposiciones del Comité de Evaluación Etico-Científico competente.
- Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud.
- Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC).

DÉCIMO SÉPTIMO: RESOLUCIÓN DE CONFLICTOS.

Cualquier dificultad o controversia que se produzca entre los contratantes respecto de la aplicación, interpretación, duración, validez o ejecución de este **Contrato** o cualquier otro motivo, será resuelta en forma conjunta por el Decano de la Facultad y por los representantes legales del Laboratorio.

Lo anterior sin perjuicio de la competencia de los Tribunales Ordinarios de Justicia.

DÉCIMO OCTAVO: DOMICILIO.

Para todos los efectos que se deriven de este **Contrato**, las Partes fijan domicilio convencional en la comuna y ciudad de Santiago.

DÉCIMO NOVENO: EJEMPLARES.

El presente **Contrato** se suscribe en 2 ejemplares de igual tenor y fecha, quedando un ejemplar en poder de cada una de las Partes.



VIGÉSIMO: PERSONERÍAS.

La personería de don Manuel Kukuljan Padilla para representar a la Facultad de Medicina del Universidad de Chile, consta de su nombramiento como Decano en Decreto Universitario N° 2784 de 2014, en relación con los artículos 36 y 37 del Estatuto de la Universidad de Chile contenido en el D.F.L. N°153 de 1981, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado se contiene en DFL N°3 de 2006 publicado en el D.O. del 2 de octubre de 2007. La personería de doña Claudia Mora Reyes , para representar a **PRA.**, constan de escritura pública de fecha 06 de octubre de 2006 otorgada ante el Notario Público Titular de la Segunda Notaría de Santiago don Enrique Morgan Torres. Las citadas personerías no se insertan por ser conocidas de las partes.

ANEXO N°1 AL CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO ENTRE RPS CHILE LIMITADA Y UNIVERSIDAD DE CHILE.

PROTOCOLO CLÍNICO

PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Título del estudio:	ESTUDIO DE EXTENSIÓN LIBERTY: Estudio de extensión, internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo para evaluar relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos
Producto en investigación:	Relugolix
Número de protocolo:	MVT-601-3003
Indicación:	Tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos
Patrocinador:	Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG Aeschenvorstadt 4 CH-4010 Basel Suiza
Identificador normativo:	N.º Eudra CT 2017-003310-74 N.º IND 131161
Versión y fecha de entrada en vigencia:	Original En vigencia desde: 08-AGO-2017

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

La información que se presenta en este documento, especialmente los datos no publicados, es propiedad de Myovant Sciences GmbH o está bajo el control de esta empresa y se le brinda a usted en confianza como investigador, posible investigador o consultor, para que usted, su personal y una Junta de Revisión Institucional o Comité Independiente de Ética correspondientes la revisen. Solo usted debe utilizar la información en relación con estudios clínicos autorizados del medicamento en investigación que se describe en el protocolo. No debe divulgar ninguna porción de la información ante otras personas sin que medie una autorización escrita de parte de Myovant Sciences GmbH, excepto en la medida que sea necesario para obtener el consentimiento informado de las personas a quienes podría administrarse el medicamento.

PÁGINA DE FIRMAS DEL PATROCINADOR

ESTUDIO DE EXTENSIÓN LIBERTY: Estudio de extensión, internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo para evaluar relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos

Número de protocolo: MVT-601-3003

Myovant Sciences GmbH ha aprobado este protocolo. Las siguientes firmas documentan esta aprobación.

Bryan Selby, MS
Vicepresidente Senior de desarrollo de productos

Fecha

Dr. Leonid Katz
Vicepresidente de desarrollo clínico

Fecha

Juliet Li, PhD
Directora Senior de bioestadística

Fecha

Dr. Andria Langenberg, FACP
Director de seguridad de medicamentos
y farmacovigilancia

Fecha

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

- Confirmo mi aceptación de llevar a cabo el estudio en conformidad con el protocolo.
- Reconozco que soy responsable de la realización completa del estudio. Acepto llevar a cabo o supervisar personalmente el estudio descrito.
- Acepto garantizar que todos los asociados, colegas y empleados que colaboran en la realización del estudio comprenden sus obligaciones y cumplirán con el protocolo del estudio. Se han implementado mecanismos para asegurar que el personal del centro reciba la capacitación e información adecuadas durante el estudio.

Nombre del investigador principal
(en letra de imprenta)

Firma

Fecha

Centro

ÍNDICE

PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO..... 1

PÁGINA DE FIRMAS DEL PATROCINADOR 2

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR..... 3

ÍNDICE 4

LISTA DE TABLAS 7

LISTA DE FIGURAS 7

LISTA DE ABREVIATURAS 8

1. SINOPSIS DEL PROTOCOLO 9

 1.1. Cronograma de actividades 17

2. INTRODUCCIÓN 21

 2.1. Fibroides uterinos con sangrado menstrual abundante 21

 2.2. Relugolix 22

 2.2.1. Indicación..... 22

 2.2.2. Farmacología 23

3. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO 23

4. PLAN DE INVESTIGACIÓN 26

 4.1. Diseño general del estudio..... 26

 4.2. Discusión del diseño del estudio, incluida la dosis..... 28

 4.3. Selección de la población del estudio..... 30

 4.3.1. Criterios de inclusión 30

 4.3.2. Criterios de exclusión 31

 4.4. Método para asignar pacientes a los grupos de tratamiento y los números de ID de paciente.. 32

 4.5. Retiro de las pacientes del tratamiento 33

 4.6. Anticoncepción/métodos para evitar el embarazo 34

5. TRATAMIENTOS..... 35

 5.1. Tratamientos administrados..... 35

 5.2. Identidad del producto en investigación 35

 5.2.1. Características del producto 35

 5.3. Aleatorización y estratificación 36

 5.4. Instrucciones para la administración 36

 5.5. Reducción de la dosis/administración de la dosis..... 36

 5.6. Almacenamiento, empaquetado y etiquetado 36

 5.7. Enmascaramiento 37

5.8.	Rendición de cuentas del medicamento en estudio y cumplimiento del tratamiento	37
5.9.	Medicamentos previos y concomitantes y tratamientos no farmacológicos.....	37
5.9.1.	Medicamentos prohibidos.....	37
5.9.2.	Medicamentos permitidos.....	40
5.9.3.	Tratamientos no farmacológicos prohibidos.....	41
6.	EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	41
6.1.	Cronograma de observaciones y procedimientos	41
6.2.	Periodo de tratamiento abierto (Semana 24/inicial a la Semana 52).....	41
6.3.	Visita de finalización anticipada y de seguimiento	42
6.4.	Visitas no programadas	43
6.5.	Procedimientos del estudio.....	43
6.5.1.	Procedimientos relacionados con la eficacia	43
6.5.2.	Procedimientos relacionados con la seguridad	45
7.	CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD.....	48
7.1.	Definiciones de eventos adversos.....	48
7.1.1.	Evento adverso.....	48
7.1.2.	Evento adverso grave.....	49
7.2.	Informe de eventos adversos	50
7.2.1.	Periodo de informe de eventos adversos.....	51
7.3.	Atribución de una relación causal al medicamento en estudio	51
7.4.	Atribución de una calificación de intensidad a los eventos adversos.....	51
7.5.	Informe de eventos adversos de interés clínico	52
7.5.1.	Criterios para la interrupción temporal del medicamento en estudio en relación con anomalías en las pruebas hepáticas.....	52
7.5.2.	Criterios para la interrupción permanente del medicamento en estudio en relación con anomalías en las pruebas hepáticas.....	53
7.6.	Informe de eventos adversos graves	53
7.7.	Manejo de una sobredosis del medicamento en estudio	54
7.8.	Informe de embarazo	55
7.9.	Registro de signos vitales, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, electrocardiogramas y mediciones de densidad mineral ósea	55
7.10.	Evaluación de beneficio/riesgo.....	55
8.	GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS	58
8.1.	Procedimientos clínicos.....	58
8.2.	Monitoreo	58
9.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y ANÁLISIS DE DATOS.....	59

9.1.	Métodos de aleatorización.....	59
9.2.	Poblaciones de análisis.....	59
9.3.	Cálculo del tamaño de la muestra.....	60
9.4.	Análisis de eficacia.....	60
9.5.	Análisis de seguridad.....	61
9.6.	Análisis de farmacodinámica.....	63
9.7.	Análisis exploratorios.....	63
10.	RESPONSABILIDADES.....	63
10.1.	Responsabilidades del investigador.....	63
10.1.1.	Buenas Prácticas Clínicas.....	63
10.1.2.	Aprobación de la Junta de Revisión Institucional (JRI)/Comité Independiente de Ética (CIE) 64	64
10.1.3.	Consentimiento informado.....	64
10.1.4.	Confidencialidad.....	64
10.1.5.	Comité de conducción.....	65
10.1.6.	Archivos del estudio y retención de los registros.....	65
10.1.7.	Formulario de informe de caso electrónico (FICe).....	66
10.1.8.	Inventario del producto en investigación.....	66
10.1.9.	Inspecciones.....	67
10.1.10.	Cumplimiento del protocolo.....	67
10.2.	Responsabilidades del patrocinador.....	67
10.2.1.	Modificaciones al protocolo.....	67
10.2.2.	Informe del estudio.....	68
10.2.3.	Publicación de información en registros de ensayos clínicos disponibles públicamente.....	68
10.3.	Responsabilidades conjuntas del investigador/patrocinador.....	68
10.3.1.	Acceso al monitoreo de la información.....	68
10.3.2.	Acceso a la información para la auditoría o las inspecciones.....	68
10.3.3.	Interrupción del estudio.....	68
10.3.4.	Publicaciones.....	68
	REFERENCIAS.....	69
	APÉNDICES.....	72
Apéndice 1.	Cuestionario de impacto de la menorragia (MIQ).....	72
Apéndice 2.	Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos.....	73
Apéndice 3.	Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones.....	76

Apéndice 4.	Evaluación de pruebas hepáticas anormales.....	78
-------------	--	----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1-1	Cronograma de actividades del estudio MVT-601-3003.....	17
Tabla 5-1	Descripción de los medicamentos del estudio MVT-601-3003.....	35
Tabla 5-2	Medicamentos prohibidos.....	38
Tabla 6-1	Pruebas de laboratorio clínico.....	46
Tabla 7-1	Criterios para determinar el grado/intensidad de los términos de eventos adversos no especificados por los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer	52
Tabla 7-2	Evaluación de riesgos y estrategias de mitigación para el protocolo.....	56
Apéndice, Tabla 1	Monitoreo ^a de las pruebas hepáticas para detectar posible daño hepático inducido por medicamentos.....	78
Apéndice, Tabla 2	Investigaciones de las causas alternativas de las pruebas hepática anormales.....	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 4-1	Esquema del estudio MVT-601-3003	27
------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

Término	Explicación
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CFR	Código de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations)
IC	Intervalo de confianza
CTCAE	Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DXA	Absorciometría de rayos X de doble energía
ECG	Electrocardiograma
FICe	Formulario de informe de caso electrónico
EQ-5D-5L	Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones (European Quality of Life Five-Dimension Five-Level Scale)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (de los Estados Unidos)
FSH	Hormona foliculoestimulante
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
CIE	Comité institucional de ética
INR	Proporción normalizada internacional
JRI	Junta de revisión institucional
LH	Hormona luteinizante
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MIQ	Cuestionario sobre el impacto de la menorragia (Menorrhagia Impact Questionnaire)
PLD	Fosfolipidosis
QTc	Intervalo QT corregido
QTcF	Intervalo QT por la corrección de Fridericia
RBC	Hematíes
PAE	Plan de análisis estadístico
UFS-QoL	Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life)
LSN	Límite superior de la normalidad
EE. UU.	Estados Unidos
WBC	Leucocitos

1. SINOPSIS DEL PROTOCOLO

Título del estudio	ESTUDIO DE EXTENSIÓN LIBERTY: Estudio de extensión, internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo para evaluar relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos
Número de protocolo	MVT-601-3003
Ubicación	Multinacional, lo que incluye América del Norte y del Sur, Europa y Sudáfrica
Centros del estudio	Aproximadamente 240 centros
Fase del estudio	Fase 3
Población objetivo	Mujeres de entre 18 y 51 años diagnosticadas con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos
Cantidad planificada de pacientes	Aproximadamente 600
Objetivos del estudio	<p>En las mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos, los objetivos del estudio son los siguientes:</p> <p><u>Objetivo primario de eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia a largo plazo de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en el sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. <p><u>Objetivos secundarios de eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia a largo plazo de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alcance/mantenimiento de la amenorrea. ○ Hemoglobina. ○ Cambios en la gravedad de los síntomas y en la calidad de vida relacionada con los fibroides uterinos según la medición del Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos (UFS-QoL). ○ Impacto del sangrado menstrual abundante en las actividades sociales, recreativas y físicas, según la medición del Cuestionario de impacto de la menorragia (MIQ). ○ Volumen uterino. ○ Volumen del fibroide uterino.

	<p><u>Objetivos de seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la seguridad de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), lo que incluye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eventos adversos. ○ Cambios en la densidad mineral ósea. <p><u>Objetivo de farmacodinámica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos farmacodinámicos de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en el estradiol. <p><u>Objetivo exploratorio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el beneficio de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona sobre los resultados de calidad de vida informados por las pacientes (Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones [EQ-5D-5L]) por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002).
<p>Diseño del estudio</p> <p>El estudio de EXTENSIÓN LIBERTY es un estudio internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo que inscribirá a pacientes elegibles que hayan completado su participación en uno de los estudios originales de fase 3, aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). Todas las pacientes recibirán 40 mg de relugolix oral, una vez al día, administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol de 1,0 mg y acetato de noretindrona de 0,5 mg por hasta 28 semanas. Se inscribirá a aproximadamente 600 mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. Los objetivos del estudio son evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo por hasta 52 semanas de tratamiento (incluido el tratamiento durante el estudio original) con relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol/acetato de noretindrona. Las pacientes elegibles deberán haber completado la participación en uno de los estudios originales y tendrán que haber dado su consentimiento para participar en este estudio de extensión. Para este estudio de extensión, los procedimientos de Selección y de Inicio se llevarán a cabo en la misma visita (que se denomina "visita de la Semana 24/inicial" en este estudio), que coincide con la visita de la Semana 24 del estudio original, y que se definirá como la fecha de finalización del último procedimiento de la Semana 24 en el estudio original. La visita de la Semana 24/inicial incluirá el registro de los signos vitales, un examen físico, evaluaciones de laboratorio, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, una densitometría ósea, evaluaciones de resultados informados por la paciente, una ecografía transvaginal y una biopsia de endometrio (si fuera necesaria). Cuando se hayan completado los procedimientos de la Semana 24 del estudio original, el investigador evaluará la idoneidad de la paciente para la participación en el estudio de extensión abierto. La idoneidad se determinará de acuerdo con los datos disponibles en la visita de la Semana 24/inicial. No se realizará ningún procedimiento del estudio MVT-601-3003 hasta que se firme el formulario de consentimiento para este estudio de extensión.</p>	

Las pacientes habrán recibido la última dosis del medicamento en estudio del estudio original el día anterior a la visita de la Semana 24/inicial y recibirán la primera dosis del medicamento en estudio para este estudio de extensión en la clínica, después de que se determine que están aptas para este estudio de extensión y luego de que hayan brindado su consentimiento informado para la participación. La administración de la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003 definirá la inscripción en este estudio. Los participantes del estudio tomarán entonces el tratamiento del estudio sin enmascaramiento (40 mg de relugolix administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona) por vía oral, una vez al día, durante 28 semanas.

En las visitas de la Semana 36 y de la Semana 52/finalización anticipada, se le realizará a cada paciente una evaluación de la densidad mineral ósea por medio de una absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). Se completarán cuestionarios de calidad de vida de acuerdo con el Cronograma de actividades (Sección 1.1).

Durante el estudio, la seguridad se evaluará mediante: monitoreo de los eventos adversos, registros de signos vitales y peso, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, electrocardiograma de 12 derivaciones, densidad mineral ósea mediante DXA y ecografía transvaginal.

Las pacientes con una pérdida de densidad mineral ósea > 3 % en la columna lumbar (L1-L4) o en la cadera completa en la visita de la Semana 52/finalización anticipada, respecto de la medición inicial del estudio original, se someterán a otra densitometría ósea a los 6 (\pm 1) meses.

El estado de recuperación de la menstruación se documentará en la visita de Seguimiento. Después de la visita de Seguimiento, nos comunicaremos nuevamente por teléfono a los 3 (+ 0,5) meses con las pacientes cuya menstruación no se haya reanudado a partir de la visita de Seguimiento y que no tengan una explicación para la falta de reanudación (p. ej., procedimiento médico o medicamentos), a fin de determinar si se ha reanudado la menstruación y se les consultará sobre los factores que pudieran afectar el reinicio de los ciclos.

Si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de relugolix después de completar la visita de la Semana 52, entonces es posible que se dejen sin efecto la visita de Seguimiento y los procedimientos de seguimiento que deban realizarse según este protocolo, incluso la densitometría ósea a los 6 (\pm 1) meses y el estado de recuperación de la menstruación.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión: Una mujer será elegible para inscribirse en este estudio únicamente si se aplican y se han cumplido todos los siguientes criterios de inclusión al momento de la visita de la Semana 24/inicial:

1. Ha completado 24 semanas de tratamiento con el medicamento en estudio y la participación en los estudios MVT-601-3001 o MVT-601-3002.
2. Ha firmado y fechado voluntariamente el formulario de consentimiento informado antes del inicio de cualquier procedimiento de selección o específico del estudio para MVT-601-3003.
Nota: Los procedimientos que se lleven a cabo como parte del estudio original y que también sirvan como procedimientos iniciales para este estudio podrán realizarse bajo los términos del consentimiento informado del estudio original.
3. No se espera que se someta a un procedimiento de cirugía o ablación ginecológica de los fibroides uterinos dentro del periodo del estudio, incluido el periodo de Seguimiento de seguridad.
4. Tiene un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina en la visita de la Semana 24/inicial.

5. Acepta continuar utilizando métodos anticonceptivos no hormonales aceptables según se describe en la Sección 4.6 en forma constante durante el periodo de tratamiento abierto y por al menos 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Sin embargo, la paciente no está obligada a utilizar los métodos anticonceptivos no hormonales especificados si:
- Tiene una pareja sexual que ha estado vasectomizado durante al menos 6 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial.
 - Se le ha realizado una oclusión bilateral de las trompas (que incluye los métodos de ligadura y bloqueo como Essure™) al menos 4 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial (las pacientes con Essure deben tener una confirmación previa de la oclusión de las trompas mediante una histerosalpingografía) y no deben observarse evidencias de síndrome posterior a Essure.
 - Tiene un dispositivo intrauterino no hormonal (p. ej., Paragard®) colocado en el útero.
 - No está activa sexualmente con hombres; las relaciones sexuales periódicas con hombres requieren del uso de anticonceptivos no hormonales, como se detalla más arriba.
 - Practica la abstinencia total de las relaciones sexuales, como método de vida preferido; la abstinencia periódica no es aceptable.

Criterios de exclusión: Para que una paciente pueda participar en este estudio no debe cumplirse ninguno de los siguientes criterios:

- Se ha sometido a una miomectomía, ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía o cualquier otro procedimiento quirúrgico para los fibroides, embolización de la arteria uterina, ecografía enfocada guiada por resonancia magnética para los fibroides o ablación del endometrio para el sangrado uterino anormal en cualquier momento durante el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002).
- Tiene un peso que supera el límite de peso del equipo de DXA o tiene una afección que impide una medición adecuada de DXA en la columna lumbar o fémur proximal (p. ej., reemplazo bilateral de cadera, implantes vertebrales en la columna lumbar).
- Tiene una puntuación $Z < -2,0$ o tiene una disminución $\geq 7\%$ en la densidad mineral ósea respecto del Inicio del estudio original en la columna lumbar, cadera completa o cuello femoral de acuerdo con la evaluación DXA de densidad mineral ósea de la Semana 24 del estudio original.
- Se prevé que utilizará alguno de los medicamentos prohibidos, según se detalla en la Sección 5.9.1.
- Tiene alguna contraindicación para el tratamiento con dosis bajas de estradiol y acetato de noretindrona, lo que incluye:
 - Cáncer de mama confirmado, sospechado o antecedentes de la enfermedad.
 - Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospechada.
 - Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar activa, o antecedentes de estas afecciones antes de la visita de la Semana 24/inicial.
 - Antecedentes de una enfermedad tromboembólica arterial o enfermedad activa, incluido el accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.
 - Reacción anafiláctica o angioedema confirmados, o hipersensibilidad al estradiol o al acetato de noretindrona.
 - Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o de antitrombina, u otro trastorno trombofílico confirmado, incluido el factor V de Leiden.
 - Migraña con aura.
 - Antecedentes de porfiria.

<p>6. Tiene una enfermedad hepática activa por cualquier causa.</p> <p>7. Tiene una enfermedad autoinmunitaria sistémica (p. ej., lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, polimiositis, esclerosis sistémica, psoriasis, artritis psoriásica, síndromes vasculíticos, etc.). Se permitirán las pacientes con psoriasis que no requiere o que no se anticipará que requiera tratamiento sistémico.</p> <p>8. Ha tenido alguna de las siguientes anomalías de laboratorio clínico en la visita de la Semana 20 del estudio original o en cualquier visita posterior de alguno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002):</p> <p>a. Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN); o</p> <p>b. Bilirrubina (bilirrubina total) > 1,5 veces el LSN (o > 2,0 veces el LSN si es secundaria al síndrome de Gilbert o a un patrón que coincide con el síndrome de Gilbert).</p> <p>9. Está embarazada o en periodo de lactancia, o planea quedar embarazada durante el periodo del estudio o en el plazo de 1 mes después de la última dosis del medicamento en estudio, o tiene planeado donar óvulos durante el periodo del estudio o en el plazo de 2 meses después de la última dosis del medicamento en estudio.</p> <p>10. Tiene una disminución en la puntuación de agudeza visual inicial según se define a continuación (a menos que se pudiera explicar por un error refractivo o que esté aprobado por el Patrocinador):</p> <p>a. 90 o menos y 5 o más puntos por debajo en la visita de la Semana 24/inicial respecto de la visita Inicial del estudio original, O</p> <p>b. la puntuación de agudeza visual inicial ha disminuido en 10 puntos o más en la visita de la Semana 24/inicial respecto de la visita Inicial del estudio original.</p> <p>Nota: Si corresponde, la puntuación de agudeza visual debe haberse obtenido con lentes de corrección.</p> <p>11. La participación en este estudio podría no ser adecuada debido a afecciones que podrían interferir con la interpretación de los resultados del estudio o impedir que la paciente cumpla con los requisitos del estudio, según lo determine el investigador, el subinvestigador o el monitor médico.</p> <p>12. Cumplía con un criterio de retiro en el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002).</p>	
Dosis y vía de administración	<p><u>Producto de prueba (todas las pacientes)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Comprimido de 40 mg de relugolix administrado por vía oral, una vez al día, conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona. El tratamiento suplementario hormonal de baja dosis estará sobreencapsulado. El tratamiento del estudio se administrará en ayunas.
Duración del tratamiento	<p>La paciente se autoadministrará el tratamiento del estudio durante 28 semanas (periodo de tratamiento abierto).</p>
Criterios de evaluación	<p>Se llevarán a cabo evaluaciones descriptivas de eficacia y seguridad a largo plazo entre el Inicio del estudio original y el final del estudio de extensión (Semana 52) para los siguientes grupos de tratamiento del estudio original:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo A del estudio original: Aleatorizado para recibir 40 mg de relugolix, por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas, administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona en el estudio original; Grupo B del estudio original: Aleatorizado para recibir 40 mg de relugolix, por vía oral, una vez al día durante 12 semanas seguido de 12 semanas de 40 mg de relugolix una vez al día, administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de

	<p>noretindrona en el estudio original;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo C del estudio original: Aleatorizado para recibir placebo en el estudio original. <p>El Inicio del estudio original se utilizará como punto de referencia para el estudio de extensión para todos los criterios de valoración relacionados con el cambio respecto del inicio. El sangrado menstrual durante el periodo de selección del estudio original determinará el valor inicial de la paciente, tanto para el estudio original como para el estudio de extensión.</p> <p><u>Criterio de valoración primario de eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el Inicio del estudio original hasta los últimos 35 días de tratamiento, según se determine por medio del método de hematina alcalina. <p><u>Criterios de valoración secundarios de eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta alcanzar un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el volumen de sangrado menstrual al Inicio del estudio original, según se determine por medio del método de hematina alcalina. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el sangrado menstrual. • Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen la amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento. • Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan un aumento de ≥ 1 g/dl respecto del Inicio del estudio original a la Semana 52. • Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan una hemoglobina normal a la Semana 52. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la hemoglobina. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la gravedad de los síntomas de acuerdo con la Escala de fibroides uterinos. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la subescala de calidad de vida relacionada con la salud de la Escala de fibroides uterinos y puntuación total. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades físicas. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades sociales y recreativas. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen uterino. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen del fibroide uterino. <p><u>Criterios de valoración de seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de eventos adversos. • Cambio porcentual respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4), el cuello femoral y la cadera completa, según se evalúe mediante DXA.
--	---

1.1. Cronograma de actividades

Tabla 1-1 Cronograma de actividades del estudio MVT-601-3003

PERIODO	TRATAMIENTO ABIERTO										SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD
	Semana 24/inicial (Semana 24 de estudio original, inicio del estudio de extensión)	Semana 28	Semana 32	Semana 36	Semana 40	Semana 44	Semana 48	Semana 52 ^z (o finalización anticipada del medicamento en estudio)	No programada ^a	Seguimiento ^y (~30 días después de la última dosis del medicamento en estudio)	
Ventana de visita (días)	Día del estudio original 169 - 10 a + 20	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 10	-	- 3 a + 18	
Consentimiento informado	X ^b										
Revisión de los criterios de elegibilidad	X										
Medicamentos concomitantes ^f	X ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Signos vitales (PA, FC, temperatura)	X ^e	X	X	X	X				X ^f	X	
Peso	X ^e			X				X	X ^f		
Examen físico completo	X ^e							X			
Agudeza visual ^g	X ^e										
Examen físico dirigido a signos y síntomas ^h		X	X	X	X	X	X		X ^f	X	
ECG de 12 derivaciones ⁱ	X ^e							X	X ^f		
Pruebas de laboratorio clínico ^j	X ^{e, k}	X	X	X	X	X	X	X ^k	X ^{f, k}	X	
Muestra para farmacodinámica ^l	X ^{e, k}							X ^k			
Análisis de orina	X ^e							X	X ^f		
Prueba de embarazo (en orina)	X ^e	X	X	X	X	X	X	X	X ^f	X	
Ecografía transvaginal ^m	X ^e							X ⁿ	X ^f		

PERIODO	TRATAMIENTO ABIERTO										SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD	
	Semana 24/inicial (Semana 24 de estudio original, inicio del estudio de extensión)	Semana 28	Semana 32	Semana 36	Semana 40	Semana 44	Semana 48	Semana 52 ² (o finalización anticipada del medicamento en estudio)	No programada ^a	Seguimiento ⁷ (~30 días después de la última dosis del medicamento en estudio)		
NOMBRE DE LA VISITA (La programación depende de los estudios MVT-601-3001/-3002)												
Ventana de visita (días)	Día del estudio original 169 - 10 a + 20	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 10	-	- 3 a + 18		
Densitometría ósea ^o	X ^e			X				X ^{n,p}	X ^f			
Biopsia endometrial	X ^{e,q}								X ^f			
Entrega del tratamiento del estudio	X	X	X	X	X	X	X		X ^f			
Entrega de productos femeninos	X	X	X	X	X	X	X		X ^f			
Obtención de productos femeninos y muestra de sangre venosa ^r	X ^e	X	X	X	X	X	X	X	X ^f			
Cumplimiento con el tratamiento		X	X	X	X	X	X	X	X ^f			
Toma de la dosis del medicamento en estudio en la clínica ^s	X ⁱ							X	X ^f			
Autoadministración diaria del medicamento en estudio ^s								X				
MIQ ^u	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X ^f	X		
Cuestionario UFS-QoL ^u	X ^e			X				X	X ^f			
Cuestionario EQ-5D-5L ^u	X ^e							X	X ^f			
Recopilación de eventos adversos ^y	X ^w	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Estado de recuperación de la menstruación										X ^s		

Abreviaturas: PA: presión arterial; ECG: electrocardiograma; EQ-5D-5L: Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones; FC: frecuencia cardiaca; MIQ: Cuestionario de impacto de la menstruación; UFS-QoL: Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibromas uterinos

- a. Pueden realizarse visitas no programadas a discreción del investigador cuando sean necesarias. El motivo de la visita se registrará en los documentos de origen.
- b. Se puede firmar hasta 30 días antes de la visita de la Semana 24/inicial o durante la visita de la Semana 24/inicial. La inscripción en el estudio MVT-601-3003 se define por la administración de la primera dosis del medicamento del estudio MVT-601-3003.
- c. Registre todos los medicamentos y suplementos recetados y de venta sin receta que se tomaron desde la visita de la Semana 24/inicial hasta el periodo de Seguimiento de seguridad. Los medicamentos concomitantes con una fecha de inicio previa a la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003 deberían informarse como medicamentos concomitantes en el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). Si la medicación concomitante está en curso al momento de la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003, consulte el Manual de referencia del estudio para obtener instrucciones para el registro del estado de seguimiento.
- d. Los medicamentos concomitantes se registran tanto para el estudio original como para MVT-601-3003 en la visita de la Semana 24/inicial. (Consulte la nota al pie c para obtener más detalles).
- e. Este es un procedimiento de la Semana 24 del estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002) que funciona como el procedimiento de la Semana 24/inicial del estudio MVT-601-3003 y está cubierto por el consentimiento informado del estudio original.
- f. El procedimiento indicado puede realizarse en la visita No programada sobre la base del propósito de la visita (p. ej., seguimiento de un evento adverso o prueba de laboratorio anormal).
- g. Consulte los protocolos de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002) para obtener instrucciones sobre las pruebas de agudeza visual.
- h. El examen puede incluir un examen ginecológico, si se indicara de acuerdo con los signos y síntomas.
- i. Los ECG de 12 derivaciones se presentarán para lectura central.
- j. Las pruebas de laboratorio clínico en cada visita incluirán química clínica y un recuento celular sanguíneo completo. En la visita de la Semana 24/inicial y de la Semana 52, las pruebas adicionales incluyen: glucosa en ayunas (de al menos 8 horas), perfil lipídico y hemoglobina A1c.
- k. Las muestras deben obtenerse en ayunas (de al menos 8 horas). Se permite el consumo de agua durante el periodo de ayunas.
- l. Muestras para farmacodinámica: Para las muestras de la Semana 24/inicial, consulte el protocolo original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). En la Semana 52/finalización anticipada, obtenga muestras para el análisis de concentraciones de estradiol únicamente. En los días en los que se obtienen las muestras para farmacodinámica, administre el tratamiento del estudio después de que se complete la obtención de estas muestras.
- m. La ecografía transvaginal, con o sin ecografía transabdominal y con o sin contraste salino o de gel, se realiza para determinar los volúmenes uterinos y de los miomas y para excluir cualquier otra patología uterina o pélvica. Para evitar las variaciones entre observadores y entre dispositivos, en la medida de lo posible, se asignará a cada paciente un único operador quien realizará cada una de las ecografías con el mismo dispositivo. Nota: Se requiere una ecografía transvaginal. Una vez que se realiza la ecografía transvaginal, también puede realizarse una ecografía transabdominal si no se pueden obtener imágenes adecuadas del útero en la ecografía transvaginal, por ejemplo, debido al tamaño aumentado. Los resultados deben enviarse a un lector central.
- n. Este procedimiento no se requiere en la visita de Finalización anticipada en pacientes cuya última dosis del medicamento en estudio se tomó durante la Semana 32 o antes. Sin embargo, el procedimiento podría realizarse si contribuirá a la evaluación de un evento adverso en curso.
- o. La densitometría ósea (L1-L4, cadera completa, cuello femoral) se enviará para lectura central.
- p. Las pacientes con una pérdida de densidad mineral ósea > 3 % en la visita de la Semana 52/finalización anticipada respecto de la medición inicial del estudio original se someterán a una densitometría ósea de seguimiento a los 6 (\pm 1) meses y se les contactará para consultarles sobre los medicamentos y condiciones (p. ej., embarazo) que podrían afectar la densidad mineral ósea hasta el momento de la densitometría ósea de seguimiento. La densitometría ósea de seguimiento se enviará para lectura central.
- q. Se realizarán biopsias endometriales según las instrucciones del estudio original. Consulte el Manual de laboratorio para obtener pautas sobre la manipulación y envío de la muestra de biopsia al laboratorio central para análisis. Se habrá realizado una biopsia de endometrio en la visita de la Semana 24 del estudio original para todas las pacientes que hayan participado en el estudio MVT-601-3001 (consulte el protocolo del estudio MVT-601-3001 para obtener detalles) y en algunas pacientes que participaron en el estudio MVT-601-3002 (consulte el protocolo del estudio MVT-601-3002 para obtener detalles).

-
- r. Cada vez que se recolecten los productos femeninos, se debe obtener una muestra de sangre venosa (para análisis de hemoglobina) que se enviará al laboratorio central que lleva a cabo la evaluación de hematina alcalina. El centro debe documentar las fechas de inicio e interrupción de la menstruación de las pacientes correspondientes a los productos femeninos obtenidos.
 - s. Las pacientes tomarán la primera dosis del medicamento en estudio para este estudio una vez al día, a partir de la visita de la Semana 24/inicial (tomada en la visita). La primera dosis del medicamento en estudio para este estudio de extensión no debe tomarse hasta que se hayan completado todos los procedimientos de la Semana 24 del estudio original (como pruebas de laboratorio). La última dosis del medicamento en estudio se tomará en la clínica durante la visita de la Semana 52/finalización anticipada.
 - t. La prueba de embarazo debe tener un resultado negativo antes de que se administre la dosis del medicamento en estudio.
 - u. La paciente ingresará su respuesta en un dispositivo de tableta electrónica en el centro.
 - v. Obtenga los eventos adversos desde el momento en que se administre la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003. Los eventos adversos con un inicio previo a la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003 deberían informarse como eventos adversos del estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). Si los eventos que se originan en el estudio original continúan al momento de la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003, consulte el Manual de referencia del estudio para obtener instrucciones para el registro del estado de seguimiento. Se obtienen los eventos adversos tanto para el estudio original como para el estudio MVT-601-3003 en la visita de la Semana 24/inicial (consulte la nota al pie v para obtener más detalles).
 - x. Después de la visita de Seguimiento, nos comunicaremos nuevamente por teléfono a los 3 (+ 0,5) meses con las pacientes cuya menstruación no se haya reanudado a partir de la visita de Seguimiento y que no tengan una explicación para la falta de reanudación (p. ej., procedimiento médico o medicamentos), a fin de determinar si se ha reanudado la menstruación y se les consultará sobre los factores que pudieran afectar el reinicio de los ciclos.
 - y. La visita de Seguimiento podría dejarse sin efecto si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de relugolix al completar la visita de la Semana 52.
 - z. La visita de la semana 52 debería realizarse en el primer año de aniversario o con posterioridad y con respecto del Día 1 del estudio original.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Fibroides uterinos con sangrado menstrual abundante

Los leiomiomas uterinos (que a menudo se denominan fibroides o miomas) son, con frecuencia, tumores benignos dependientes de estrógenos que crecen en la pared muscular del útero y se presentan aproximadamente en el 25 % de las mujeres en edad reproductiva. Si bien la mayoría de los fibroides uterinos son asintomáticos, aproximadamente el 25 % de las mujeres que tienen fibroides presentan síntomas que requieren tratamiento. El síntoma más problemático para las mujeres con fibroides uterinos es el sangrado menstrual abundante, con periodos menstruales de mayor duración y volumen. En mujeres con fibroides uterinos, los periodos menstruales pueden durar hasta 10 a 14 días en lugar de los 5 a 7 días habituales y el sangrado menstrual puede ser de hasta 300 a 500 ml, mientras que un volumen mayor a 80 ml durante un ciclo dado se considera anormal. El sangrado mensual abundante que se asocia a los fibroides uterinos posiblemente sea consecuencia del aumento del área de superficie de la cavidad uterina, la mala contracción uterina debido al mioma y una mayor circulación, congestión o alteración de la hemostasia debido a la hipertrofia del endometrio cercano al mioma [Hapangama, 2016]. El sangrado menstrual abundante persistente puede provocar anemia por deficiencia de hierro con la fatiga y pérdida de energía asociadas. El sangrado menstrual abundante es uno de los principales motivos del deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud que se evalúa en pacientes con fibroides uterinos y es una causa principal de histerectomía electiva. Otros signos incluyen diversos síntomas, como dolor o presión en el abdomen y la pelvis debido a los miomas grandes, dolor de la parte baja de la espalda, micciones frecuentes u obstrucción del tracto urinario, estreñimiento y pérdida de embarazo.

La incidencia de fibroides uterinos aumenta a medida que las mujeres envejecen, y los factores de riesgo incluyen paridad nula, obesidad, antecedentes familiares, raza negra e hipertensión. Los fibroides generalmente surgen durante los años reproductivos, tienden a aumentar de tamaño durante el embarazo y retroceden después de la menopausia, ya que el crecimiento de estos tumores depende de los estrógenos y la progesterona. La ecografía transvaginal es generalmente el método más frecuente para diagnosticar estos tumores benignos y la resonancia magnética nuclear, la histerosonografía y la histeroscopia se utilizan para evaluar su tamaño y ubicación. El tipo de tratamiento que se recomienda para los fibroides uterinos generalmente depende de su tamaño, ubicación, la edad de la paciente, planes reproductivos y antecedentes obstétricos. Hay pocas opciones médicas disponibles para las mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos y aproximadamente el 60 % de las mujeres que recibió tratamiento médico en un estudio se sometió a un procedimiento quirúrgico dentro de los 2 años [Marjoribanks, 2006], lo que sugiere que muchas mujeres reciben un tratamiento inadecuado con los tratamientos médicos que están disponibles actualmente.

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como el acetato de leuprolida (también conocido como leuprorelina) son eficaces para bajar los niveles de estrógeno y progesterona, disminuir el sangrado menstrual y reducir el tamaño de los fibroides, sin embargo, no se pueden utilizar por más de 6 meses debido a la pérdida de densidad mineral ósea que acarrea el estado hipoestrogénico resultante. Los agonistas de la GnRH, que se administran por medio de una inyección en intervalos de 1 a 3 meses, primero estimulan la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH) las cuales, a su vez, aumentan los niveles de estradiol y progesterona y reagudizan los síntomas

clínicos. El aumento inicial en los niveles de hormonas está seguido de una disminución gradual en los niveles en un periodo de 4 semanas a medida que la pituitaria se desensibiliza de la estimulación crónica del agonista de GnRH y los niveles de LH y FSH bajan. Se utilizan otros tratamientos médicos pero tienen una eficacia clínica limitada, como el ácido tranexámico, los inhibidores de la aromatasas, antiinflamatorios no esteroideos y danazol.

Actualmente, el pilar de tratamiento para las mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos es la cirugía. Con frecuencia se llevan a cabo varios procedimientos quirúrgicos como la miomectomía por diferentes técnicas, la ablación del endometrio, la embolización de la arteria endometrial uterina y la cirugía por ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética. Cada uno de estos procedimientos conlleva complicaciones. Por ejemplo, la miomectomía abdominal provoca complicaciones que requieren una histerectomía en hasta el 3 al 4 % de los casos, junto con el desarrollo frecuente de adherencias intraquirúrgicas [Gliklich, 2011]. Además, es frecuente la recurrencia posterior a la miomectomía y al menos el 25 % de las mujeres requieren tratamiento adicional [Stewart, 2015; Marret, 2012; ACOG Practice Bulletin No. 96, 2008]. La histerectomía es el procedimiento definitivo y, cada año, se realizan más de 200.000 histerectomías en los Estados Unidos para los fibroides uterinos [Farquhar, 2002; Wu, 2007]. Se ha informado la presentación de complicaciones mayores en hasta el 25 % de las mujeres que se someten a una histerectomía, como infección, sangrado intenso y lesiones a la uretra, los intestinos o la vejiga. Un estudio demostró que entre las mujeres con seguro de Medicaid que se sometieron a una histerectomía abdominal, había un 10 % de riesgo de transfusiones y hasta un 28 % de riesgo de complicaciones médicas o quirúrgicas que incluyen grandes pérdidas de sangre, infección de la herida y episodios febriles [Gliklich, 2011].

En los Estados Unidos, aproximadamente 3 millones de mujeres sufren de fibroides uterinos sintomáticos que se tratan inadecuadamente con tratamiento médico, y los costos de atención médica relacionada a los fibroides uterinos superan los \$34 mil millones de dólares [Stewart, 2015; Cardozo, 2012; Gliklich, 2011]. Hay una enorme necesidad de un medicamento que pueda disminuir los síntomas de los fibroides uterinos y que se pueda administrar con seguridad para que las mujeres tengan una opción a los procedimientos quirúrgicos como miomectomía e histerectomía.

2.2. Relugolix

Los resúmenes de la toxicología preclínica y la experiencia previa en humanos con relugolix, incluidos los resultados de los estudios de fase 1 y 2 en mujeres con fibroides uterinos o endometriosis y en hombres con cáncer de próstata, se presentan en el Manual del investigador actual de relugolix, junto con una discusión completa del perfil de seguridad del medicamento.

2.2.1. Indicación

Relugolix, administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona se está desarrollando como un medicamento de uso diario, por vía oral, para el tratamiento del sangrado menstrual abundante asociado con los fibroides uterinos. La dosis propuesta de relugolix es 40 mg administrada por vía oral, una vez al día, y las dosis propuestas de estradiol y acetato de noretindrona son 1 mg y 0,5 mg una vez al día, respectivamente.

2.2.2. Farmacología

Relugolix es un potente antagonista de los receptores de GnRH altamente selectivo, de alta afinidad, de molécula pequeña, oralmente activo, con una estructura novedosa. Takeda Pharmaceutical Company Limited descubrió y estudió inicialmente relugolix, antes de que se brindara la licencia para los derechos de desarrollo fuera de Japón y ciertos países del este asiático a Myovant Sciences GmbH.

Relugolix antagoniza los receptores de GnRH humana presentes en las células secretoras de gonadotropina de la pituitaria anterior al inhibir competitivamente la unión del ligando activo, GnRH, a los receptores de GnRH. En ausencia de la secreción estimulada por GnRH por parte de la pituitaria anterior, los niveles de LH y FSH bajan rápidamente, seguidos de una disminución en el curso de algunos días de los niveles de estradiol y progesterona. Relugolix actúa como un potente antagonista altamente selectivo para los receptores de GnRH humana. La afinidad de relugolix para el receptor de GnRH humana in vitro fue aproximadamente 50 veces más alta que la de GnRH en presencia de proteína (40 % de suero bovino fetal). La inserción transgénica en ratones que expresaban el receptor de GnRH humana tratados con relugolix demostró reducciones importantes en el peso de los órganos reproductivos, tanto en machos como en hembras, lo que sugiere que relugolix puede inhibir los niveles de estrógeno y testosterona en sangre, respectivamente. Relugolix administrado por vía oral suprimió el eje hipotalámico-pituitario en monos cynomolgus castrados en dosis de 1 mg/kg y superiores.

3. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

Los objetivos de este estudio de extensión son evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo por hasta 52 semanas de tratamiento (incluidas las 24 semanas de tratamiento durante el estudio original) de relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona.

Se realizarán evaluaciones descriptivas de la eficacia y seguridad entre el Inicio del estudio original y el final del estudio de extensión (Semana 52) en la población del estudio de extensión, definida como las pacientes que se inscribieron en el estudio MVT-601-3003 (es decir, que recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio en el estudio de extensión), para los siguientes grupos de tratamiento del estudio original:

- Grupo A del estudio original: Aleatorizado para recibir 40 mg de relugolix, por vía oral, una vez al día, durante 24 semanas, administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona en el estudio original;
- Grupo B del estudio original: Aleatorizado para recibir 40 mg de relugolix, por vía oral, una vez al día durante 12 semanas seguido de 12 semanas de 40 mg de relugolix una vez al día, administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona en el estudio original;
- Grupo C del estudio original: Aleatorizado para recibir placebo en el estudio original.

El Inicio del estudio original se utilizará como punto de referencia para el estudio de extensión para todos los criterios de valoración relacionados con el cambio respecto del inicio. El sangrado menstrual durante el periodo de selección del estudio original determinará el valor inicial de la paciente, tanto para el estudio original como para el estudio de extensión.

Objetivos	Criterios de valoración
<u>Primario de eficacia</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia a largo plazo de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en el sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el Inicio del estudio original hasta los últimos 35 días de tratamiento, según se determine por medio del método de hematina alcalina.
<u>Secundarios de eficacia</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia a largo plazo de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alcance/mantenimiento de la amenorrea. ○ Hemoglobina. ○ Cambios en la gravedad de los síntomas y en la calidad de vida relacionada con los fibroides uterinos según la medición del Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los Síntomas de los fibroides uterinos (UFS-QoL). ○ Impacto del sangrado menstrual abundante en las actividades sociales, recreativas y físicas, según la medición del Cuestionario de impacto de la menorragia (MIQ). ○ Volumen uterino. ○ Volumen del fibroide uterino. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta alcanzar un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el volumen de sangrado menstrual al Inicio del estudio original, según se determine por medio del método de hematina alcalina. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el sangrado menstrual. • Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen la amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento. • Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan un aumento de ≥ 1 g/dl respecto del Inicio del estudio original a la Semana 52. • Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan una hemoglobina normal a la Semana 52. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la hemoglobina. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la gravedad de los síntomas de acuerdo con la Escala de fibroides uterinos. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la subescala de calidad de vida relacionada con la salud de la Escala de fibroides uterinos y puntuación total. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades físicas. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades sociales y recreativas. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen uterino. • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen del fibroide uterino.

Objetivos	Criterios de valoración
<u>Seguridad</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la seguridad de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), lo que incluye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eventos adversos. ○ Cambios en la densidad mineral ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de eventos adversos. • Cambio porcentual respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4), el cuello femoral y la cadera completa, según se evalúe mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).
<u>Farmacodinámica</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos farmacodinámicos de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), en el estradiol. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en las concentraciones de estradiol sérico previas a la dosis.
<u>Exploratorio</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el beneficio de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona sobre los resultados de calidad de vida informados por las pacientes (Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones [EQ-5D-5L]) por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la escala EQ-5D-5L.

4. PLAN DE INVESTIGACIÓN

4.1. Diseño general del estudio

El estudio de EXTENSIÓN LIBERTY (MVT-601-3003) es un estudio internacional, de fase 3, abierto, en un solo grupo, de eficacia y seguridad a largo plazo que inscribirá a pacientes elegibles que hayan completado su participación en uno de los estudios originales de fase 3, aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). Todas las pacientes recibirán 40 mg de relugolix oral, una vez al día, administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol de 1,0 mg y acetato de noretindrona de 0,5 mg por hasta 28 semanas. Se inscribirá a aproximadamente 600 mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. Los objetivos del estudio son evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo por hasta 52 semanas de tratamiento (incluido el tratamiento durante el estudio original) con relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol/acetato de noretindrona. Las pacientes elegibles deberán haber completado la participación en uno de los estudios originales y tendrán que haber dado su consentimiento para participar en este estudio de extensión. Para este estudio de extensión, los procedimientos de selección y de inicio se llevarán a cabo en la misma visita (que se denomina "visita de la Semana 24/inicial" en este estudio), que coincide con la visita de la Semana 24 del estudio original, y que se definirá como la fecha de finalización de los procedimientos de la Semana 24 en el estudio original. La visita de la Semana 24/inicial incluirá el registro de los signos vitales, un examen físico, evaluaciones de laboratorio, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, una densitometría ósea, evaluaciones de resultados informados por la paciente, una ecografía transvaginal y una biopsia de endometrio (si fuera necesaria). Cuando se hayan completado los procedimientos de la Semana 24 del estudio original, el investigador evaluará la idoneidad de la paciente para la participación en el estudio de extensión abierto. La idoneidad se determinará de acuerdo con los datos disponibles en la visita de la Semana 24/inicial. No se realizará ningún procedimiento del estudio MVT-601-3003 hasta que se firme el formulario de consentimiento para este estudio de extensión.

Las pacientes habrán recibido la última dosis del medicamento en estudio del estudio original el día anterior a la visita de la Semana 24/inicial y recibirán la primera dosis del medicamento en estudio para este estudio de extensión en la clínica, después de que se determine que están aptas para este estudio de extensión y luego de que hayan brindado su consentimiento informado para la participación. La administración de la primera dosis del medicamento en estudio para MVT-601-3003 definirá la inscripción en este estudio. Los participantes del estudio tomarán entonces el tratamiento del estudio sin enmascaramiento (40 mg de relugolix administrado conjuntamente con 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona) por vía oral, una vez al día, durante 28 semanas.

En las visitas de la Semana 36 y de la Semana 52/finalización anticipada, se realizará a cada paciente una evaluación de la densidad mineral ósea por medio de una DXA. Se completarán cuestionarios de calidad de vida de acuerdo con el Cronograma de actividades (Sección 1.1).

Durante el estudio, la seguridad se evaluará mediante: monitoreo de los eventos adversos, registros de signos vitales y peso, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, electrocardiograma de 12 derivaciones, densidad mineral ósea mediante DXA y ecografía transvaginal.

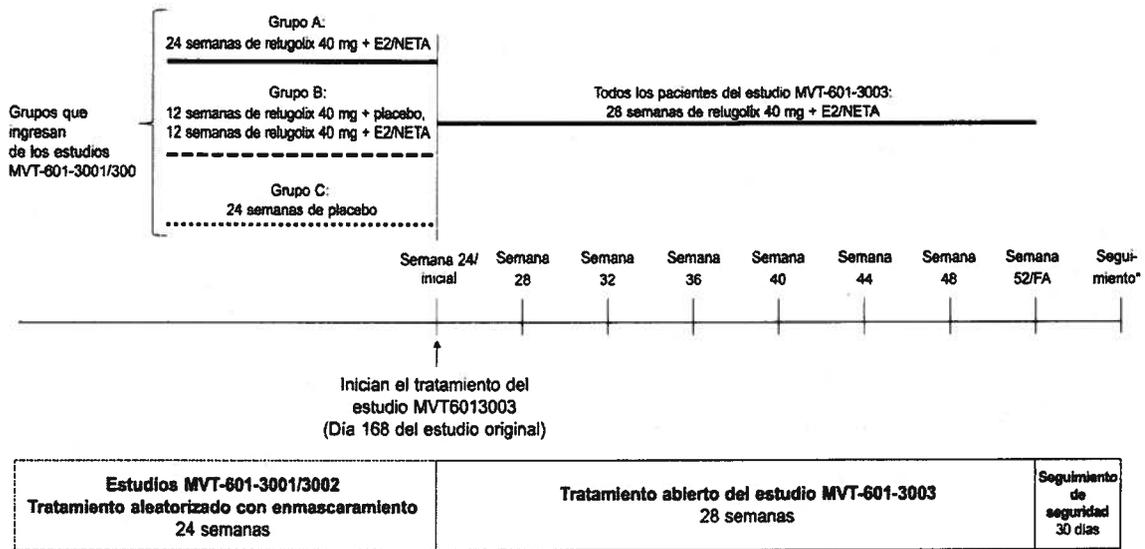
Las pacientes con una pérdida de densidad mineral ósea > 3 % en la columna lumbar (L1-L4) o en la cadera completa en la visita de la Semana 52/finalización anticipada, respecto de la medición inicial del estudio original, se someterán a otra densitometría ósea a los 6 (± 1) meses.

El estado de recuperación de la menstruación se documentará en la visita de Seguimiento. Después de la visita de Seguimiento, nos comunicaremos nuevamente por teléfono a los 3 (+ 0,5) meses con las pacientes cuya menstruación no se haya reanudado a partir de la visita de Seguimiento y que no tengan una explicación para la falta de reanudación (p. ej., procedimiento médico o medicamentos), a fin de determinar si se ha reanudado la menstruación y se les consultará sobre los factores que pudieran afectar el reinicio de los ciclos.

Si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de relugolix después de completar la visita de la Semana 52, entonces es posible que se dejen sin efecto la visita de Seguimiento y los procedimientos de seguimiento que deban realizarse según este protocolo, incluso la densitometría ósea a los 6 (± 1) meses y el estado de recuperación de la menstruación.

Un esquema del diseño general del estudio se presenta en la Figura 4-1.

Figura 4-1 Esquema del estudio MVT-601-3003



E2/NETA = estradiol 1,0 mg/acetato de norelindrona 0,5 mg

FA = Finalización anticipada

*La visita de Seguimiento de seguridad está programada ~30 días después de la última dosis del fármaco en estudio.

4.2. Discusión del diseño del estudio, incluida la dosis

El estudio de EXTENSIÓN LIBERTY (MVT-601-3003) es una ampliación de dos estudios duplicados de fase 3, de 24 semanas (MVT-601-3001 y MVT-601-3002) diseñados para establecer la eficacia y la seguridad de 40 mg de relugolix una vez al día en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. Este estudio de extensión de 28 semanas brinda información adicional sobre eficacia y seguridad por hasta 52 semanas para demostrar los beneficios y la seguridad de relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol (1 mg) y acetato de noretindrona (0,5 mg). El objetivo primario del estudio es evaluar la eficacia a largo plazo de 40 mg de relugolix una vez al día, administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol/acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en la reducción del sangrado menstrual abundante, el síntoma más frecuente y molesto de los fibroides uterinos. El estudio también evaluará la seguridad de 40 mg de relugolix una vez al día administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona por hasta 52 semanas en pacientes que han completado previamente un periodo de tratamiento de 24 semanas en uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002), incluidos los eventos adversos y el cambio en la densidad mineral ósea.

La dosis de relugolix para la evaluación de fase 3 es 40 mg una vez al día. Los datos de un estudio de fase 2 realizado en mujeres con endometriosis demostraron que 40 mg de relugolix una vez al día (N = 101) suprimió los niveles de estradiol a menos de 20 pg/ml en la mayoría de las mujeres, y los resultados fueron similares en aquellos grupos de mujeres tratadas con una inyección subcutánea de 3,75 mg de leuprolida. Las mujeres de los grupos de 40 mg de relugolix y de leuprolida tuvieron reducciones similares en el dolor pélvico, el criterio de valoración primario del estudio. Finalmente, un estudio de fase 2 de dosis de 10, 20 o 40 mg de relugolix una vez al día administradas a mujeres con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos demostró que la dosis de 40 mg brindó la mayor reducción en el sangrado menstrual y, de acuerdo con los datos de eficacia, fue la dosis óptima para avanzar al desarrollo de la fase 3.

Sin embargo, los datos de densidad mineral ósea que se obtuvieron en las evaluaciones mediante DXA en ambos estudios de fase 2 en mujeres premenopáusicas con endometriosis o fibroides uterinos demostraron que 40 mg de relugolix una vez al día provocó un grado de pérdida de densidad mineral ósea que solo es aceptable para dosis de corto plazo. A fin de mitigar esta consecuencia adversa conocida de la supresión de estrógenos, relugolix se administrará conjuntamente con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona en este estudio clínico de fase 3. Esta terapia hormonal de baja dosis actualmente está aprobada para uso prolongado para evitar la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas. Si bien las dosis de 20 mg y 10 mg de relugolix una vez al día provocaron menor pérdida de densidad mineral ósea, no brindaron un alivio adecuado al sangrado menstrual abundante en un porcentaje lo suficientemente alto de mujeres como para avanzar a la fase 3 de desarrollo clínico y, sobre la base de los datos de DXA del estudio de fase 2, no se espera que eviten la pérdida de densidad mineral ósea en una mayoría significativa de mujeres en las 52 semanas de tratamiento.

La administración conjunta de tratamiento suplementario hormonal para relugolix apunta a restaurar las concentraciones de estradiol a un rango que alivie el impacto adverso del estado hipoestrogénico sobre la densidad mineral ósea durante las 52 semanas de tratamiento, así como los síntomas vasomotores como los sofocos, sin un efecto sustancial sobre la disminución beneficiosa del sangrado menstrual abundante. Es bien conocido que el hueso es exquisitamente sensible a los estrógenos y las bajas dosis de estrógeno son suficientes para evitar la pérdida de densidad mineral ósea en un estado hipoestrogénico [Barbieri, 1992]. La combinación de estradiol con una progestina

se utiliza con frecuencia para el tratamiento suplementario hormonal a largo plazo a fin de reducir el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede presentarse con el tratamiento estrogénico sin oposición [Activella US Prescribing Information, 2013]. En los últimos 20 años se ha evaluado una serie de tratamientos hormonales suplementarios en combinación con agonistas y antagonistas de la GnRH [Archer, 2015; Chwalisz, 2012; Franke, 2000; Hornstein, 1998; Morris, 2008; Simpson, 2015; Wu, 2014; Zupi, 2004], y se ha utilizado una combinación de estradiol y acetato de noretindrona como tratamiento suplementario en estudios clínicos previos con leuprolida (un agonista de la GnRH) y, más recientemente, el antagonista de GnRH elagolix, y en todos los casos redujo la pérdida de densidad mineral ósea y la incidencia de los sofocos sin un impacto significativo en la disminución del sangrado menstrual [Archer, 2015; Lee, 2016; Franke, 2000]. La combinación de estradiol/acetato de noretindrona propuesta para evaluación en este estudio de fase 3 está aprobada actualmente en los Estados Unidos como una terapia hormonal sustitutiva a largo plazo para evitar la pérdida ósea y aliviar los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas [Activella US Prescribing Information, 2013].

Un estudio de 6 semanas en mujeres premenopáusicas sanas donde se administraron 40 mg de relugolix por vía oral, una vez al día, o 40 mg de relugolix una vez al día en combinación con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona demostró que esta dosis de tratamiento suplementario mantiene el estradiol sérico en un rango de 25 a 50 pg/ml, un rango que históricamente ha demostrado reducir la pérdida de densidad mineral ósea [Barbieri, 1992]. Las concentraciones séricas de N- y C-telopéptido también se mantuvieron en niveles cercanos al inicio con el agregado del tratamiento suplementario, lo que sugiere una absorción ósea reducida, en comparación con el grupo que recibió relugolix por sí solo. La tasa de sofocos también se redujo considerablemente con el agregado del tratamiento suplementario. El metabolito estrogénico del acetato de noretindrona, el etinilestradiol, estuvo por debajo del límite de cuantificación en casi todas las muestras de farmacocinética obtenidas y, por lo tanto, no se evaluará en este estudio de fase 3. Estos datos confirman que las dosis bajas de estradiol/acetato de noretindrona (como el comprimido combinado de 0,5 mg/0,1 mg [Activella US Prescribing Information, 2013]) no brindarían concentraciones de estradiol sérico suficientes para proteger contra la pérdida de densidad mineral ósea provocada por el estado hipoestrogénico inducido por la administración una vez al día de 40 mg de relugolix.

Las dosis de estradiol y acetato de noretindrona utilizadas en este estudio (1,0 mg y 0,5 mg, respectivamente) se utilizaron en los estudios originales (MVT-601-3001 y MVT-601-3002) y representan menos de un quinto de los efectos estrogénicos de una píldora anticonceptiva oral que contenga 30 µg de etinilestradiol. Por lo tanto, este tratamiento hormonal suplementario de baja dosis se agrega exclusivamente para mejorar la seguridad del tratamiento con relugolix y se espera que tenga un efecto perjudicial nulo o marginal sobre la eficacia, mientras que mitiga los efectos secundarios de relugolix sobre la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

En resumen, relugolix en una dosis de 40 mg una vez al día provocó una marcada disminución del sangrado menstrual abundante asociado con los fibroides uterinos en la mayoría de las mujeres que participaron en un enorme estudio de fase 2 muy bien diseñado. Sin embargo, la administración del medicamento se asoció a un grado de pérdida de densidad mineral ósea que era inaceptable para un tratamiento a largo plazo. Este estudio de extensión de fase 3 evaluará la eficacia y seguridad a largo plazo de 40 mg de relugolix administrado conjuntamente con una baja dosis de estradiol y acetato de noretindrona para disminuir el sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos y para evitar la pérdida de densidad mineral ósea y mejorar algunos de los otros efectos secundarios de un estado hipoestrogénico, como los sofocos.

Este estudio de extensión abierto permitirá una descripción de los datos de eficacia y seguridad a largo plazo durante 28 semanas más de tratamiento, para brindar aproximadamente 1 año de datos de eficacia y seguridad para las mujeres que fueron aleatorizadas originalmente para recibir relugolix en estudios (MVT-601-3001 y MVT-601-3002). Este diseño del estudio permitirá que las pacientes elegibles con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos, que fueron aleatorizadas para recibir placebo en el estudio original, reciban relugolix administrado conjuntamente con tratamiento hormonal suplementario en baja dosis durante el periodo de extensión.

4.3. Selección de la población del estudio

La población del estudio incluirá aproximadamente 600 mujeres que han completado uno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002) hasta este estudio de extensión y que cumplen con todos los criterios para este estudio. Las pacientes inscritas en los estudios originales estaban premenopáusicas con sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos (≥ 80 ml por ciclo durante 2 ciclos o ≥ 160 ml durante 1 ciclo, según se mida con el método de hematina alcalina durante el periodo de selección).

No se permiten desviaciones de los criterios de inclusión y exclusión porque podrían poner en peligro la integridad científica del estudio, la aceptabilidad normativa o la seguridad de la paciente. Por lo tanto, es esencial el cumplimiento de los criterios tal como están especificados en el protocolo. Cualquier consulta respecto de la elegibilidad de las pacientes y los criterios de ingreso debería abordarse con el monitor médico.

4.3.1. Criterios de inclusión

Una mujer será elegible para inscribirse en este estudio únicamente si se aplican y se han cumplido todos los siguientes criterios de inclusión al momento de la visita de la Semana 24/inicial, a menos que se especifique lo contrario:

1. Ha completado 24 semanas de tratamiento con el medicamento en estudio y la participación en los estudios MVT-601-3001 o MVT-601-3002.
2. Ha firmado y fechado voluntariamente el formulario de consentimiento informado antes del inicio de cualquier procedimiento de selección o específico del estudio para MVT-601-3003.
Nota: Los procedimientos que se lleven a cabo como parte del estudio original y que también sirvan como procedimientos iniciales para este estudio podrán realizarse bajo los términos del consentimiento informado del estudio original.
3. No se espera que se someta a un procedimiento de cirugía o ablación ginecológica de los fibroides uterinos dentro del periodo del estudio, incluido el periodo de Seguimiento de seguridad.
4. Tiene un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina en la visita de la Semana 24/inicial.
5. Acepta continuar utilizando métodos anticonceptivos no hormonales aceptables según se describe en la Sección 4.6 en forma constante durante el periodo de tratamiento abierto y por al menos 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Sin embargo, la paciente no está obligada a utilizar los métodos anticonceptivos no hormonales especificados si:
 - a. Tiene una pareja sexual que ha estado vasectomizado durante al menos 6 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial.

- b. Se le ha realizado una oclusión bilateral de las trompas (que incluye los métodos de ligadura y bloqueo como Essure™) al menos 4 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial (las pacientes con Essure deben tener una confirmación previa de la oclusión de las trompas mediante una histerosalpingografía) y no deben observarse evidencias de síndrome posterior a Essure.
- c. Tiene un dispositivo intrauterino no hormonal (p. ej., Paragard®) colocado en el útero.
- d. No está activa sexualmente con hombres; las relaciones sexuales periódicas con hombres requieren del uso de anticonceptivos no hormonales, como se detalla más arriba.
- e. Practica la abstinencia total de las relaciones sexuales, como método de vida preferido; la abstinencia periódica no es aceptable.

4.3.2. Criterios de exclusión

1. Se ha sometido a una miomectomía, ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía o cualquier otro procedimiento quirúrgico para los fibroides, embolización de la arteria uterina, ecografía enfocada guiada por resonancia magnética para los fibroides o ablación del endometrio para el sangrado uterino anormal en cualquier momento durante el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002).
2. Tiene un peso que supera el límite de peso del equipo de DXA o tiene una afección que evita una medición adecuada de DXA en la columna lumbar o fémur proximal (p. ej., reemplazo bilateral de cadera, implantes vertebrales en la columna lumbar).
3. Tiene una puntuación $Z < -2,0$ o tiene una disminución $\geq 7\%$ en la densidad mineral ósea respecto del Inicio del estudio original en la columna lumbar, cadera completa o cuello femoral de acuerdo con la evaluación DXA de densidad mineral ósea de la Semana 24 del estudio original.
4. Se prevé que utilizará alguno de los medicamentos prohibidos, según se detalla en la Sección 5.9.1.
5. Tiene alguna contraindicación para el tratamiento con dosis bajas de estradiol y acetato de noretindrona, lo que incluye:
 - a. Cáncer de mama confirmado, sospechado o antecedentes de la enfermedad.
 - b. Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospechada.
 - c. Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar activa, o antecedentes de estas afecciones antes de la visita de la Semana 24/inicial.
 - d. Antecedentes de una enfermedad tromboembólica arterial o enfermedad activa, incluido el accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.
 - e. Reacción anafiláctica o angioedema confirmados, o hipersensibilidad al estradiol o al acetato de noretindrona.
 - f. Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o de antitrombina, u otro trastorno trombofílico confirmado, incluido el factor V de Leiden.
 - g. Migraña con aura.
 - h. Antecedentes de porfiria.
6. Tiene una enfermedad hepática activa por cualquier causa.

7. Tiene una enfermedad autoinmunitaria sistémica (p. ej., lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, polimiositis, esclerosis sistémica, psoriasis, artritis psoriásica, síndromes vasculíticos, etc.). Se permitirán las pacientes con psoriasis que no requiere o que no se anticipará que requiera tratamiento sistémico.
8. Ha tenido alguna de las siguientes anomalías de laboratorio clínico en la visita de la Semana 20 del estudio original o en cualquier visita posterior de alguno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002):
 - a. Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN); o
 - b. Bilirrubina (bilirrubina total) > 1,5 veces el LSN (o > 2,0 veces el LSN si es secundaria al síndrome de Gilbert o a un patrón que coincide con el síndrome de Gilbert).
9. Está embarazada o en periodo de lactancia, o planea quedar embarazada durante el periodo del estudio o en el plazo de 1 mes después de la última dosis del medicamento en estudio, o tiene planeado donar óvulos durante el periodo del estudio o en el plazo de 2 meses después de la última dosis del medicamento en estudio.
10. Tiene una disminución en la puntuación de agudeza visual inicial según se define a continuación (a menos que se pudiera explicar por un error refractivo o que esté aprobado por el Patrocinador):
 - a. 90 o menos y 5 o más puntos por debajo en la visita de la Semana 24/inicial respecto de la visita Inicial del estudio original, O
 - b. la puntuación de agudeza visual inicial ha disminuido en 10 puntos o más en la visita de la Semana 24/inicial respecto de la visita Inicial del estudio original.

Nota: Si corresponde, la puntuación de agudeza visual debe haberse obtenido con lentes de corrección.
11. La participación en este estudio podría no ser adecuada debido a afecciones que podrían interferir con la interpretación de los resultados del estudio o impedir que la paciente cumpla con los requisitos del estudio, según lo determine el investigador, el subinvestigador o el monitor médico.
12. Cumplía con un criterio de retiro en el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002).

4.4. Método para asignar pacientes a los grupos de tratamiento y los números de ID de paciente

Las pacientes elegibles que firmen el consentimiento se identificarán con el mismo número de identificación de paciente que se les haya asignado durante el estudio original. Este estudio de extensión es un estudio en un único grupo y, por lo tanto, todas las pacientes elegibles son asignadas al mismo grupo de tratamiento con 40 mg de relugolix administrado conjuntamente con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona (consulte la Sección 5.1 para obtener detalles del tratamiento).

4.5. Retiro de las pacientes del tratamiento

El estudio se define como finalizado cuando se completa la visita de la Semana 52. Las pacientes pueden retirar su consentimiento para participar en el estudio y suspender el tratamiento en cualquier momento y por cualquier motivo. Los investigadores o el monitor médico pueden retirar a las pacientes del tratamiento contemplado por este protocolo por razones de seguridad y/o por la falta de cumplimiento, según se analiza más abajo. Las pacientes que sean retiradas del tratamiento por cualquier motivo se someterán a las evaluaciones de la visita de Finalización anticipada (consulte la visita de la Semana 52 en el Cronograma de actividades, Sección 1.1) y tendrán una visita de Seguimiento para evaluar la seguridad aproximadamente 30 días después del final del tratamiento del estudio (es decir, después de la última dosis del medicamento en estudio de la paciente).

Los siguientes eventos de seguridad y/o cumplimiento provocarán el retiro de las pacientes del tratamiento, ya sea en forma permanente o hasta que se identifique y resuelva la etiología del problema:

- Cualquier evento adverso que sea intolerable para la paciente y que no pueda mejorar con el uso de una intervención médica adecuada o que, en opinión del investigador o monitor médico, pudiera poner en riesgo indebido al paciente si continúa la administración de la dosis.
- Si, después de la inscripción, se descubre que una paciente no cumplía con los criterios de ingreso del protocolo y que la participación continua podría presentar un riesgo inaceptable para su salud.
- Si se presentan las siguientes anomalías en las pruebas hepáticas se debe interrumpir la administración del medicamento en estudio inmediatamente con el seguimiento clínico adecuado (incluso la repetición de las pruebas de laboratorio, hasta que el perfil de laboratorio de la paciente haya vuelto al estado normal/inicial):
 - ALT o AST > 8 veces el LSN; o
 - ALT o AST > 5 veces el LSN que persiste por más de 2 semanas, o
 - ALT o AST > 3 veces el LSN junto con una elevación de la bilirrubina total > 2 veces el LSN o la proporción normalizada internacional (INR) > 1,5; o
 - ALT o AST > 3 veces el LSN con apariencia de fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho o dolor a la palpación, fiebre, erupción y/o eosinofilia (> 5 %);
- Prolongación del intervalo QT por la corrección de Fridericia (QTcF) de más de 500 ms leído por un cardiólogo;
- Evidencia de hiperplasia o carcinoma endometrial en una biopsia de endometrio;
- Si la paciente tiene una pérdida $\geq 7\%$ en la densidad mineral ósea en la columna lumbar, cadera completa o cuello femoral, respecto del Inicio del estudio original.
- Si la paciente, en opinión del investigador o el monitor médico, no cumple groseramente con los requisitos del protocolo. Esto podría incluir un cumplimiento < 75 % con el medicamento en estudio durante al menos 2 meses, la falta de devolución de productos femeninos a pesar de tener sangrado menstrual por > 2 ciclos consecutivos o la ausencia a múltiples visitas del estudio;
- Si la paciente queda embarazada en algún momento después de brindar un formulario de consentimiento informado, debe ser retirada inmediatamente (consulte la Sección 7.8 para obtener información sobre cómo informar un embarazo).

Si una paciente no asistiera a la clínica para una visita requerida del estudio dentro de la ventana definida por el protocolo, el centro debería intentar ponerse en contacto con la paciente y reprogramar la visita omitida tan pronto como sea posible. El centro también debería asesorar a la paciente sobre la importancia de cumplir con el cronograma de visitas asignado y determinar si la paciente puede y/o debería seguir en el estudio considerando la falta de cumplimiento previa. En los casos en los que la paciente no vuelva a la visita programada o no sea posible ponerse en contacto con ella para reprogramar la visita omitida, el centro debería tomar todas las medidas para recuperar el contacto con la paciente. El centro debería intentar al menos tres llamadas telefónicas documentadas y, de ser necesario, enviar una carta certificada a la dirección postal más reciente conocida de la paciente para que esta pueda ser retirada adecuadamente del estudio con el motivo principal "Pérdida para el seguimiento".

4.6. Anticoncepción/métodos para evitar el embarazo

En este estudio están excluidos los medicamentos y los dispositivos que contengan hormonas para la anticoncepción, y las pacientes deben aceptar utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante el estudio, a menos que se apliquen las siguientes condiciones:

- Tiene una pareja sexual que ha estado vasectomizado durante al menos 6 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial.
- Se le ha realizado una oclusión bilateral de las trompas (que incluye los métodos de ligadura y bloqueo como Essure™) al menos 4 meses antes de la visita de la Semana 24/inicial (las pacientes con Essure deben tener una confirmación previa de la oclusión de las trompas mediante una histerosalpingografía) y no deben observarse evidencias de síndrome posterior a Essure.
- Tiene un dispositivo intrauterino no hormonal (p. ej., Paragard®) colocado en el útero.
- No está activa sexualmente con hombres; las relaciones sexuales periódicas con hombres requieren del uso de anticonceptivos no hormonales, como se detalla a continuación.
- Practica la abstinencia total de las relaciones sexuales, como método de vida preferido; la abstinencia periódica no es aceptable.

Los únicos métodos aceptables de anticoncepción para aquellas mujeres a quienes no se apliquen los métodos antes descritos son:

- Condón (condón femenino o masculino) con o sin espermicida (en crema, aerosol, espuma, gel, supositorio o película de polímero).
- Diafragma con espermicida (se puede, o no, usar condón).
- Capuchón cervical con espermicida (se puede, o no, usar condón).
- O esponja vaginal impregnada con espermicida utilizada con un condón.

Se les brindará a las pacientes información sobre métodos anticonceptivos aceptables como parte del proceso de consentimiento informado y, al firmar el consentimiento, las pacientes firmarán el formulario de consentimiento para confirmar que comprenden los requisitos de evitar el embarazo durante el estudio. Las pacientes no podrán donar óvulos durante el curso del estudio y por 2 meses después de la última dosis del medicamento en estudio.

Las pacientes podrán comenzar a utilizar anticonceptivos hormonales 4 semanas después de la última dosis del medicamento en estudio, siempre que su ciclo menstrual haya retornado.

Las pruebas de embarazo en orina se realizarán a intervalos mensuales durante el estudio (incluso justo antes de recibir la primera dosis del medicamento en estudio) y, como parte del estudio, las pacientes recibirán asesoramiento continuo respecto de las formas de evitar un embarazo. Las pacientes que quedan embarazadas durante el estudio serán retiradas del estudio y se les realizará seguimiento para conocer el resultado del embarazo (consulte la Sección 7.8).

5. TRATAMIENTOS

5.1. Tratamientos administrados

En este estudio de extensión, todas las pacientes recibirán el siguiente tratamiento abierto, por vía oral:

- 28 semanas de comprimidos de 40 mg de relugolix además de una cápsula que contiene un comprimido de 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona.

Se indicará a cada paciente que tome un comprimido y una cápsula al día.

Tabla 5-1 Descripción de los medicamentos del estudio MVT-601-3003

Nombre del producto en investigación	Relugolix	Estradiol/acetato de noretindrona
Descripción de la formulación	Comprimido redondo, recubierto, de color rosado	Comprimido blanco, redondo, recubierto, con material de relleno dentro de una cápsula de color naranja Suecia
Forma farmacéutica	Comprimido	Cápsula
Concentración de la dosis unitaria	40 mg	Estradiol 1,0 mg/acetato de noretindrona 0,5 mg
Vía de administración/duración	Oral, una vez al día/ 28 semanas	Oral, una vez al día/ 28 semanas

5.2. Identidad del producto en investigación

Relugolix tiene el nombre químico 1-(4-{1-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridazina-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [2,3-*d*]pirimidina-6-yl}fenil)-3-metoxiurea.

Estradiol (1,0 mg) y acetato de noretindrona (0,5 mg) es un producto combinado de dosis fija.

5.2.1. Características del producto

Relugolix no tiene centros quirales. El compuesto es de leve a parcialmente soluble en soluciones acídicas, pero es esencialmente insoluble en un pH neutro (pH 7) y superior. Es parcialmente soluble en solventes orgánicos polares. El compuesto se presenta como un comprimido de liberación inmediata, de color rosado, que utiliza excipientes comunes.

El comprimido combinado de dosis fija de 1,0 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretindrona está encapsulado dentro de una cápsula de gelatina con suficiente material de relleno común.

5.3. Aleatorización y estratificación

Este estudio de extensión es un estudio abierto, en un único grupo y, por lo tanto, las pacientes no son asignadas aleatoriamente ni estratificadas cuando se inscriben en este estudio.

5.4. Instrucciones para la administración

Todas las pacientes del estudio tomarán, una vez al día, el tratamiento del estudio que consta de un comprimido y una cápsula.

El tratamiento del estudio debería tomarse en ayunas (salvo agua, té o café), por la mañana, al menos 1 hora antes del desayuno. Si por cualquier motivo se omite la dosis de la mañana, el tratamiento del estudio se tomará más tarde en el día, en condiciones de ayunas, al menos 1 hora antes o 2 horas después de consumir una comida. El tratamiento del estudio se debería tomar siempre a la misma hora de la mañana, cada día, en la medida de lo posible.

En los días de la visita a la clínica de la Semana 24/inicial y de la Semana 52, se administrará el medicamento en estudio en la clínica en vez de en el hogar (consulte el Cronograma de actividades en la Sección 1.1).

5.5. Reducción de la dosis/administración de la dosis

No se permiten reducciones de la dosis del medicamento en estudio relacionadas con la toxicidad. En las pacientes que sufran una toxicidad de grado 3 o superior que no pueda mejorarse con el uso de una intervención médica adecuada se deberá interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad mejore a una gravedad de grado 2 o menor. Se podrá suspender el medicamento en estudio por un periodo de hasta 2 semanas para la evaluación y el tratamiento de un evento adverso. Posteriormente, las pacientes podrán reiniciar el tratamiento con el medicamento en estudio, con la aprobación escrita del patrocinador (o la persona a quien este designe).

5.6. Almacenamiento, empaquetado y etiquetado

El medicamento en estudio debería almacenarse en una ubicación segura, apropiada, de acceso limitado dentro de un rango de temperatura de 20 °C a 25 °C con fluctuaciones permitidas de entre 15 °C y 30 °C hasta que se utilice o devuelva al patrocinador (o la persona a quien este designe). El medicamento en estudio debería almacenarse protegido de la luz. Cada día laboral, se debe llevar un registro diario de temperatura del área de almacenamiento del medicamento. El medicamento en estudio debe almacenarse en las condiciones que se especifiquen en la etiqueta y debe mantenerse en el contenedor original hasta el despacho. Solo las pacientes inscritas en el estudio pueden recibir el medicamento en estudio y únicamente el personal autorizado del centro puede proveer o administrar el medicamento en estudio. El Manual de referencia del estudio contiene más indicaciones e información sobre la disposición final del medicamento en estudio no utilizado. El investigador es responsable de la transparencia, la reconciliación y el mantenimiento de registros sobre el medicamento en estudio, incluso los registros de recibo, reconciliación y disposición final, y de su almacenamiento seguro.

El medicamento en estudio se etiquetará con el número de protocolo del estudio, el número de lote/bache, la fecha de vencimiento, los contenidos, las instrucciones de uso, las instrucciones de almacenamiento, la declaración del estudio clínico y cualquier otra información de etiquetado requerida por las entidades normativas en las ubicaciones donde se lleve a cabo el estudio y detallará que Myovant Sciences GmbH es el patrocinador del estudio. Se indicará a las pacientes que almacenen el medicamento en estudio a temperatura ambiente fuera del alcance de los niños.

Todas las etiquetas para relugolix y la combinación de estradiol/acetato de noretindrona que se distribuirán cumplirán con todos los requisitos correspondientes de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) y del Anexo 13 de las Buenas Prácticas de Fabricación: Fabricación de productos medicinales en investigación (julio de 2010) y/u otras normativas locales, según corresponda.

Los 40 mg de relugolix se proveerán al centro del estudio en tarjetas tipo blíster empacadas conjuntamente con la dosis de estradiol/acetato de noretindrona.

5.7. Enmascaramiento

Este estudio de extensión abierto no requiere enmascaramiento.

5.8. Rendición de cuentas del medicamento en estudio y cumplimiento del tratamiento

Las pacientes deben llevar todos los medicamentos en estudio utilizados y no utilizados a cada visita del estudio. Se llevarán a cabo procedimientos de rendición de cuentas del medicamento en estudio y se registrarán los resultados. Si una paciente persistentemente no cumple con el tratamiento del estudio (es decir, no toma el 80 % o más de las dosis programadas después de la última visita o los valores de cumplimiento están por encima del 120 %) puede ser apropiado retirar a la paciente del estudio. Se debe volver a indicar a las pacientes sobre los requisitos de dosificación durante los contactos del estudio. El personal del estudio autorizado que lleve a cabo la reeducación debe documentar el proceso en los registros de origen de la paciente.

5.9. Medicamentos previos y concomitantes y tratamientos no farmacológicos

5.9.1. Medicamentos prohibidos

La Tabla 5-2 contiene ejemplos de las categorías de medicamentos prohibidos; sin embargo, no es una lista completa de todos los medicamentos restringidos. Los medicamentos y las clases de medicamentos en la Tabla 5-2 están prohibidos en todo momento durante el estudio hasta la visita de Seguimiento, excepto según se indica en la tabla. Consulte al monitor médico si hay alguna inquietud respecto del uso, por parte de una paciente, de un medicamento o clase de medicamento en particular.

Tabla 5-2 Medicamentos prohibidos

Clase de medicamento	Ejemplos	Comentarios
Bifosfonatos	Alendronato Etidronato Ácido zolendróico	
Análogos de la GnRH	Inyección de acetato de leuprolida, también conocida como leuprorelina Inyección de acetato de goserelina	
Antiandrógenos	Danazol	
Medicamentos anticonvulsivos (especificados)	Fenobarbital Carbamazepina Fenitoína Ácido valproico Primidona Nota: Todos los demás anticonvulsivos están permitidos.	
Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol Letrozol	
Progestinas e implantes de la progestina	Dienogest Noretindrona Medroxiprogesterona Ciproterona Etonogestrel	
Estrógenos	Valerato de estradiol Estrógenos conjugados Etinilestradiol	
Anticonceptivos hormonales, parches anticonceptivos y anillos vaginales	Combinados o de progestina únicamente Nova Ring	
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	Raloxifeno Bazedoxifeno Lasofoxifeno Clomifeno Tamoxifeno	
Moduladores selectivos de los receptores de la progesterona	Mifepristona Acetato de ulipristal	
Productos herbarios/té con actividad hormonal conocida de venta libre	Productos estrogénicos basados en plantas Suplementos tiroideos "naturales" Dehidroepiandrosterona (DHEA)	

Clase de medicamento	Ejemplos	Comentarios
Dispositivos intrauterinos	Levonorgestrel Cobre	
Agentes óseos	Calcitonina Calcitriol Ipriflavona Teriparatida Denosumab Abaloparatida Odanacatib Romosozumab	El calcio y las vitaminas D2 y D3 (ergocalciferol y colecalciferol) están permitidos sin restricciones.
Anticoagulantes/plaquetas/fibrinolíticos	Warfarina Clopidogril Ácido tranexámico Preparaciones de vitamina K Inhibidores del factor Xa	
Glucocorticoides	Prednisolona o prednisona Dexametasona	Uso previsto (en la selección) de glucocorticoides sistémicos a una dosis oral equivalente de prednisona de más de 5 mg cada día de por medio durante el estudio. Nota: Los glucocorticoides tópicos, inhalados, intranasales, óticos, oftálmicos, intraarticulares o intralesionales subcutáneos están permitidos sin restricción. Los glucocorticoides de mayor dosis, pero breve duración (≤ 21 días) requeridos para los eventos agudos están permitidos durante el estudio.
Inductores de la P-glicoproteína	Avasimiba Carbamazepina Fenitoína Rifampina Hierba de San Juan Tipranavir/ritonavir	Si el monitor médico lo aprueba, el medicamento en estudio puede retenerse por un periodo de hasta 2 semanas en el caso de que se requiera tratamiento de corto plazo con uno de estos medicamentos (p. ej., para tratar una infección).

Clase de medicamento	Ejemplos	Comentarios
Inhibidores moderados y fuertes de la P-glicoproteína	Amiodarona Acitromicina ^a Captopril ^b Carvedilol Claritromicina ^a Conivaptan Ciclosporina ^c Diltiazem Dronedarona Eritromicina ^a Felodipina ^d Itraconazol ^e Ketoconazol ^e Lopinavir/ritonavir ^f Quercetina Quinidina Ranolazina Ticagrelor ^g Erapamilv	Si el monitor médico lo aprueba, el medicamento en estudio puede retenerse por un periodo de hasta 2 semanas en el caso de que se requiera tratamiento de corto plazo con uno de estos medicamentos (p. ej., para tratar una infección).

Abreviatura: GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

- La roxitromicina está permitida.
- Todos los demás inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina están permitidos.
- El tacrolimus está permitido.
- La amlodipina y la nifedipina están permitidas.
- Fluconazol está permitido.
- Los inhibidores de la integrasa están permitidos.
- El clopidogrel está permitido.

5.9.2. Medicamentos permitidos

Todos los medicamentos concomitantes utilizados durante el estudio se registrarán, incluido el nombre genérico del medicamento, la cantidad de dosis, la vía de administración, la fecha de inicio y la fecha de finalización.

5.9.2.1. Analgésicos

Desde la visita de la Semana 24/inicial hasta la visita de la Semana 52/finalización anticipada, el uso de analgésicos para el dolor asociado con fibroides uterinos debería seguir las pautas del estándar de atención local y la discreción del investigador.

5.9.2.2. Tratamiento con hierro

Las mujeres que ingresen al estudio de extensión sobre el tratamiento con hierro pueden continuar este tratamiento durante el estudio. Las personas que presenten nueva anemia microcítica por deficiencia de hierro durante el estudio, la cual se define como una hemoglobina ≤ 10 g/dl, un volumen corpuscular medio por debajo del límite inferior de la normalidad y bajos niveles de hierro sérico y ferritina, también deben comenzar el tratamiento con hierro, ya sea por vía oral o parenteral.

5.9.3. Tratamientos no farmacológicos prohibidos

Los tratamientos quirúrgicos y de otro tipo de los fibroides uterinos están prohibidos desde la visita de la Semana 24/inicial hasta la visita final del estudio de la paciente, a menos que sea necesario de urgencia para la seguridad de la paciente.

6. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La programación de cada evaluación y procedimiento del estudio se presenta en el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1). Los procedimientos del estudio se describen brevemente dentro de la Sección 6.5. El Manual de referencia del estudio contiene más detalles de los procedimientos.

6.1. Cronograma de observaciones y procedimientos

Las evaluaciones deberían completarse en las visitas/momentos designados, según se describe en el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1). El estudio se divide en 2 periodos: periodo de tratamiento abierto y periodo de seguimiento de seguridad. Se pueden realizar visitas no programadas según sean necesarias para evaluar a las pacientes.

6.2. Periodo de tratamiento abierto (Semana 24/inicial a la Semana 52)

Como se denota en el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1), ciertos procedimientos de la visita de la Semana 24 de los estudios MVT-601-3001 o MVT-601-3002 servirán como procedimientos de la Semana 24/inicial para las pacientes que estén interesadas en participar en el estudio de extensión, y estos procedimientos de la Semana 24 se llevarán a cabo bajo el consentimiento informado del estudio original.

Las pacientes tendrán que firmar un formulario de consentimiento informado para el estudio de extensión y podrán ser elegibles para el estudio si cumplen con todos los criterios de elegibilidad.

Una vez que se determine la elegibilidad, se llevarán a cabo todos los demás procedimientos de la visita de la Semana 24/inicial descritos en el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1) que no se hayan llevado a cabo como parte de la visita de la Semana 24 del estudio original. Estos incluyen lo siguiente:

- consentimiento informado;
- registro de medicamentos concomitantes;
- entrega del tratamiento del estudio;
- entrega de productos femeninos;

- toma de la dosis del medicamento en estudio en la clínica y
- registro de eventos adversos, si los hubiera.

Las pacientes comenzarán a tomar el tratamiento abierto una vez al día, a partir del día de la visita de la Semana 24/inicial y seguirán haciéndolo hasta la visita de la Semana 52. Después de la visita de la Semana 24/inicial, las visitas del estudio durante el tratamiento se llevarán a cabo en la Semanas 28, 32, 36, 40, 44, 48 y 52.

En cada visita posterior a la Semana 24/inicial, las pacientes deben devolver los productos femeninos para las pruebas de hematina alcalina. Cada vez que se recolecten los productos femeninos, se debe obtener una muestra de sangre venosa (para análisis de hemoglobina) que se enviará laboratorio central que lleva a cabo la evaluación de hematina alcalina. El centro debe documentar las fechas de inicio e interrupción de la menstruación de las pacientes correspondientes a los productos femeninos obtenidos.

En cada visita se llevará a cabo el monitoreo de seguridad que incluye el examen físico, ECG, pruebas de laboratorio clínico, pruebas de embarazo y obtención de eventos adversos. Se realizará una densitometría ósea en las visitas de la Semana 24/inicial, Semana 36 y Semana 52/finalización anticipada. Se realizará una ecografía transvaginal (con o sin ecografía transabdominal) en las visitas de la Semana 24/inicial y de la Semana 52/finalización anticipada. Se habrá realizado una biopsia de endometrio en la visita de la Semana 24 del estudio original para todas las pacientes que hayan participado en el estudio MVT-601-3001 (consulte el protocolo del estudio MVT-601-3001 para obtener detalles) y en algunas pacientes que participaron en el estudio MVT-601-3002 (consulte el protocolo del estudio MVT-601-3002 para obtener detalles).

En cada visita se revisará el cumplimiento con el medicamento del estudio.

Se requiere ayuno (excepto agua) durante al menos 8 horas antes de la obtención de muestras de sangre para las visitas de la Semana 24/inicial y de la Semana 52/finalización anticipada y durante 1 hora después de la administración del medicamento del estudio en la clínica. Las solicitudes de laboratorio deben indicar si la paciente ha realizado ayuno, o no, para las pruebas de química y lípidos.

Consulte el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1) para obtener información sobre los procedimientos del estudio durante el periodo de tratamiento abierto.

6.3. Visita de finalización anticipada y de seguimiento

Todas las pacientes que se retiren del estudio antes de la Semana 52 completarán una visita de Finalización anticipada. Los procedimientos de la visita de Finalización anticipada son idénticos a aquellos de la Semana 52; sin embargo, en el caso de las pacientes que reciban la última dosis del medicamento en estudio durante la Semana 32 o antes, no será necesario realizar los siguientes procedimientos: ecografía transvaginal (con o sin ecografía transabdominal) y densitometría ósea. Sin embargo, estos procedimientos pueden realizarse, a discreción del investigador, si contribuyen al seguimiento de eventos adversos continuos.

Las pacientes (incluso aquellas que completen la visita de la Semana 52 y aquellas que se retiren anticipadamente de este estudio) tendrán una visita de Seguimiento aproximadamente 30 días después de la última dosis del medicamento en estudio o antes de la fecha de inicio de otro agente en investigación o tratamiento hormonal que afecte el eje hipotálamo-pituitario-gonadal

o intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo para fibroides uterinos, lo que suceda primero. Sin embargo, en el caso de las pacientes que se inscriban directamente en otro estudio clínico de relugolix al completar la visita de la Semana 52, entonces puede quedar sin efecto la visita de Seguimiento.

La visita de Seguimiento se utilizará para evaluar la seguridad después de la suspensión del tratamiento del estudio, incluidos los eventos adversos, los laboratorios de seguridad clínica y el retorno de la menstruación. Consulte el Cronograma de actividades (consulte la Sección 1.1) para obtener información sobre los procedimientos individuales de la visita del estudio durante la visita de Seguimiento.

6.4. Visitas no programadas

Las visitas no programadas pueden realizarse en cualquier momento durante el estudio, siempre que sean necesarias para realizar la evaluación o el seguimiento de los eventos adversos, ante la solicitud de la paciente, o según lo considere necesario el investigador. La fecha y el motivo de la visita no programada deberían registrarse en la documentación de origen. Las siguientes actividades deberían completarse en las visitas no programadas: registro del motivo de la visita, revisión de medicamentos concomitantes y evaluación de los eventos adversos. Además, según sea necesario, pueden llevarse a cabo procedimientos como registro de signos vitales, peso, examen físico breve dirigido por los síntomas, evaluación de laboratorio central para seguridad, prueba de embarazo en orina, muestras para farmacodinámica, ECG de 12 derivaciones, cumplimiento y entrega del medicamento en estudio, etc. Consulte el Cronograma de actividades (Sección 1.1) para conocer las pruebas que podrían realizarse, según se indique por el motivo de la visita, en una visita no programada. De ser necesario, el investigador debería consultar al monitor médico para conversar sobre las pruebas de la visita no programada. El investigador debería obtener la aprobación de parte del patrocinador para realizar la ecografía transvaginal, la biopsia de endometrio o DXA, a menos que estos procedimientos se indiquen con urgencia.

6.5. Procedimientos del estudio

6.5.1. Procedimientos relacionados con la eficacia

6.5.1.1. Sangrado menstrual evaluado mediante el método de hematina alcalina

El volumen de sangrado menstrual se mide en mililitros por medio del método de hematina alcalina [Hallberg, 1964]. El método implica golpear los productos femeninos usados en una solución y medir la absorción de hematina resultante respecto de las curvas de calibración. El método está validado de acuerdo con las pautas actuales de la FDA para la validación de los métodos y es un criterio de valoración clínico cuantitativo aceptado para la evaluación del sangrado menstrual abundante. El personal del centro brindará a las pacientes kits de recolección con productos femeninos estandarizados y validados y, posteriormente, recolectará y evaluará esos productos para determinar el sangrado menstrual.

Los productos femeninos se entregarán y recolectarán en cada visita hasta que la paciente complete el tratamiento o finalice su participación en el estudio antes de completar el tratamiento. El centro debe documentar las fechas de inicio e interrupción de la menstruación de las pacientes correspondientes a los productos femeninos obtenidos. Cada vez que la paciente presente sus productos femeninos de un

ciclo menstrual para que sean analizados, se obtendrá una muestra de sangre venosa que se enviará al laboratorio. El Manual de referencia del estudio contendrá detalles respecto de los materiales, procesos y requisitos para la obtención del sangrado menstrual.

6.5.1.2. Ecografía transvaginal y transabdominal

Se realizará una ecografía transvaginal a todos los sujetos. Una vez que se realiza la ecografía transvaginal, también puede realizarse una ecografía transabdominal, con o sin contraste salino o de gel, si no se pueden obtener imágenes adecuadas del útero en la ecografía transvaginal, por ejemplo, debido al tamaño aumentado. La ecografía transvaginal, con o sin ecografía transabdominal, se realiza para determinar el volumen del útero y de los miomas. Para evitar las variaciones entre observadores y entre dispositivos, en la medida de lo posible, se asignará a cada paciente un único operador quien realizará cada una de las ecografías con el mismo dispositivo. Este único operador debería ser el mismo, de ser posible, que se haya asignado a la paciente durante su participación en el estudio original.

Con la suposición de que el útero y los miomas son esféricos, los volúmenes uterinos y de los miomas se calculan con el uso de la fórmula:

$$\text{Volumen uterino o del mioma} = D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$$

En donde:

D1 = el mayor diámetro del mioma o del útero (unidad de medida: cm)

D2 = el mayor diámetro del mioma o del útero que sea perpendicular a D1 (unidad de medida: cm)

D3 = el diámetro del mioma o el útero que cruza la intersección de D1 y D2 (intersección "Z") y que es perpendicular al plano D1/D2 (unidad de medida: cm).

Los valores D1, D2 y D3 determinados localmente para el útero y el mioma se registrarán centralmente. Las imágenes se enviarán a revisión central para confirmar la presencia de miomas y el tamaño. El mioma más grande entre los que puedan medirse en la visita 1 de Selección del estudio original (consulte el protocolo de los estudios MVT-601-3001 o MVT-601-3002) se seguirá midiendo durante el estudio de extensión.

6.5.1.3. Biopsia endometrial

De acuerdo con el protocolo del estudio original MVT-601-3001, se realiza una biopsia endometrial a todos los sujetos en la visita de la Semana 24, mientras que, según el protocolo del estudio original MVT-601-3002, se realiza una biopsia endometrial en la visita de la Semana 24 solo si se indicara (el grosor del endometrio en cualquier sección es ≥ 4 mm o si se visualiza cualquier otra anomalía endometrial en la ecografía de la Semana 24).

Se retirará del tratamiento con el medicamento en estudio a las pacientes que tengan hiperplasia en el endometrio o un carcinoma endometrial y se les realizará seguimiento según las instrucciones del protocolo del estudio original.

6.5.1.4. Obtención de la muestra para farmacodinámica

Se obtendrán muestras de sangre para análisis de farmacodinámica del estradiol sérico antes de la administración de la dosis en las visitas indicadas en el Cronograma de actividades del estudio (consulte la Sección 1.1). Estas muestras de farmacodinámica se analizarán en el laboratorio central.

6.5.1.5. Cuestionario de impacto de la menorragia (MIQ)

El Cuestionario sobre el impacto de la menorragia se diseñó para medir la evaluación personal de una mujer del sangrado menstrual y el impacto de este en sus actividades sociales y recreativas, actividades físicas y capacidad de trabajar (consulte el Apéndice 1). El MIQ se ha sometido a validación psicométrica. Las pacientes completarán el MIQ en cada visita del estudio durante el periodo de tratamiento abierto. Las pacientes completarán el MIQ en cada visita al centro, antes de que se realicen otros procedimientos del estudio, como extracciones de sangre y exámenes físicos.

6.5.1.6. Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos (UFS-QoL)

El cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos (UFS-QoL) se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas y la calidad de vida de las pacientes con fibroides uterinos (consulte el Apéndice 2). Las pacientes completarán el cuestionario UFS-QoL en el centro, en las visitas de la Semana 24/inicial, Semana 36 y Semana 52/finalización anticipada antes de que se realicen otros procedimientos del estudio, como extracciones de sangre y exámenes físicos.

6.5.1.7. Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones

La Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones es un instrumento estandarizado que se utiliza para medir los resultados de salud (consulte el Apéndice 3). La movilidad, el cuidado personal, las actividades habituales, el dolor/molestias y la ansiedad/depresión se evalúan en escalas categóricas de 5 puntos con calificaciones que van desde "sin problemas" a "problemas graves".

Las pacientes completarán el cuestionario EQ-5D-5L en el centro, en las visitas de la Semana 24/inicial y de la Semana 52/finalización anticipada antes de que se realicen otros procedimientos del estudio, como extracciones de sangre y exámenes físicos.

6.5.2. Procedimientos relacionados con la seguridad**6.5.2.1. Peso**

Se debe registrar el peso de las pacientes mientras están en ropa interior y sin zapatos.

6.5.2.2. Signos vitales

Los signos vitales, incluida la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la temperatura, deben medirse en posición sentada después de 5 minutos de descanso e incluirán la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia del pulso.

6.5.2.3. Exámenes físicos y ginecológicos

Un examen físico completo abarcará la cabeza, los oídos, los ojos, la nariz, la boca, la tiroides, la piel, examen del corazón y los pulmones, ganglios linfáticos y revisión de los sistemas

gastrointestinal, óseo y neurológico. Todos los exámenes físicos subsiguientes deberían enfocarse en los signos y síntomas informados por la paciente para evaluar los cambios clínicamente significativos respecto de las evaluaciones previas.

6.5.2.4. Muestras de laboratorio clínico

Todas las evaluaciones de laboratorio requeridas por el protocolo deben llevarse a cabo en conformidad con el Manual de referencia del estudio y el Cronograma de actividades del protocolo (consulte la Sección 1.1). Los formularios de solicitud de laboratorio deben completarse y las muestras deben etiquetarse claramente con el número de identificación de la paciente, el número de protocolo, el número del centro y la fecha de la visita. Se brindarán detalles para la preparación y el envío de las muestras. El laboratorio central entregará al centro los rangos de referencia para todos los parámetros de seguridad. Las muestras que se obtendrán para las pruebas de laboratorio clínico se enumeran en la Tabla 6-1.

Tabla 6-1 Pruebas de laboratorio clínico

Química	Hematología	Análisis de orina
Potasio	Recuento de leucocitos	Proteína
Cloruro	Recuento diferencial de leucocitos	Glucosa
Bicarbonato	Recuento de hematíes	Sangre
Nitrógeno ureico en sangre	Hemoglobina	Urobilinógeno
Creatinina	Hematocrito	Bilirrubina
Glucosa	Volumen corpuscular medio	Color y claridad
Calcio	Recuento de plaquetas	pH
Fosfato	Morfología de hematíes	Esterasa leucocitaria
Magnesio		Cetonas
Sodio		Nitrito
Albúmina		Gravedad específica
Creatinina cinasa		Microscopía de orina (prueba de reflejo basada en un análisis de orina anormal)
Hemoglobina A1c		
Creatincinasa	Lípidos	Embarazo
Bilirrubina total	Colesterol total	Prueba de embarazo
Alanina aminotransferasa	Lipoproteínas de baja densidad	(Gonadotropina coriónica humana)
Aspartato aminotransferasa	Lipoproteínas de alta densidad	
Gamma glutamiltransferasa	Triglicéridos	
Fosfatasa alcalina		
Hormonas		
Estradiol		

El laboratorio central realizará pruebas de laboratorio de química, hematología, análisis de orina, serología y niveles plasmáticos y séricos de hormonas. Cada centro del estudio llevará a cabo las pruebas de embarazo en orina en forma local.

Todas las pruebas de laboratorio con valores que se consideren anormales y clínicamente significativos durante la participación en el estudio o dentro de los 28 días de la última dosis del medicamento en estudio deberán repetirse hasta que los valores vuelvan a los niveles

normales o iniciales, o se hayan estabilizado. Los resultados anormales y clínicamente significativos deben informarse como eventos adversos.

El investigador conservará una copia de los rangos de referencia (con el registro de los rangos de referencia) para el o los laboratorios utilizados.

6.5.2.5. Electrocardiogramas

Se realizarán ECG (de 12 derivaciones) en la visita de la Semana 24 del estudio original y en la visita de la Semana 52/finalización anticipada de este estudio, así como cuando sean necesarios para evaluar cualquier signo o síntoma que requiera un ECG. El ECG se medirá por medio de un equipo estandarizado provisto por un laboratorio central con la paciente en posición semidecúbito supino o decúbito supino después de 5 minutos de reposo. Los ECG serán evaluados por un revisor central y se enviará un informe al centro. El investigador o el subinvestigador (o una persona calificada del centro de investigación) interpretarán el informe de ECG brindado por el revisor central con el uso de una de las siguientes categorías: normal o anormal. El investigador o subinvestigador considerarán si cualquiera de estos hallazgos es clínicamente significativos.

6.5.2.6. Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea se determina con el uso de DXA y se evaluará en la columna lumbar (L1, L2, L3 y L4), cadera completa y cuello femoral (misma pierna en cada paciente). Un laboratorio radiológico central realizará la capacitación, revisión de calidad y lecturas, según se describe en el documento de radiología central para densidad mineral ósea.

Durante el estudio, se utilizará el mismo aparato de DXA en cada centro y se operará en el mismo modo de escaneo para todas las evaluaciones de una misma paciente, y debería ser el mismo utilizado para la paciente durante el estudio original (MVT-601-3001 o MVT-601-3002). Un laboratorio de imágenes central recopilará y analizará todas las evaluaciones DXA para determinar que sean aceptables, y la densidad mineral ósea se evaluará de acuerdo con el documento para imágenes. El laboratorio central gestionará y analizará los datos de las evaluaciones DXA por separado y estos se incorporarán a la base de datos del estudio al final del estudio. Un laboratorio central de radiología revisará los cambios en la densidad mineral ósea para un sujeto en particular durante el curso del estudio.

Las pacientes que sufran una pérdida de densidad mineral ósea desde el inicio del estudio original de $\geq 7\%$ en alguno de los lugares anatómicos evaluados serán retiradas del estudio de extensión. Si el investigador determinara que es necesario, se debería evaluar a las pacientes para establecer las causas secundarias de la pérdida ósea y se debería realizar un seguimiento hasta la resolución si el investigador considera que la pérdida de densidad mineral ósea está relacionada con el medicamento en estudio.

Las pacientes con una pérdida de densidad mineral ósea $> 3\%$ en la columna lumbar o la cadera completa en la visita de la Semana 52/finalización anticipada respecto de la medición inicial del estudio original se someterán a otra densitometría ósea a los 6 (± 1) meses y se les contactará para obtener información sobre los medicamentos y condiciones (p. ej., embarazo) que podrían afectar la densidad mineral ósea hasta el momento de la densitometría ósea de seguimiento. La densitometría ósea de seguimiento se enviará para lectura central.

Si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de relugolix después de

completar la visita de la Semana 52, entonces es posible que se deje sin efecto la densitometría ósea de seguimiento a los 6 (\pm 1) meses que debe realizarse de acuerdo con este protocolo.

6.5.2.7. Estado de recuperación de la menstruación

Si se observa la primera menstruación después del final del tratamiento del estudio antes de la visita de Seguimiento, la fecha de inicio de la primera menstruación se registrará en el formulario electrónico de informe de caso (FICe). Después de la visita de Seguimiento, nos comunicaremos nuevamente por teléfono a los 3 (+ 0,5) meses con las pacientes cuya menstruación no se haya reanudado a partir de la visita de Seguimiento y que no tengan una explicación para la falta de reanudación (p. ej., procedimiento médico o medicamentos), a fin de determinar si se ha reanudado la menstruación y se les consultará sobre los factores que pudieran afectar el reinicio de los ciclos.

Si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de relugolix después de completar la visita de la Semana 52, entonces es posible que no se requiera el seguimiento contemplado por este protocolo para determinar el estado de recuperación de la menstruación.

7. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

Las evaluaciones de seguridad del estudio incluyen eventos adversos, examen físico, signos vitales (y peso), ECG, evaluaciones de densidad mineral ósea y pruebas de laboratorio clínico.

7.1. Definiciones de eventos adversos

7.1.1. Evento adverso

Evento adverso: Es un signo (incluso un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad (nueva o exacerbada) desfavorable y no intencionado que se asocia temporalmente al uso de un producto medicinal, ya sea que esté relacionado o no con el producto medicinal.

Los eventos que cumplen con la definición de un evento adverso **incluyen**:

- El empeoramiento, salvo por las fluctuaciones menores, de la naturaleza, gravedad, frecuencia o duración de una afección preexistente.
- Aparición de una enfermedad intercurrente durante el estudio.
- Presentación de síntomas que podrían o no estar relacionados con el uso de un medicamento concomitante o producto en investigación.
- Lesiones o accidentes: Si se conoce que una afección médica ha provocado la lesión o accidente, la afección médica y el accidente deberían informarse como 2 eventos médicos separados (p. ej., para una caída secundaria a mareo, se debería registrar tanto el "mareo" como la "caída" por separado) y
- Una anomalía durante la investigación (p. ej., parámetros de laboratorio, signo vital, ECG) solo si el investigador considera que esta anomalía es clínicamente importante, sobre la base de al menos uno de los siguientes criterios:
 - induce signos o síntomas clínicos;
 - requiere una intervención activa;

- requiere la interrupción o la suspensión del medicamento en estudio.

Los eventos que **no** cumplen con la definición de un evento adverso incluyen:

- Procedimientos médicos o quirúrgicos (p. ej., cirugía, endoscopia, extracción dental, transfusión); la afección que lleva al procedimiento es el evento adverso.
- Enfermedades o afecciones preexistentes, que estaban presentes o habían sido detectadas antes del inicio de la administración del medicamento en estudio, que no empeoran.
- Situaciones en las que no ha ocurrido un evento médico indeseable (p. ej., hospitalización planificada para un procedimiento electivo, es decir, que se conociera o estuviera planificado al momento de la firma del consentimiento informado).
- Eventos de sangrado menstrual abundante, ya que este se cuantifica como un criterio de valoración de eficacia, a menos que cumpla con los criterios de gravedad.

El investigador debería evaluar los eventos adversos que se produzcan durante el estudio y debería calificarlos de acuerdo con los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events). Los eventos adversos episódicos, como vómitos, o aquellos que se producen en forma repetida durante un periodo de días consecutivos son "intermitentes". Todos los demás eventos son "continuos". A continuación se presenta información adicional sobre la detección, documentación e informe de eventos adversos y eventos adversos graves. No se permiten las reducciones de dosis relacionadas con la toxicidad del medicamento en estudio; sin embargo, se podrá suspender el medicamento en estudio por un periodo de hasta 2 semanas para la evaluación y el tratamiento de un evento adverso. Se podrá reiniciar el medicamento en estudio si el investigador considera que esto es seguro para la paciente.

7.1.2. Evento adverso grave

Un evento adverso grave es un acontecimiento médico no deseado que, en cualquier dosis:

- a. Provoca la muerte.
- b. Es potencialmente mortal.

NOTA: El término "potencialmente mortal" que aparece en la definición de "grave" hace referencia a un evento en el que el participante del estudio estuvo en riesgo de muerte. No hace referencia a un evento que podría haber causado la muerte, hipotéticamente, de ser más grave. Por ejemplo, la hepatitis inducida por medicamentos que se resolvió sin evidencias de insuficiencia hepática no podría considerarse potencialmente mortal, incluso cuando esta afección puede ser fatal.

- c. Requiere una hospitalización o prolonga una hospitalización existente.

NOTA: En general, el término hospitalización implica que la paciente ha sido retenida en el hospital o la sala de emergencias para una observación y/o tratamiento que no hubieran sido adecuados en el consultorio médico o en un entorno ambulatorio. Las complicaciones que surgen durante la hospitalización son eventos adversos. Si una complicación prolonga la hospitalización o cumple con otros criterios de gravedad, el evento se considera grave. Ante la duda de si una "hospitalización" ocurrió o fue necesaria, el evento adverso debería considerarse grave. La hospitalización para un tratamiento electivo de una afección preexistente que no empeoró desde la visita de la Semana 24/inicial no se considera un evento adverso.

- d. Provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.

NOTA: El término "discapacidad" hace referencia a una interrupción sustancial de la capacidad de una persona de llevar a cabo las funciones de la vida normal. Esta definición no incluye experiencias de importancia médica relativamente menor como un dolor de cabeza no complicado, náuseas, vómitos, diarrea, gripe y traumatismo accidental (p. ej., torcedura de tobillo), que podrían interferir o impedir las funciones de la vida diaria pero que no constituyen una interrupción sustancial.

- e. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- f. Eventos médicos importantes que ponen en riesgo al paciente y que pueden requerir intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces enumerados anteriormente. Algunos ejemplos de dichos eventos son los cánceres invasivos o malignos, el tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en el hogar por broncoespasmo alérgico, discrasia sanguínea o convulsiones que no llevan a la hospitalización o desarrollo de dependencia o abuso de medicamentos.

7.2. Informe de eventos adversos

El patrocinador (Myovant Sciences GmbH) debe informar los eventos adversos graves a las autoridades normativas y cada autoridad normativa tiene un cronograma para informar estos eventos sobre la base de criterios establecidos. De la misma forma, el investigador tiene la responsabilidad de informar los eventos adversos graves a la Junta de Revisión Institucional (JRI) o Comité Institucional de Ética (CIE) locales.

Se tomarán precauciones para no introducir subjetividades al detectar eventos adversos y/o adversos eventos graves. Las preguntas abiertas, no sugestivas, al paciente son el método preferido para indagar sobre la aparición de un evento adverso. Las preguntas adecuadas incluyen:

- "¿Cómo se siente?"
- "¿Ha tenido algún (otro) problema médico desde la última visita/contacto?"
- "¿Ha utilizado algún medicamento nuevo además de los que se le han brindado en este estudio desde la última visita/contacto?"

Las respuestas de las pacientes a los cuestionarios del estudio no se utilizarán como el medio primario de obtención de eventos adversos; sin embargo, el personal del centro del estudio y los monitores del estudio deberían revisar estas respuestas. Si el investigador o el personal del centro observan un posible evento adverso a través de la información recopilada con estos instrumentos, se debería realizar un seguimiento adecuado con la paciente para evaluación médica. Durante este seguimiento, si se determina que se ha identificado un evento adverso que no se había informado previamente, se deberían aplicar los requisitos de informe habituales.

Se evaluará a todas las pacientes que sufran un evento adverso a intervalos adecuados hasta que el evento se resuelva, estabilice o se vuelva crónico. Al final del estudio, el investigador y el monitor médico evaluarán los eventos adversos no resueltos y determinarán si es necesario realizar seguimiento adicional.

Todos los eventos adversos, estén o no relacionados con el tratamiento con el medicamento en estudio, deben documentarse integral y completamente en el formulario de informe de casos para eventos adversos y en los documentos de origen de la paciente. Además, cualquier evento adverso que provoque la interrupción permanente del tratamiento debe registrarse en el formulario de informe de caso correspondiente y también debe documentarse en los documentos de origen de la paciente. Los términos del evento adverso deben incluir un diagnóstico, si lo hubiera, en lugar de la enumeración de los signos y síntomas individuales. Si el diagnóstico se desconoce, el investigador debería registrar cada signo y síntoma como un evento adverso individual.

La sobredosificación y el embarazo en la paciente se informarán como se describe en la Sección 7.7 y en la Sección 7.8, respectivamente.

7.2.1. Periodo de informe de eventos adversos

En este protocolo de estudio de extensión, los eventos adversos y los eventos adversos graves se obtendrán desde la administración de la primera dosis del medicamento del estudio de extensión hasta la visita de Seguimiento, aproximadamente 30 días después de la última dosis del medicamento en estudio o hasta la fecha de inicio de otro agente en investigación o tratamiento hormonal que afecte el eje hipotálamo-pituitario-gonadal o intervención quirúrgica para los fibroides uterinos, lo que suceda primero, como también se detalla en el Cronograma de actividades del estudio (Sección 1.1). Los eventos adversos graves informados al investigador después del periodo de informe de seguridad deberán comunicarse al patrocinador si el investigador considera que el evento está relacionado con el tratamiento con el medicamento en estudio.

Las instrucciones para el informe de los eventos adversos graves se incluyen en la Sección 7.6.

7.3. Atribución de una relación causal al medicamento en estudio

Al momento de la revisión de un evento adverso, se debe evaluar con una consideración médica cuidadosa la posibilidad razonable de la relación de un evento adverso con el medicamento en estudio. Para la relación del evento adverso con el medicamento en estudio deben utilizarse las siguientes definiciones:

- **Probablemente relacionado:** Un evento clínico, incluso una anomalía en prueba de laboratorio, con una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, que es poco probable que pudiera atribuirse a enfermedades concurrentes u otros medicamentos o químicos, y que sigue una respuesta clínicamente razonable ante el reinicio de la administración (reexposición) o la interrupción (prueba de retirada).
- **Posiblemente relacionado:** Un evento clínico, incluso una anomalía en prueba de laboratorio, con una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, pero que podría atribuirse a enfermedades concurrentes u otros medicamentos o químicos. La información sobre la interrupción del medicamento puede faltar o estar poco clara.
- **No relacionado:** Un evento clínico, incluso una anomalía en prueba de laboratorio, con una relación temporal respecto de la administración del medicamento que hace que la relación causal sea improbable y/o en la cual otros medicamentos, químicos o enfermedades subyacentes pudieran brindar una explicación plausible.

Todos los eventos adversos, estén o no relacionados con el medicamento en estudio, deben documentarse integral y completamente en la página de eventos adversos del FICe y en la historia clínica de la paciente. En el caso de que se retire a una paciente del estudio debido a un evento adverso, este debe estar registrado en el FICe como tal.

7.4. Atribución de una calificación de intensidad a los eventos adversos

El término intensidad describe qué tan intenso es un evento específico (como un infarto de miocardio leve, moderado o grave); sin embargo, el evento en sí mismo puede ser de una importancia médica relativamente menor, como un dolor de cabeza intenso. No es lo mismo que "grave", que se basa en la respuesta de la paciente/evento o la medida tomada.

El investigador debe determinar la intensidad de cada evento adverso de acuerdo con los criterios CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer. Para los términos que no se han especificado con los criterios CTCAE, se deben utilizar los criterios de la Tabla 7-1 para determinar el grado de intensidad.

Tabla 7-1 Criterios para determinar el grado/intensidad de los términos de eventos adversos no especificados por los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer

Grado	Criterio
1/leve	Asintomático o síntomas leves, observaciones clínicas o diagnósticas únicamente; no se indica intervención
2/moderado	Se indica intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria apropiadas a la edad
3/intenso o médicamente significativo	No es potencialmente mortal de inmediato; se indica hospitalización o la prolongación de la hospitalización; es incapacitante; limita las actividades de cuidado personal de la vida diaria
4/potencialmente mortal	Consecuencias potencialmente mortales; se indica la intervención urgente
5/muerte	Muerte relacionada con un evento adverso

La intensidad del evento adverso debería registrarse en la sección correspondiente del formulario de informe de caso para eventos adversos y en los documentos de origen de la paciente.

7.5. Informe de eventos adversos de interés clínico

Los eventos adversos de interés clínico en este estudio se definen como cualquier aumento en la ALT o AST ≥ 3 veces el LSN.

Cualquier aumento en la ALT o AST de este grado o superior que ocurra durante el periodo de tratamiento abierto o en el periodo de seguimiento debería informarse al patrocinador por medio del formulario de eventos adversos graves **dentro de las 24 horas de que el personal del centro del estudio tome conocimiento del evento** (consulte la Sección 7.6), **incluso si el evento no cumple con los criterios de eventos adversos graves**. En el Apéndice 4 se pueden encontrar más instrucciones para la evaluación de pacientes con aumento de la ALT o AST ≥ 3 veces el LSN.

7.5.1. Criterios para la interrupción temporal del medicamento en estudio en relación con anomalías en las pruebas hepáticas

De acuerdo con las pautas de daño hepático inducido por medicamentos de la FDA [FDA, 2009], se llevará un control de las enzimas hepáticas.

Si se presentan las siguientes anomalías en las pruebas hepáticas, se debe interrumpir inmediatamente la administración del medicamento en estudio con el seguimiento clínico adecuado (incluso la repetición de las pruebas de laboratorio, hasta que el perfil de laboratorio de la paciente haya vuelto al estado normal/inicial), y el evento debe informarse como un evento adverso grave:

- ALT o AST > 8 veces el LSN; o
- ALT o AST > 5 veces el LSN que persiste por más de 2 semanas, o

- ALT o AST > 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN o INR > 1,5; o
- ALT o AST > 3 veces el LSN con apariencia de fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho o dolor a la palpación, fiebre, erupción y/o eosinofilia (> 5 %).

Se puede considerar la reexposición al medicamento si se descubre una causa alternativa para las pruebas hepáticas anormales (ALT, AST, bilirrubina total) y las anomalías de laboratorio vuelven a valores normales o a los valores de la Semana 24/inicial. El investigador y el patrocinador deben analizar y acordar cualquier decisión respecto de la reexposición al medicamento.

No se debería realizar la reexposición cuando se considera que la etiología de las anomalías de las pruebas hepáticas está posiblemente inducida por el medicamento.

7.5.2. Criterios para la interrupción permanente del medicamento en estudio en relación con anomalías en las pruebas hepáticas

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con el medicamento en estudio si se cumplen los 4 siguientes criterios (es decir, posible caso de daño hepático grave inducido por medicamentos/ley de Hy):

1. Aumento de AST o ALT a ≥ 3 veces el LSN; Y
2. Aumento de la bilirrubina total a > 2 veces el LSN o INR > 1,5; Y
3. Valor de fosfatasa alcalina que no alcanza 2 veces el LSN; Y
4. Ninguna causa alternativa que pudiera explicar la combinación de la anomalías de laboratorio anteriores; algunas causas alternativas importantes incluyen, entre otras, las siguientes:
 - Enfermedad del tracto hepatobiliar.
 - Hepatitis viral (es decir, hepatitis A/B/C/D/E, virus de Epstein-Barr).
 - Exposición a agentes/medicamentos hepatotóxicos o hepatotoxinas, incluso suplementos herbarios y nutricionales, plantas y hongos.
 - Hepatitis alcohólica.
 - Esteatohepatitis no alcohólica.
 - Hepatitis autoinmunitaria.

Si se identifica una causa alternativa de la hepatotoxicidad, entonces debería determinarse (con base en la intensidad de la hepatotoxicidad o el evento) si el tratamiento con el medicamento en estudio debería interrumpirse o suspenderse permanentemente, según sea adecuado para la seguridad de la paciente.

7.6. Informe de eventos adversos graves

Con el uso de un formulario de informe de seguridad, se deben informar todos los eventos adversos **dentro de las 24 horas desde que el personal del centro del estudio entró en conocimiento del evento** independientemente de la evaluación por parte del investigador de la relación del evento con el medicamento en estudio.

La información de contacto para la presentación de los eventos adversos graves, eventos adversos de interés clínico y eventos de sobredosificación está disponible en el formulario de informe de eventos adversos graves, y es la siguiente:

Envíe los formularios de informe de seguridad completos a QuintilesIMS Safety:

Ubicación del centro	Correo electrónico (Método de informe primario)	Número de fax (Método de informe secundario)
Todos los centros del estudio	PHV-Myovant@quintiles.com	+1-866-599-1341

Si tiene preguntas sobre cómo informar eventos adversos graves/eventos adversos de interés clínico, comuníquese telefónicamente al:

- América del Norte y Sudamérica: 1-866-599-1342
- Europa, Asia, Pacífico y África: Consulte los números telefónicos específicos para cada región en el formulario de informe de seguridad que se adjunta.

El informe inicial debería incluir:

- Número de estudio (MVT-601-3003)
- Dirección y número de centro
- Nombre del investigador
- Número de identificación de la paciente, sexo y edad
- Detalles de la administración del medicamento en estudio
- La fecha del informe
- Una descripción del evento adverso grave (término del evento, gravedad, fecha de inicio e intensidad)
- Relación causal con el medicamento en estudio

Si el paciente murió, el informe debería incluir la causa de muerte como el término del evento (con la muerte como desenlace) y si el evento que provocó la muerte estaba, o no, relacionado con el tratamiento con el medicamento en estudio, así como los hallazgos de la autopsia si estuvieran disponibles.

No demore el informe de un evento adverso grave sospechado a fin de obtener información adicional. Cualquier información adicional que se obtenga se podrá informar como un seguimiento del informe inicial. Se hará un seguimiento de todos los eventos adversos graves hasta su resolución, hasta que el evento se haya estabilizado y/o alcanzando un nuevo valor inicial. Todos los eventos adversos graves que persistan al momento de finalización del estudio deben evaluarse o se les debe realizar seguimiento para determinar el desenlace.

7.7. Manejo de una sobredosis del medicamento en estudio

En el caso de una sobredosis del medicamento en estudio es necesario contactarse con el monitor médico.

Una sobredosis se define como una administración deliberada o accidental conocida del medicamento en estudio al paciente del estudio, o por parte de este, a una dosis superior a la asignada a ese paciente en particular según el protocolo del estudio.

Para este estudio, se considerará sobredosis a cualquier dosis de relugolix > 80g mg dentro de un periodo de 24 horas y a cualquier dosis de estradiol/acetato de noretindrona > 2 veces la dosis del

protocolo (es decir, más de 2 cápsulas tomadas dentro de un periodo de 24 horas). No hay un antídoto conocido para una sobredosis.

En el caso de una sobredosis, el investigador o el médico tratante debería:

- Ponerse en contacto con el monitor médico inmediatamente.
- Monitorear estrechamente al paciente para detectar eventos adversos y anomalías de laboratorio.
- Todos los eventos de sobredosis deben informarse dentro de las 24 horas de la toma de conocimiento por parte del centro del estudio, en un formulario para eventos adversos graves, de acuerdo con la Sección 7.6, ya sea que la sobredosis esté relacionada, o no, con un evento adverso.
- De ser posible y si el monitor médico lo solicita (esto se determinará según el caso) se debe obtener una muestra para análisis de farmacocinética dentro de los 2 días de la fecha de la última dosis del medicamento del estudio.
- Documente la cantidad de la dosis excesiva así como la duración de la sobredosificación en el FICe.

El monitor médico, en consulta con el investigador, tomará decisiones respecto del estado de la paciente y las posibles interrupciones de la dosis, con base en la evaluación clínica de la paciente.

7.8. Informe de embarazo

Si cualquier paciente quedara embarazada durante el estudio, el centro debe interrumpir el tratamiento del estudio de la paciente en forma inmediata y le debe solicitar que vuelva para una visita de Finalización anticipada.

Si la paciente lo autoriza, el investigador debería notificar al médico de atención primaria de la paciente acerca del embarazo y brindarle detalles de su participación en el estudio y sobre el tratamiento.

Se deberá notificar al patrocinador sobre un embarazo dentro de las 24 horas de la toma de conocimiento por parte del personal del centro del estudio, con el uso del formulario de informe de embarazo y la información de contacto que se detalla en la Sección 7.6. En esta información se debe incluir, en la medida que estén disponibles, la fecha esperada de parto o la fecha esperada del final del embarazo, fecha de última menstruación, fecha estimada de concepción, resultado del embarazo y datos neonatales, etc.

El investigador realizará un seguimiento del estado médico de la madre y del feto e informará el desenlace al patrocinador.

7.9. Registro de signos vitales, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, electrocardiogramas y mediciones de densidad mineral ósea

La Sección 6.5.2 detalla los requisitos para la medición de los parámetros de seguridad como signos vitales, peso, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, ECG y densidad mineral ósea.

7.10. Evaluación de beneficio/riesgo

Las reacciones adversas al medicamento (riesgos identificados) que se asocian a relugolix

en las mujeres incluyen eventos adversos no graves de sofocos, hiperhidrosis y pérdida de densidad mineral ósea. En este protocolo, se evaluarán los beneficios de relugolix sobre el sangrado menstrual abundante asociado con fibroides uterinos. Se evaluará el tratamiento hormonal suplementario con una dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona para el mantenimiento de la densidad mineral ósea durante el tratamiento con relugolix.

Los riesgos potenciales que podrían asociarse con el tratamiento con relugolix en mujeres, sobre la base de los datos preclínicos y los datos disponibles para compuestos similares, incluyen interacciones medicamentosas, efectos cardiovasculares (prolongación del intervalo QT corregido [QTc]), aumento de las enzimas hepáticas, fosfolipidosis (PLD), toxicidad reproductiva y cambios metabólicos y cardiovasculares (resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento de peso) con un mayor riesgo de diabetes mellitus y un posible aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, hay posibles riesgos asociados al agregado de estradiol/acetato de noretindrona. Los resúmenes de los hallazgos de ambos estudios clínicos y preclínicos llevados a cabo con relugolix pueden encontrarse en la versión actual del manual del investigador.

La evaluación de riesgos y la estrategia de mitigación para este protocolo se detallan en la Tabla 7-2.

Tabla 7-2 Evaluación de riesgos y estrategias de mitigación para el protocolo

Posible riesgo de importancia clínica	Estrategia de mitigación	
	Impacto sobre la elegibilidad	Criterios de monitoreo y retiro
Densidad mineral ósea La pérdida reversible de la densidad mineral ósea es un riesgo del estado hipoestrogénico inducido por relugolix. Para mitigar este riesgo, se administra conjuntamente un tratamiento hormonal suplementario de dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona.	Los criterios de exclusión de antecedentes de osteoporosis, enfermedad ósea metabólica y tratamiento médico previo de una baja densidad mineral ósea estaban incluidos en los estudios originales.	Se monitoreará la densidad mineral ósea en las visitas de la Semana 24/inicial, Semana 36 y Semana 52/finalización anticipada con criterios especificados de suspensión y seguimiento, y todas las fracturas se informarán como eventos adversos.
Interacciones medicamentosas	Exclusión de la administración conjunta de inhibidores/inductores de la P-glicoproteína.	Recopilación de eventos adversos.
Prolongación de QTc QT/QTc total negativo durante el estudio clínico.	Exclusión empírica del QTcF inicial > 470 ms en los estudios originales.	Electrocardiograma de 12 derivaciones en las visitas de la Semana 24/inicial y de la Semana 52/finalización anticipada, según sea clínicamente aplicable, retiro por QTcF > 500 ms.

Posible riesgo de importancia clínica	Estrategia de mitigación	
	Impacto sobre la elegibilidad	Criterios de monitoreo y retiro
<p>Enzimas hepáticas Se han observado aumentos aislados en las transaminasas hepáticas en estudios clínicos previos. No se han informado casos que coincidan con daño hepático inducido por medicamentos incluso un aumento en la bilirrubina. Los resultados anómalos en las pruebas de función hepática se consideran eventos adversos de interés clínico en este estudio.</p>	<p>Criterios de exclusión para AST y ALT > 2 veces el LSN; valores de bilirrubina total > 1,5 veces el LSN.</p>	<p>Los resultados de pruebas hepáticas anómalas (AST o ALT > 3 veces el LSN) que se presenten en el periodo de tratamiento abierto se informarán dentro de las 24 posteriores a la toma de conocimiento por parte del personal del estudio.</p>
<p>Fosfolipidosis (PDL) Los datos de los estudios preclínicos realizados en ratas y monos mostraron cambios histopatológicos coherentes con PDL. La PDL en sí misma no se considera adversa. No hay evidencias clínicas de toxicidad asociada a PLD relacionada con relugolix observada ni hubo un aumento clínicamente significativo en un biomarcador de PLD evaluado en estudios clínicos de fase 2.</p>	<p>Se excluirá a las pacientes con afecciones médicas subyacentes importantes.</p>	<p>Durante este estudio, se llevará a cabo el monitoreo de seguridad de rutina que incluye las evaluaciones de laboratorio, los ECG y la evaluación de los eventos adversos, incluso todos los eventos adversos oftalmológicos.</p>
<p>Cambios metabólicos Los cambios metabólicos (resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento de peso) con mayor riesgo de diabetes son un riesgo potencial del estado hipoestrogénico inducido por relugolix.</p>	<p>Criterios de exclusión para antecedentes médicos actuales de enfermedad cardiovascular en los estudios originales.</p>	<p>Durante el estudio se monitorearán los lípidos y la glucosa en ayunas.</p>
<p>Toxicidad reproductiva</p>	<p>Cumplimiento premenopáusico con anticoncepción no hormonal aceptable especificada; exclusión de mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.</p>	<p>Prueba de embarazo en cada visita del estudio; retiro inmediato por embarazo.</p>

Posible riesgo de importancia clínica	Estrategia de mitigación	
	Impacto sobre la elegibilidad	Criterios de monitoreo y retiro
<p>Riesgo del estradiol (1,0 mg)/acetato de noretindrona (0,5 mg)</p> <p>Las dosis bajas de estradiol y acetato de noretindrona están aprobadas para la prevención de osteoporosis postmenopáusica y el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a intensos. Este tratamiento está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama o neoplasia dependiente de estrógeno, antecedentes (o enfermedad activa) de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, enfermedad tromboembólica (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro del último año), disfunción hepática, hipersensibilidad previa y embarazo.</p>	<p>Se excluyó a las mujeres con cáncer de mama u otra neoplasia dependiente de estrógeno, antecedentes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, enfermedad tromboembólica, disfunción hepática, hipersensibilidad previa, migraña con aura, porfiria y embarazo de los estudios originales. Se realizará un examen físico, química clínica y ECG de 12 derivaciones en la visita de la Semana 24/inicial.</p>	<p>Durante el estudio, se realizarán análisis de química clínica para evaluar las pruebas hepáticas, la glucosa y lípidos en ayunas, y para detectar embarazo en orina. En cada visita se registrarán los eventos adversos.</p>

8. GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS

8.1. Procedimientos clínicos

De ser necesario, el personal del patrocinador o las personas a quien este designe, visitarán el centro del estudio antes del inicio del estudio para revisar la información sobre el medicamento en estudio, los requisitos del protocolo, los FICe, el informe de los eventos adversos graves y para asegurar la comprensión completa del Manual de referencia del estudio con el personal del centro.

8.2. Monitoreo

El patrocinador (o la persona a quien este designe) monitoreará este estudio de acuerdo con las normativas de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Al firmar este protocolo, el investigador autoriza a Myovant Sciences GmbH (o la persona a quien este designe) y a las autoridades normativas correspondientes para que lleven a cabo un monitoreo en el centro de toda la documentación pertinente del estudio. A fin de asegurar la precisión de los datos obtenidos en el FICe, es obligatorio que los representantes del patrocinador (o la persona a quien este designe) tengan acceso a los documentos de origen originales (p. ej., registros de la paciente, historias clínicas e informes de laboratorio). Durante la revisión de estos documentos, se respetará el anonimato de la paciente con un cumplimiento estricto de las normas profesionales de confidencialidad. Un monitor del estudio se pondrá en contacto y visitará el centro con frecuencia y podrá, a su pedido en un horario aceptado mutuamente, inspeccionar los diferentes registros del estudio. Durante el estudio, el monitor del estudio tendrá la responsabilidad de revisar el FICe a intervalos regulares para verificar el

cumplimiento del protocolo y la integridad, corrección y precisión de todas las entradas del FICe, y de reunirse con el investigador para abordar el progreso del estudio y el cumplimiento del protocolo y las BPC. El monitor del estudio debería tener acceso a los resultados de las pruebas de laboratorio y cualquier otro registro de origen y a los datos necesarios para verificar las entradas en el FICe. El investigador acepta cooperar con el monitor del estudio para asegurarse de que se resuelva cualquier problema que se detecte en el curso de estas visitas de monitoreo. Para este estudio, los datos de la paciente se ingresarán en una base de datos electrónica aprobada por el patrocinador y se combinarán con los datos brindados de otras fuentes en conjuntos de datos validados y posteriormente se transmitirán electrónicamente al patrocinador (o la persona a quien este designe).

La gestión de los datos clínicos se realizará de acuerdo con las normas aplicables aprobadas por el patrocinador y los procedimientos de limpieza de datos para asegurar la integridad de los datos (p. ej., eliminación de errores e inconsistencias en los datos).

Los términos de los eventos adversos y los medicamentos concomitantes se codificarán con el uso del diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA) y el Diccionario de medicamentos mejorados de la Organización Mundial de la Salud, respectivamente.

El investigador retendrá los originales de los documentos de origen y el patrocinador recibirá los datos requeridos por el FICe como conjuntos de datos electrónicos. Las iniciales de las pacientes no se recopilarán ni transmitirán al patrocinador.

9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y ANÁLISIS DE DATOS

Un plan de análisis estadístico (PAE) describirá los métodos estadísticos detallados y los análisis para este estudio.

Todas las medidas de eficacia y seguridad durante el curso de ambos estudios originales y del estudio de extensión se presentarán por grupo de tratamiento del estudio original por medio de estadísticas descriptivas. No se realizarán comparaciones formales de los tratamientos para este estudio de extensión. Los datos continuos se resumirán por medias, desviaciones estándares, medianas, máximas, mínimas y cantidad de pacientes. Los datos categóricos se resumirán por recuentos y porcentajes.

9.1. Métodos de aleatorización

Este es un estudio de extensión abierto, en un único grupo en el cual las pacientes no son asignadas aleatoriamente. Todas las pacientes que han ingresado al estudio de extensión recibirán tratamiento con relugolix sin enmascaramiento y un tratamiento suplementario hormonal en baja dosis durante 28 semanas.

9.2. Poblaciones de análisis

Los análisis de los datos de eficacia se realizarán sobre la población por intención de tratar, definida como todas las pacientes que fueron aleatorizadas en un estudio original y que han recibido cualquier cantidad de un medicamento en estudio.

Los análisis de los datos de seguridad se realizarán sobre la población de seguridad, definida como todas las pacientes que fueron aleatorizadas en un estudio original y que han recibido

cualquier cantidad de un medicamento en estudio.

Los métodos de análisis para los criterios de valoración de seguridad y eficacia son similares a aquellos utilizados para los estudios originales, a menos que se especifique lo contrario en el PAE.

9.3. Cálculo del tamaño de la muestra

Dado que este es un estudio de extensión, el tamaño de la muestra se determinará por la cantidad de pacientes que hayan completado alguno de los estudios originales (MVT-601-3001 o MVT-601-3002) y que sean elegibles y deseen participar en el estudio de extensión. Se estima que en este estudio de extensión participarán aproximadamente 600 pacientes (75 % del total de las 780 pacientes que serán aleatorizadas, en total, en los estudios originales).

9.4. Análisis de eficacia

Los criterios de valoración de eficacia se resumirán según los grupos de tratamiento originales asignados en el estudio original.

Se brindarán estadísticas descriptivas para los criterios de valoración de eficacia (que se enumeran a continuación) similares a las utilizadas para los estudios originales.

- Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el Inicio del estudio original hasta los últimos 35 días de tratamiento, según se determine por medio del método de hematina alcalina.
- Tiempo hasta alcanzar un volumen de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual desde el volumen de sangrado menstrual al Inicio del estudio original, según se determine por medio del método de hematina alcalina.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el sangrado menstrual.
- Proporción de mujeres que alcanzan o mantienen la amenorrea durante los últimos 35 días de tratamiento.
- Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan un aumento de ≥ 1 g/dl respecto del Inicio del estudio original a la Semana 52.
- Proporción de mujeres con una hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad en el Inicio del estudio original y que alcanzan una hemoglobina normal a la Semana 52.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la hemoglobina.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la gravedad de los síntomas de acuerdo con la Escala de fibroides uterinos.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la subescala de calidad de vida relacionada con la salud de la Escala de fibroides uterinos y puntuación total.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades físicas.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la puntuación MIQ para las actividades sociales y recreativas.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen uterino.
- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en el volumen del

fibroide uterino.

Para cada grupo de tratamiento del estudio original, se calcularán la estimación puntual y el intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral para la tasa de respuesta (definida como la proporción de mujeres que alcanza un volumen < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % en el sangrado menstrual respecto del Inicio del estudio original en el volumen de sangrado menstrual durante los últimos 35 días del tratamiento, según se mida con el método de hematina alcalina).

El sangrado menstrual inicial se define como el sangrado menstrual promedio desde los dos ciclos menstruales de Selección que se utilizan para alcanzar el criterio de inclusión antes de la fecha de la primera dosis del medicamento en estudio en el estudio original, según se evalúa con el método de hematina alcalina. El sangrado menstrual durante el último ciclo de tratamiento (Semana 52) es el sangrado menstrual total durante los últimos 35 días de tratamiento, según se evalúe con el método de hematina alcalina.

Se considerará que las pacientes del Grupo C que interrumpan el estudio de extensión antes de la Semana 32 (28 días) no han respondido al tratamiento.

Para los criterios de valoración del tiempo hasta alcanzar un volumen de sangrado menstrual de < 80 ml Y una reducción de al menos el 50 % respecto del Inicio del estudio original en el volumen de sangrado menstrual, el tiempo hasta el evento se definirá como las semanas transcurridas desde la aleatorización en el estudio original hasta la primera presentación del evento, según se evalúe con el método de hematina alcalina. Las pacientes sin un evento serán objeto de censura estadística en la última fecha de evaluación antes del final del estudio. Se utilizarán los métodos de Kaplan-Meier para describir las distribuciones de tiempo hasta el evento para cada grupo de tratamiento del estudio original.

Se presentarán estadísticas descriptivas para los cambios en el sangrado menstrual, hemoglobina, escala de gravedad de los síntomas de los fibroides uterinos, puntuación del Cuestionario sobre el impacto de la menorragia, puntuación de la escala de calificación numérica para el dolor asociado con fibroides uterinos, volumen uterino y volumen de los fibroides uterinos con respecto al Inicio del estudio original.

Para los criterios de valoración binarios, se brindará la estimación puntual y el intervalo de confianza del 95 % bilateral para la proporción, por grupo de tratamiento del estudio original.

El plan de análisis estadístico contará con los detalles de los análisis de los criterios de valoración, incluidas las desviaciones, el manejo de datos faltantes y los métodos estadísticos.

9.5. Análisis de seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluirán los eventos adversos del tratamiento, los signos vitales, un examen físico, pruebas de laboratorio clínico y ECG de 12 derivaciones.

El periodo durante el tratamiento se definirá como el periodo desde la fecha de la primera dosis del medicamento en estudio en el grupo original hasta aproximadamente 30 días después de la última dosis del medicamento en estudio o la fecha de inicio de otro agente en investigación o tratamiento hormonal que afecte el eje hipotálamo-pituitario-gonadal o una intervención quirúrgica para los fibroides uterinos, lo que suceda primero. La seguridad se evaluará a través de resúmenes de eventos adversos, la frecuencia de interrupciones del tratamiento debido a los eventos adversos, evaluaciones de laboratorio y resultados de densitometría ósea.

El investigador debe determinar la intensidad de todos los eventos adversos de acuerdo con los criterios CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer. Todos los eventos adversos se codificarán según el término preferido y la clasificación de órganos y sistemas de acuerdo con MedDRA 20.0 en adelante. La incidencia de los eventos adversos se presentará según la clasificación de órganos y sistemas y término preferido de MedDRA, la relación con el tratamiento con el medicamento en estudio y la intensidad. Al calcular la incidencia, si un paciente informa el mismo evento adverso más de una vez, el evento se contará solo una vez, y con la máxima intensidad o relación más estrecha con el tratamiento con el medicamento en estudio.

Los datos de laboratorio constan de pruebas de química, hematología y hormonales. Solo los datos obtenidos por el laboratorio central se utilizarán para llevar a cabo los análisis. Los criterios CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer se utilizarán para categorizar el grado de toxicidad de los parámetros de laboratorio. Se presentarán gráficos de evolución para cada parámetro evaluable a fin de resumir el grado de toxicidad inicial respecto del grado de toxicidad posterior al inicio. En el caso de los parámetros de laboratorio que no pueden graduarse mediante los criterios CTCAE, se suministrará un gráfico de evolución basado en el rango normal (bajo, normal o alto) para cada parámetro a fin de resumir los resultados iniciales del estudio original respecto de los resultados posteriores al inicio. Todos los datos se enumerarán y resumirán por visita. El cambio desde el inicio del estudio original hasta cada visita posterior al inicio del estudio se presentará por grupo de tratamiento del estudio original y para cada prueba de laboratorio.

Para los parámetros de los signos vitales, incluida la temperatura, todos los datos se enumerarán y resumirán por visita. El cambio desde el inicio del estudio original hasta cada visita posterior al inicio del estudio se presentará por grupo de tratamiento del estudio original y para cada parámetro.

Los datos de laboratorio clínico constan de pruebas de química, hematología y hormonales. Solo los datos obtenidos por el laboratorio central se utilizarán para llevar a cabo los análisis. Los ECG también se analizarán centralmente. Las distribuciones del intervalo QTc se resumirán en cada visita. Todos los datos se enumerarán y resumirán por visita. El cambio desde el inicio del estudio original hasta cada visita posterior al inicio del estudio se presentará por grupo de tratamiento para cada parámetro de ECG.

La incidencia de síntomas vasomotores según se evalúen a través del informe de los eventos adversos se resumirá por grupo de tratamiento del estudio original.

Un laboratorio central de radiología recopilará y analizará los datos de densidad mineral ósea, incluido el contenido mineral óseo (g), área ósea (área, cm²) y densidad mineral ósea (g/cm²) para L1, L2, L3, L4, cadera completa y cuello femoral, así como densidad mineral ósea promedio de L1-L4 (columna lumbar), puntuación Z para la densidad mineral ósea de la columna lumbar (L1-L4), cadera completa y cuello femoral.

Para el grupo A de tratamiento suplementario con relugolix, se comparará el porcentaje de cambio del límite inferior del IC del 95 % para la media (aritmética) en la Semana 52 respecto del Inicio del estudio original en la densidad mineral ósea de la columna lumbar (L1-L4) con un umbral aceptable clínicamente preespecificado de -2,2 % para evaluar la magnitud de la pérdida de densidad mineral ósea después de 52 semanas de tratamiento. Si el límite inferior es > -2,2 %, se considerará que la pérdida de densidad mineral ósea para el grupo de tratamiento suplementario de relugolix es insignificante. Como análisis de respaldo, se brindará la media de los mínimos cuadrados y el porcentaje de cambio del IC del 95 % a la Semana 52 desde el Inicio del estudio original en la densidad mineral ósea sobre la base del modelo de los efectos mixtos (con datos

faltantes de manera aleatoria asumidos) para cada grupo de tratamiento del estudio original.

Todos los datos se enumerarán y resumirán por visita. El cambio, el porcentaje de cambio desde el Inicio del estudio original hasta las Semanas 36 y 52 y los IC del 95 % asociados se presentarán por grupo de tratamiento del estudio original para cada parámetro de densidad mineral ósea. La cantidad y el porcentaje de pacientes que alcanzaron una disminución en la densidad mineral ósea de al menos 4 %, 5 %, 6 % o 7 % por área corporal (columna lumbar, cadera completa o cuello femoral) se calcularán con IC del 95 % por grupo de tratamiento del estudio original.

Se realizarán otros análisis para examinar la correlación entre la pérdida de densidad mineral ósea con las características demográficas e iniciales y con la exposición al tratamiento. Los detalles se brindarán en el PAE.

9.6. Análisis de farmacodinámica

Se resumirá el cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en las concentraciones de estradiol sérico previas a la dosis. Se presentará el porcentaje de pacientes con concentraciones de estradiol sérico de < 10 pg/ml y < 20 pg/ml.

9.7. Análisis exploratorios

Se presentarán los resúmenes descriptivos por grupo de tratamiento y las comparaciones entre los grupos de tratamiento (cuando correspondan) para los siguientes criterios de valoración exploratorios. El plan de análisis estadístico contará con los detalles de los análisis de los criterios de valoración, incluidas las desviaciones, el manejo de datos faltantes y los métodos estadísticos. Se evaluarán los siguientes criterios de valoración exploratorios:

- Cambio respecto del Inicio del estudio original hasta la Semana 52 en la Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones.

10. RESPONSABILIDADES

10.1. Responsabilidades del investigador

10.1.1. Buenas Prácticas Clínicas

El investigador garantizará que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con los principios de la "Declaración de Helsinki" (con las modificaciones introducidas en Edimburgo, Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica), las pautas de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) o las leyes y normativas del país en el cual se lleva a cabo la investigación, cualquiera sea que brinde la mayor protección para el participante del estudio. Para los estudios que se lleven a cabo de acuerdo con una solicitud de nuevo medicamento en investigación en los Estados Unidos, el investigador garantizará el cumplimiento de los principios básicos de Buenas Prácticas Clínicas, como se detalla en el Título 21 del Código de Regulaciones Federales (CFR 312), subparte D, Responsabilidades de los patrocinadores e investigadores, Título 21 del CFR, parte 50, 1998 y Título 21 del CFR, parte 56, 1998. Estos estándares coinciden con los requisitos de la Directiva

de la Comunidad Europea 2001/20/EC.

Dado que este es un estudio clínico "cubierto", el investigador garantizará el cumplimiento del Título 21 del CFR, parte 54, 1998. Un estudio clínico cubierto es cualquier "estudio de un medicamento o dispositivo en humanos presentado en una aplicación de comercialización o solicitud de reclasificación sujeta a esta parte que el solicitante o la FDA confía para determinar que el producto sea eficaz (incluidos los estudios que muestran la equivalencia con un producto eficaz) o para hacer una contribución importante para la demostración de seguridad". Esto requiere que los investigadores y todos los subinvestigadores presenten documentación sobre su interés financiero o los acuerdos con el patrocinador, o los intereses de propiedad en el medicamento que se está estudiando. Esta documentación debe brindarse antes de la participación del investigador y cualquier subinvestigador. El investigador y el subinvestigador aceptan notificar al patrocinador sobre cualquier cambio en los intereses reportables durante el estudio y por 1 año después de la finalización del estudio.

10.1.2. Aprobación de la Junta de Revisión Institucional (JRI)/Comité Independiente de Ética (CIE)

El investigador presentará ante la JRI o CIE este protocolo y cualquier material adjunto que se brinde a la paciente (como avisos, hojas de información de la paciente o descripciones del estudio utilizados para obtener el consentimiento informado). Se debe obtener la aprobación de la JRI o CIE antes del inicio del estudio y esta aprobación debe estar documentada en una carta dirigida al investigador donde se especifique el número, versión y fecha del protocolo, los documentos revisados y la fecha en la que se reunió el comité y otorgó la aprobación.

Una vez recibida la aprobación por parte de la JRI o CIE, cualquier modificación que se haga en el protocolo también deberá presentarse ante la JRI o CIE para ser aprobada antes de la implementación.

10.1.3. Consentimiento informado

El investigador tiene la responsabilidad de obtener el consentimiento informado escrito de cada persona que participe en este estudio después de una explicación adecuada de los propósitos, métodos, objetivos y posibles riesgos del estudio, y antes de que se lleve a cabo cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Para documentar el consentimiento informado escrito, el investigador debe utilizar un formulario de consentimiento informado aprobado por la JRI o CIE que contenga todos los elementos exigidos por las normas o requerimientos nacionales, estatales, locales e institucionales. Cada paciente deberá firmar y fechar adecuadamente el formulario de consentimiento informado.

10.1.4. Confidencialidad

El investigador debe garantizar que se mantendrá estrictamente el anonimato de la paciente y que su identidad estará protegida de las partes que no tengan autorización. En los formularios o las muestras biológicas presentados ante el patrocinador, la JRI o CIE o el laboratorio, solo debería registrarse el número de paciente, la fecha de nacimiento y un código de identificación (es decir, no debería contener el nombre). El investigador debe mantener un registro de selección que contenga los códigos, nombres y direcciones de todas las pacientes que realizaron el procedimiento de selección y de todas las pacientes inscritas en el estudio.

El investigador acepta que toda la información que reciba de parte del patrocinador, incluido, entre otros, el manual del investigador, el protocolo, los FICe y otros formularios del estudio, el medicamento en investigación y cualquier otra información del estudio, permanece bajo la exclusiva propiedad del patrocinador durante la realización del estudio y con posterioridad a este. Esta información no se divulgará a ningún tercero externo (salvo los empleados o agentes involucrados directamente en la realización del estudio o según lo requiera la ley) sin el consentimiento previo por escrito de parte del patrocinador. El investigador también acepta tomar todas las precauciones razonables para evitar la divulgación por parte de cualquier empleado o agente del centro del estudio a cualquier tercero externo o de otra manera al dominio público.

10.1.5. Comité de conducción

Un Comité de conducción compuesto por expertos en el ámbito de la salud de la mujer y miembros del personal de Myovant Sciences GmbH supervisará el estudio. El Comité de conducción participará en el diseño, la conducción, los análisis y la publicación del estudio.

10.1.6. Archivos del estudio y retención de los registros

El investigador debe conservar registros adecuados y precisos para permitir que se documente completamente la realización del estudio y que los datos de este se puedan verificar posteriormente. Estos documentos deben clasificarse en al menos las siguientes dos categorías:

- 1) Archivo del estudio del investigador. El archivo del estudio del investigador contendrá el manual del investigador, el protocolo y sus enmiendas, la aprobación por parte de la JRI, el CIE o el gobierno con correspondencia, formularios de consentimiento informado, registros farmacológicos, curriculum vitae del personal, formularios de autorización y capacitación, y otros documentos y correspondencia adecuados.
- 2) Documentos clínicos de origen del sujeto. Los datos de origen requeridos deberían incluir lo siguiente para cada paciente:
 - identificación de la paciente (nombre, fecha de nacimiento, sexo);
 - documentación de que la paciente cumple con los criterios de elegibilidad (p. ej., antecedentes, exploración física y confirmación del diagnóstico para respaldar los criterios de inclusión y exclusión);
 - participación en el estudio (incluido el número del estudio);
 - el estudio analizado y la fecha del consentimiento informado;
 - fechas de todas las visitas;
 - documentación que avale que se han realizado los procedimientos específicos del protocolo;
 - resultados de los parámetros de eficacia, según los requiera el protocolo;
 - fecha de inicio y finalización (incluido el régimen de dosis) del medicamento en estudio (también se debe documentar la entrega y devolución del medicamento);
 - registro de todos los eventos adversos y demás parámetros de seguridad (fecha de inicio y finalización, y causalidad e intensidad según la determine el investigador);
 - medicamentos concomitantes (incluidas las fechas de inicio y finalización); y
 - fecha de la finalización del estudio y motivo para la suspensión anticipada, si corresponde.

El investigador debe retener toda la documentación del estudio clínico hasta por 2 años después

de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región de ICH (es decir, los Estados Unidos, Europa o Japón) y hasta que no hayan solicitudes de comercialización pendientes o contempladas en una región ICH; o, si no se presentara una solicitud o si no se aprobara la solicitud para dicha indicación, por 2 años después de que se interrumpa la investigación y se haya notificado a las autoridades normativas. Los investigadores pueden estar obligados a retener los documentos por más tiempo si los requisitos regulatorios aplicables, las normativas locales o un acuerdo con el patrocinador lo requirieran. El investigador debe notificar al patrocinador antes de destruir cualquier registro del estudio clínico.

La documentación del estudio clínico incluye el manual del investigador, el protocolo y sus enmiendas firmados, los consentimientos informados firmados, la notificación de eventos adversos graves e informes relacionados, cualquier registro de despacho y rendición de cuentas, registros de envío del producto en investigación y materiales relacionados con el estudio, documentación sobre los aspectos financieros del estudio, declaración de seguros, el acuerdo firmado entre las partes involucradas, aprobación por parte de la JRI/CIE fechada y documentada, aprobación de las autoridades normativas según corresponda, procedimientos de decodificación para los estudios con enmascaramiento, curriculum vitae y todos los registros de capacitación del personal del centro del estudio, y toda la correspondencia relacionada con el desarrollo del estudio.

El investigador deberá notificar anticipadamente al patrocinador en el caso de que desee ceder los registros del estudio a otra parte o trasladarlos a otra ubicación.

Si el investigador no puede garantizar este requerimiento de archivo en el centro del estudio para parte o la totalidad de los documentos, se deberán realizar arreglos especiales entre el investigador y el patrocinador para conservar los registros en contenedores sellados fuera del centro, de manera de que el investigador pueda recuperarlos sellados en el caso de una auditoría regulatoria. Cuando los documentos de origen se necesitan para la atención continua de la paciente, se deben hacer copias adecuadas para almacenamiento fuera del centro.

10.1.7. Formulario de informe de caso electrónico (FICe)

Para cada paciente inscrita, se debe completar y firmar un FICe por parte del investigador o subinvestigador (según corresponda) listado en el formulario 1572 de la FDA y/u otros documentos correspondientes de la autoridad sanitaria local dentro de un periodo razonable después de la obtención de los datos. Esto también se aplica a los registros de aquellas pacientes que completen el estudio (incluso durante un periodo de selección previo a la aleatorización si se inició un FICe). Si la paciente se retira del estudio, se debe anotar el motivo en el FICe. Si la paciente se retira del estudio debido a un evento adverso que limita el tratamiento, se deben hacer esfuerzos exhaustivos para documentar claramente el desenlace.

10.1.8. Inventario del producto en investigación

El investigador o la persona a quien este designe (p. ej., el farmacéutico) es responsable de asegurar una contabilidad adecuada (incluidas las fechas y los números de lote) de todo el medicamento del estudio utilizado o no utilizado. Esto incluye el acuse de recibo de cada envío del producto del estudio (cantidad y condición), los registros de despacho para la paciente y los productos del estudio devueltos o destruidos. Los registros de despacho documentarán las cantidades recibidas de parte del patrocinador y las cantidades entregadas a las pacientes, e incluirán el número de lote, la fecha de entrega, el número de identificación de la paciente

y las iniciales de la persona que entrega el medicamento.

Al inicio del estudio, el monitor del estudio evaluará los procedimientos operativos estándar del centro para la disposición/destrucción del medicamento en investigación a fin de asegurar que cumpla con los requisitos del patrocinador. Si corresponde, el medicamento podrá devolverse o destruirse en forma continua durante el estudio. Al final del estudio, una vez que el monitor finalice la reconciliación del inventario final del medicamento, el centro del estudio descartará o destruirá todo el medicamento en estudio no utilizado, incluso los recipientes vacíos, de acuerdo con estos procedimientos. Si el centro no puede cumplir con los requerimientos del patrocinador para la disposición, se harán arreglos entre el centro y el patrocinador (o la persona a quien este designe) para la destrucción o la devolución del medicamento en investigación no utilizado.

Durante el curso del estudio, el monitor del estudio revisará y verificará periódicamente todos los insumos de medicamento y la documentación asociada.

10.1.9. Inspecciones

El investigador debería comprender que los documentos de origen para este estudio deben ponerse a disposición del personal adecuadamente calificado del patrocinador o sus representantes, de la JRI o CIE o de las autoridades normativas o inspectores de las autoridades sanitarias.

10.1.10. Cumplimiento del protocolo

El investigador tiene la responsabilidad de asegurar que el estudio se lleve a cabo de acuerdo con los procedimientos y evaluaciones que se describen en este protocolo.

10.2. Responsabilidades del patrocinador

10.2.1. Modificaciones al protocolo

Únicamente el patrocinador podrá hacer modificaciones al protocolo, excepto aquellas destinadas a reducir el riesgo inmediato para las pacientes. Todas las modificaciones al protocolo deben presentarse ante la JRI o CIE de acuerdo con los requerimientos locales. Se debe obtener la aprobación antes de que se puedan implementar cambios. El investigador no debe desviarse del protocolo sin obtener primero la aprobación de parte del patrocinador y de la JRI o CIE, si fuera necesaria. En el caso de una emergencia médica, el investigador utilizará su criterio médico y aplicará medidas para evitar que la paciente corra riesgos inmediatos, entonces notificará al patrocinador (o la persona a quien este designe) y a la JRI o CIE inmediatamente respecto del tipo de emergencia y el curso de acción tomado. El investigador debe notificar al patrocinador (o a la persona a quien este designe) sobre cualquier desviación inadvertida del protocolo al momento de detectarla, y documentará las desviaciones adecuadamente en los archivos del estudio.

Cuando una modificación del protocolo modifique sustancialmente el diseño del estudio o los posible riesgos o molestias para las pacientes, el formulario de consentimiento informado se modificará y será aprobado por la JRI o CIE, y se brindará el consentimiento informado nuevamente a todas las pacientes en tratamiento.

10.2.2. Informe del estudio

Se preparará un informe del estudio clínico y se entregará a las autoridades normativas. El patrocinador se asegurará de que el informe cumpla con las normas detalladas en la Pauta para la estructura y contenido de los informes de estudios clínicos de la ICH (ICH E3). Cabe destacar que, en ciertos casos, puede prepararse un informe abreviado.

10.2.3. Publicación de información en registros de ensayos clínicos disponibles públicamente

La información del estudio descrito en este protocolo se publicará en registros de ensayos clínicos disponibles al público antes de que comience la inscripción de pacientes. Los resultados se publicarán según se requiera.

10.3. Responsabilidades conjuntas del investigador/patrocinador**10.3.1. Acceso al monitoreo de la información**

De acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, el monitor del estudio debe tener acceso directo a los documentos de origen del investigador a fin de verificar la coherencia de los datos registrados en el FICe.

El monitor del estudio tendrá la responsabilidad de revisar el FICe a intervalos regulares durante el estudio para verificar el cumplimiento del protocolo y la integridad, coherencia y precisión de los datos que se ingresan en estos formularios. El monitor debería tener acceso a los registros de todas las pacientes necesarios para verificar las entradas en el FICe. El investigador acepta cooperar con el monitor del estudio para asegurarse de que se resuelva cualquier problema que se detecte en el curso de estas visitas de monitoreo.

10.3.2. Acceso a la información para la auditoría o las inspecciones

Representantes de las autoridades normativas o del patrocinador podrán llevar a cabo inspecciones o auditorías del estudio clínico. Si una autoridad normativa notifica al investigador sobre una inspección, el investigador acepta notificar inmediatamente al monitor médico del patrocinador. Para la realización efectiva de cualquier inspección o auditoría, el investigador acepta brindar acceso a los registros, las instalaciones y el personal a los representantes de una agencia normativa o del patrocinador.

10.3.3. Interrupción del estudio

El patrocinador se reserva el derecho de dar por finalizado el estudio en cualquier momento. En caso de que esto sea necesario, el patrocinador organizará los procedimientos de interrupción y notificará a las autoridades normativas apropiadas y a la JRI y CIE. Al dar por finalizado el estudio, el patrocinador y el investigador se asegurarán de que se dé la consideración adecuada a la protección de los intereses de los participantes del estudio.

10.3.4. Publicaciones

Los investigadores de este estudio podrán comunicar, presentar oralmente o publicar en revistas

científicas u otros medios educativos después de la finalización del estudio y sin la aprobación previa por escrito de parte del patrocinador, solo después de que se hayan cumplido las siguientes condiciones:

- Se hayan divulgado públicamente los resultados del estudio en su totalidad por parte del patrocinador o con el consentimiento de este en un resumen, manuscrito o formulario de presentación, o
- Se haya completado el estudio en todos los centros del estudio por al menos 5 años.

Ninguna comunicación, presentación o publicación de este carácter incluirá información confidencial de Myovant Sciences GmbH (consulte la Sección 10.1.4).

El investigador enviará al patrocinador cualquier publicación o presentación propuestas junto con la revista científica o foro de presentación objetivos respectivos al menos 90 días antes de la entrega de la publicación o la presentación. El investigador cumplirá con las solicitudes del patrocinador de eliminar las referencias a su información confidencial (aparte de los resultados del estudio) en cualquier documento o presentación, y acepta retener la publicación o presentación durante otros 120 días a fin de obtener protección de patentes, si se considerara necesario.

REFERENCIAS

- ACOG Practice Bulletin No. 96: Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology* 2008;112(2 Part 1):387-400.
- Activella US Prescribing Information. Revised 10/2013. Available at: <http://www.novo-pi.com/activella.pdf>. Accessed: 03 August 2017.
- Archer DF, Chwalisz K, Feldman R, Stewart EA, Lukes AS, North J, Gao J, Williams LA, Jain R. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding (HMB) associated with uterine fibroids (UF): Results from a phase 2A proof-of-concept study. *American Society for Reproductive Medicine* (Oct 17-21). October 20, 2015. Abstract O-181, available at: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00717-7/pdf](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00717-7/pdf). Accessed: 03 August 2017.
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;166(2):740-5.
- Cardozo ER. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206(3):0092-0100.
- Chwalisz K, Surrey E, Stanczyk FZ. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis. *Reproductive Sciences* 2012;19(6):563-71.
- Farquhar CM, Stinert CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002;99:229-34.
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. US Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. July 2009.
- Franke HR, van de Weijer PHM, Pennings TMM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back' hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial.

- Fertility and Sterility 2000;74(3):534-539. Available at:
[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(00\)00690-7/pdf](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(00)00690-7/pdf). Accessed: 03 August 2017.
- Gliklich RE, Leavy MB, Velentgas P, Champion DM, Mohr P, Sabharwal R, Whicher D, Myers ER, Nicholson WK. Identification of Future Research Needs in the Comparative Management of Uterine Fibroid Disease. A Report on the Priority-Setting Process, Preliminary Data Analysis, and Research Plan. Effective Healthcare Research Report No. 31. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center, under Contract No. HHSA 290-2005-0035-I, TO5). AHRQ Publication No. 11- EHC023-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at:
https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/152/642/DEcIDE31_UterineFibro_id_03-07-2011.pdf. Accessed: 03 August 2017.
- Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. Scand J Clin Lab Invest. 1964;16(2):244-248.
- Hapangama DK, Bulmer Judith N. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Women's Health 2016;12(1):3-13.
- Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide Acetate Depot and Hormonal Add-Back in Endometriosis: A 12-Month Study. Obstetrics & Gynecology 1998;91(1):16-24.
- Lee DY, Park HG, Yoon BK, Choi D. Effects of different add-back regimens on hypoestrogenic problems by postoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in endometriosis. Obstetrics & gynecology science 2016;59(1):32-8. Available at:
<http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/3021OGS/ogs-59-32.pdf>. Accessed: 03 August 2017.
- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(2):CD003855.
- Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J.L, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot J.P, Niro J, Panel P, Pelage J.P, Fernandez H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. European Journal of Obstetrics and Gynecology 2012;165(2):156-164.
- Morris EP, Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Efficacy of tibolone as add-back therapy' in conjunction with a gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of uterine fibroids. Fertility and Sterility 2008;89(2):421-428.
- Simpson PD, McLaren JS, Rymer J, Morris EP. Minimising menopausal side effects whilst treating endometriosis and fibroids. Post Reproductive Health: The Journal of the British Menopause Society. 2015;21(1):16-23.
- Stewart EA. Clinical Practice. Uterine Fibroids. N Engl J Med. 2015;372(17):1646-55.
- Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics 2014;290(3):513-523.
- Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United states, 2003. Obstet Gynecol 2007;110:1091-5.

Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, Sorrenti G. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertility and Sterility* 2004;82(5):1303-1308.

APÉNDICES

Apéndice 1. Cuestionario de impacto de la menorragia (MIQ)

Además de los elementos del cuestionario MIQ que se enumeran en la tabla, las pacientes describirán todas las actividades que estuvieron limitadas por el sangrado excesivo (punto 5 del MIQ).

MIQ concept	MIQ item	Response scale
Perception of amount of blood loss	<u>MIQ 1</u> 'During your most recent menstrual period, your blood loss was':	1. Light 2. Moderate 3. Heavy 4. Very Heavy
Limitations in work outside or inside the home	<u>MIQ 2</u> 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your work outside or inside the home?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Limitations in physical activities	<u>MIQ 3</u> 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your physical activities?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Limitations in social or leisure activities	<u>MIQ 4</u> 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your social or leisure activities?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Global assessment of change in blood loss	<u>MIQ 6/6a/6b</u> 'Compared to your previous menstrual period, would you say your blood loss during this period was':	<u>0. About the same</u> <u>1. Better (7-item scale):</u> 1. Almost the same, hardly better at all 2. A little better 3. Somewhat better 4. An average amount better 5. A good deal better 6. A great deal better 7. A very great deal better <u>2. Worse (7-item scale):</u> 1. Almost the same, hardly worse at all 2. A little worse 3. Somewhat worse 4. An average amount worse 5. A good deal worse 6. A great deal worse 7. A very great deal worse
Meaningfulness of perceived change in blood loss	<u>MIQ 6c</u> 'Was this a meaningful or important change for you?'	0. No 1. Yes

MIQ, Menorrhagia Impact Questionnaire.

Copyright ©, Ferring B.V., todos los derechos reservados.

Apéndice 2. Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y los síntomas de los fibroides uterinos

Pt. Initials: _____

Pt. ID: _____

Date: _____

UTERINE FIBROID SYMPTOM AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (UFS-QOL)

Listed below are symptoms experienced by women who have uterine fibroids. Please consider each symptom as it relates to your uterine fibroids or menstrual cycle. Each question asks how much distress you have experienced from each symptom during the previous 3 months.

There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question by checking (✓) the most appropriate box. If a question does not apply to you, please mark "not at all" as a response.

During the previous 3 months, how distressed were you by...	Not at all	A little bit	Some-what	A great deal	A very great deal
1. Heavy bleeding during your menstrual period	<input type="checkbox"/>				
2. Passing blood clots during your menstrual period	<input type="checkbox"/>				
3. Fluctuation in the duration of your menstrual period compared to your previous cycles	<input type="checkbox"/>				
4. Fluctuation in the length of your monthly cycle compared to your previous cycles	<input type="checkbox"/>				
5. Feeling tightness or pressure in your pelvic area	<input type="checkbox"/>				
6. Frequent urination during the daytime hours	<input type="checkbox"/>				
7. Frequent nighttime urination	<input type="checkbox"/>				
8. Feeling fatigued	<input type="checkbox"/>				

© Copyright 2015 SIR Foundation. All rights reserved.
F:\Instituto\Banco\proyecto\c18\17\quest\ov\origina\8\ufsqol.doc 2/11/2001

The following questions ask about your feelings and experiences regarding the impact of uterine fibroid symptoms on your life. Please consider each question as it relates to your experiences with uterine fibroids during the previous 3 months.

There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question by checking (✓) the most appropriate box. If the question does not apply to you, please check "none of the time" as your option.

During the previous 3 months, how often have your symptoms related to uterine fibroids...	None of the time	A little of the time	Some of the time	Most of the time	All of the time
9. Made you feel anxious about the unpredictable onset or duration of your periods?	<input type="checkbox"/>				
10. Made you anxious about traveling?	<input type="checkbox"/>				
11. Interfered with your physical activities?	<input type="checkbox"/>				
12. Caused you to feel tired or worn out?	<input type="checkbox"/>				
13. Made you decrease the amount of time you spent on exercise or other physical activities?	<input type="checkbox"/>				
14. Made you feel as if you are not in control of your life?	<input type="checkbox"/>				
15. Made you concerned about soiling underclothes?	<input type="checkbox"/>				
16. Made you feel less productive?	<input type="checkbox"/>				
17. Caused you to feel drowsy or sleepy during the day?	<input type="checkbox"/>				
18. Made you feel self-conscious of weight gain?	<input type="checkbox"/>				
19. Made you feel that it was difficult to carry out your usual activities?	<input type="checkbox"/>				
20. Interfered with your social activities?	<input type="checkbox"/>				
21. Made you feel conscious about the size and appearance of your stomach?	<input type="checkbox"/>				
22. Made you concerned about soiling bed linen?	<input type="checkbox"/>				

©Copyright 2015 SIR Foundation. All rights reserved.
f:\net\huf\cutadap\project\the1617\question\original\final\ufsonq.doc; 21/11/2001

During the previous 3 months, how often have your symptoms related to uterine fibroids...	None of the time	A little of the time	Some of the time	Most of the time	All of the time
23. Made you feel sad, discouraged, or hopeless?	<input type="checkbox"/>				
24. Made you feel down hearted and blue?	<input type="checkbox"/>				
25. Made you feel wiped out?	<input type="checkbox"/>				
26. Caused you to be concerned or worried about your health?	<input type="checkbox"/>				
27. Caused you to plan activities more carefully?	<input type="checkbox"/>				
28. Made you feel inconvenienced about always carrying extra pads, tampons, and clothing to avoid accidents?	<input type="checkbox"/>				
29. Caused you embarrassment?	<input type="checkbox"/>				
30. Made you feel uncertain about your future?	<input type="checkbox"/>				
31. Made you feel irritable?	<input type="checkbox"/>				
32. Made you concerned about soiling outer clothes?	<input type="checkbox"/>				
33. Affected the size of clothing you wear during your periods?	<input type="checkbox"/>				
34. Made you feel that you are not in control of your health?	<input type="checkbox"/>				
35. Made you feel weak as if energy was drained from your body?	<input type="checkbox"/>				
36. Diminished your sexual desire?	<input type="checkbox"/>				
37. Caused you to avoid sexual relations?	<input type="checkbox"/>				

© Copyright 2015 SIR Foundation. All rights reserved.
f:\instituto\studies\project\c1617\quest\origina\4na\4na_sonq.doc-21\12/2001

Apéndice 3. Escala europea de calidad de vida en cinco niveles y cinco dimensiones

Under each heading, please check the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY

- I have no problems walking
- I have slight problems walking
- I have moderate problems walking
- I have severe problems walking
- I am unable to walk

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

ANXIETY / DEPRESSION

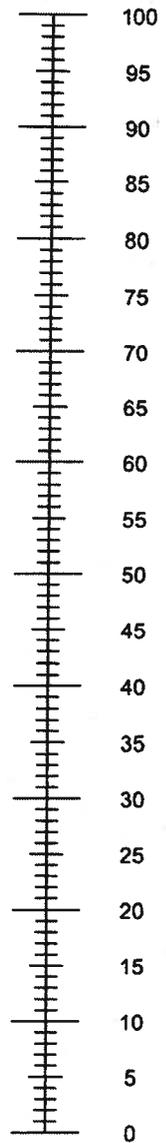
- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed



- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
0 means the worst health you can imagine.
- Mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, please write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY =

The best health
you can imagine



The worst health
you can imagine

Apéndice 4. Evaluación de pruebas hepáticas anormales

El tratamiento con el medicamento en estudio (relugolix en monoterapia con enmascaramiento o relugolix administrado conjuntamente con dosis baja de estradiol y acetato de noretindrona, o placebo) se retendrá en el caso de cualquier anomalía en las pruebas de función hepática enumeradas en la Sección 7.5.1, hasta que no se complete la investigación de las causas alternativas del daño hepático. El seguimiento debería continuar hasta que las anomalías de las pruebas hepáticas se resuelvan a los valores del inicio.

Las pruebas hepáticas deben monitorearse de acuerdo con el cronograma correspondiente en el Apéndice, Tabla 1 y de acuerdo con las investigaciones del Apéndice, Tabla 2. De no ser posible el monitoreo estrecho, se debe retener el medicamento del estudio incluso si los resultados no alcanzan los criterios para la retención que se detallan en la Sección 7.5.1.

En caso de preguntas relacionadas con las pruebas de seguimiento adecuadas y la frecuencia de las pruebas de seguimiento de una paciente, se debe contactar al monitor médico.

Apéndice, Tabla 1 Monitoreo^a de las pruebas hepáticas para detectar posible daño hepático inducido por medicamentos

Resultados	Frecuencia para repetir las pruebas hepáticas (AST, ALT, bilirrubina [total y directa]), fosfatasa alcalina e INR
Si AST o ALT \geq 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN o INR > 1,5	Cada 24 horas hasta que mejoren las anomalías de laboratorio
Si ALT o AST \geq 3 veces el LSN y la bilirrubina total y la INR son normales	Cada 48 a 72 horas hasta que mejoren las anomalías de laboratorio
Si las anomalías en las pruebas hepáticas mejoran Y la paciente está asintomática	Puede reducirse la frecuencia

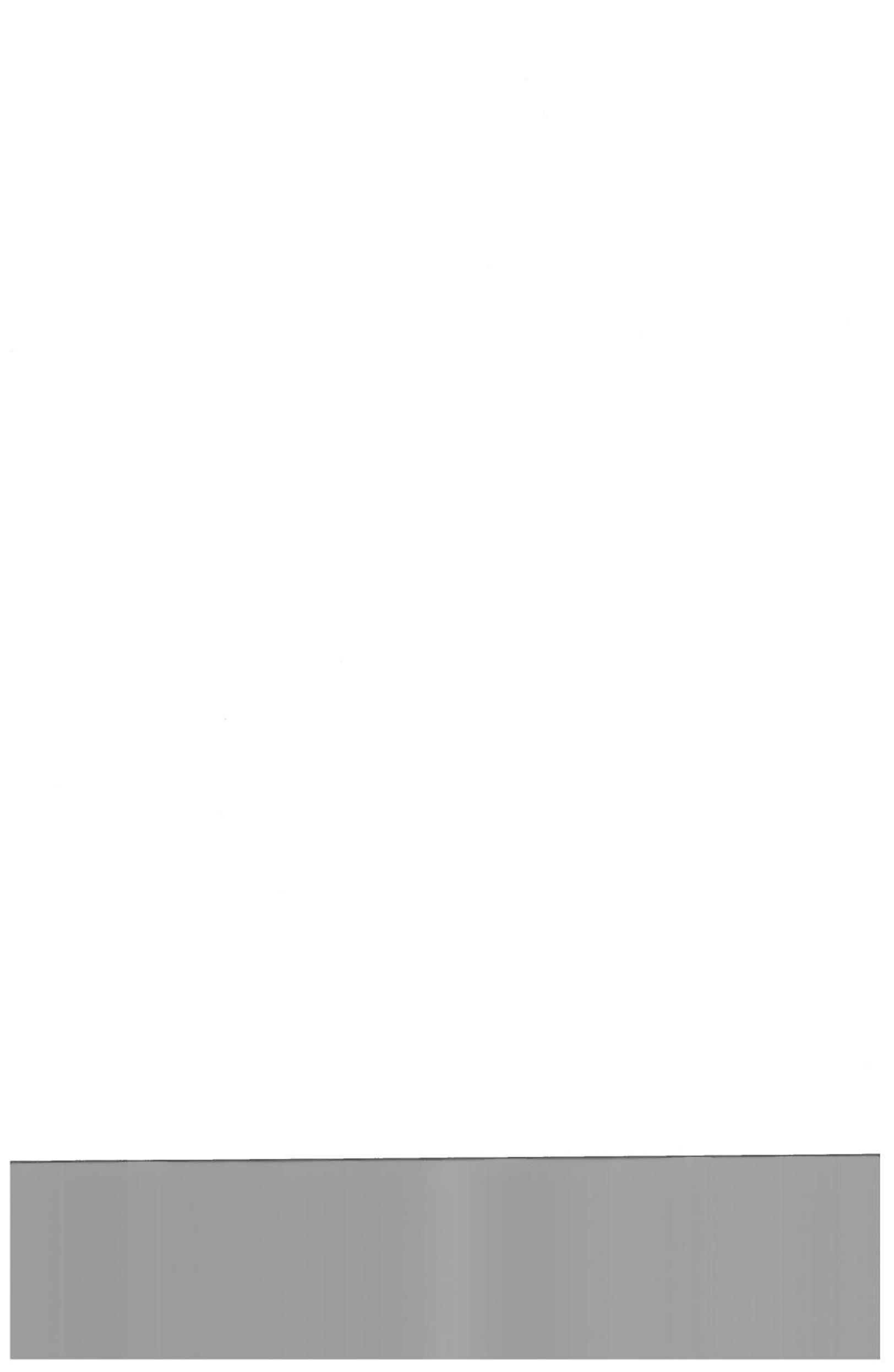
Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; INR: proporción normalizada internacional; LSN: límite superior de la normalidad

a. En caso de dudas, revise con el monitor médico la frecuencia de monitoreo para las pacientes particulares.

Apéndice, Tabla 2 Investigaciones de las causas alternativas de las pruebas hepática anormales

<p>Obtenga antecedentes detallados y realice un examen físico:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes detallados de los síntomas (p. ej., dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, náuseas, vómitos y fiebre);• Enfermedades o afecciones previas o concurrentes;• Exposición a agentes medioambientales (p. ej., viajes, nueva exposición sexual, exposición a familiares o compañeros de trabajo enfermos, etc.) y/o químicos industriales;• Uso previo o concurrente de alcohol, drogas recreativas y dietas especiales;• Uso concomitante de medicamentos (incluso medicamentos de venta sin receta y suplementos herbarios y nutricionales), plantas y hongos;• Examen físico.
<p>Pruebas recomendadas:</p> <p>También se deben realizar pruebas adicionales según la indicación clínica o en consulta con un gastroenterólogo o hepatólogo.</p> <ul style="list-style-type: none">• Repita las pruebas hepáticas según se detalla en Apéndice, Tabla 1ª;• Obtenga los valores de gamma glutamiltransferasa, albúmina, INR y glucosa en conjunto con las pruebas hepáticas repetidas;• Recuento sanguíneo completo con diferenciación para evaluar la eosinofilia;• Concentraciones séricas de acetaminofén (paracetamol);• Obtenga las serologías de virus para la hepatitis A, B, C, D y E, y considere realizar las pruebas del virus Epstein Barr;• Evalúe para hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad del tracto biliar, hepatitis autoinmunitaria, etc.;• Serología para enfermedad celíaca;• Diagnóstico por imágenes adecuado para el hígado;• Consulta con un hepatólogo (en consulta con un hepatólogo o gastroenterólogo se podría considerar una biopsia de hígado).

a. Si la primera evaluación de seguimiento no confirma los resultados anormales iniciales de las pruebas hepáticas, revise cualquier monitoreo de seguimiento adicional con el monitor médico.





ANEXO 2 – Presupuesto Por Paciente

2. Costos del paciente por visita								
	Costo por unidad	Tipo de unidad	Overhead Universidad de Chile	Overhead Hospital San Borja	IDIMI	Subtotal	Número esperado de ocurrencias	Costo total
Inicio, Semana 24	395,719	cada una	79,144	31,658	31,658	538,179	1	538,179
Semana 28	379,088	cada una	75,818	30,327	30,327	515,560	1	515,560
Semana 32	379,088	cada una	75,818	30,327	30,327	515,560	1	515,560
Semana 36	390,247	cada una	78,049	31,220	31,220	530,736	1	530,736
Semana 40	379,088	cada una	75,818	30,327	30,327	515,560	1	515,560
Semana 44	379,088	cada una	75,818	30,327	30,327	515,560	1	515,560
Semana 48	379,088	cada una	75,818	30,327	30,327	515,560	1	515,560
Semana 52	611,039	cada una	122,208	48,883	48,883	831,013	1	831,013
Finalización anticipada ^a	478,788	cada una	95,758	38,303	38,303	651,152	-	651,152
Visita no programada ^{a,b}	441,585	cada una	88,317	35,327	35,327	600,556	1	600,556
Seguimiento o 30 días después de la dosis ^c	358,164	cada una	71,633	28,653	28,653	487,103	1	487,103
Seguimiento o 3 meses después de la dosis ^d	94,291	cada una	18,858	7,543	7,543	128,235	-	128,235
Seguimiento o 6 meses después de la dosis ^e	94,291	cada una	18,858	7,543	7,543	128,235	-	128,235
Costo total estimado por paciente con 1 visita no programada:								5,565,387
^a Las pacientes podrán interrumpir el tratamiento en cualquier momento; a las pacientes a las que se les retire de la terapia se les realizará la evaluación para la visita de finalización anticipada y tendrán una visita de seguimiento para evaluar la seguridad								
^b Podrá realizarse una visita no programada a criterio del investigador. Todos los costos se reembolsarán de acuerdo con la factura detallada de los procedimientos completados; si el total excede el monto indicado más arriba, deberán detallarse los costos, los cuales serán revisados/aprobados por el patrocinador según cada caso individual								
^c La visita de seguimiento podrá omitirse si la paciente se inscribe directamente en otro estudio clínico de Relugolix una vez completada la visita de la semana 52								
^d A las pacientes que no les haya regresado la menstruación a la fecha de la visita de seguimiento se las contactará telefónicamente 3 meses después para hacerles preguntas								
^e A las pacientes que tengan pérdida de densidad ósea, según lo definido en el protocolo, en la semana 52/visita de finalización anticipada se las contactará para hacerles preguntas con respecto a una densitometría ósea de seguimiento a los 6 meses; todos los costos de los estudios por imágenes se facturarán a PRA a modo de transferencia para que el pago lo realice el patrocinador								

3. Costos de pacientes condicionales, según factura								
	Costo por unidad	Tipo de unidad	Overhead Universidad de Chile	Overhead Hospital San Borja	IDIMI	Subtotal	Número esperado de ocurrencias	Costo total
Reembolso de gastos de viaje de la paciente	19,848	cada una	N/C	N/C	N/C	19,848	10	198,475



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Repetición de análisis de laboratorio (todos los análisis que tengan valores que se consideren anormales deberán repetirse hasta que los valores vuelvan a ser normales/de referencia)								
Venopunción para análisis clínicos de laboratorio y muestra de sangre venosa	10,777	cada una	2,155	862	862	14,656		14,656
Recolección de orina para análisis de orina	4,715	cada una	943	377	377	6,412		6,412
Envío de la muestra al laboratorio central para análisis	23,091	cada una	4,618	1,847	1,847	31,403		31,403
Prueba de embarazo en orina, cualitativa	9,430	cada una	1,886	754	754	12,824		12,824
Estudios de diagnóstico por imágenes condicionales (se requiere la aprobación del patrocinador para realizarlos durante una visita no programada)								
Ecografía transvaginal con contraste salino o en gel (sólo puede facturarse en una visita de finalización anticipada y/o no programada)	100,763	cada una	20,153	8,061	8,061	137,038		137,038
Ecografía transabdominal con contraste salino o en gel (puede facturarse en la semana 52, en caso de finalización anticipada y/o en una visita no programada)	188,930	cada una	37,786	15,114	15,114	256,944		256,944
Densitometría ósea (puede facturarse en la semana 36, la semana 52, en caso de finalización anticipada, en una visita no programada o durante el seguimiento a los 6 meses)	167,938	cada una	33,588	13,435	13,435	228,396		228,396
Envío de la imagen electrónica de la ecografía o exploración ósea al laboratorio	31,488	cada una	6,298	2,519	2,519	42,824		42,824

central (puede facturarse en la semana 36, semana 52, en caso de finalización anticipada, en una visita no programada o durante el seguimiento a los 6 meses)								
Biopsia condicional (debe realizarse solo durante una visita no programada con la aprobación del patrocinador)								
Biopsia endometrial + envío al laboratorio central	136,449	cada una	27,290	10,916	10,916	185,571		185,571
Todos los costos de las pacientes condicionales se pagarán contra recibo de la factura								

2. **ÍMPUTASE** el ingreso derivado de la presente Resolución al Subtítulo 1 Ítem 1,3. del Presupuesto Universitario vigente.

3. **REMÍTASE** a Contraloría Universitaria para el respectivo control de legalidad.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y REGISTRESE



MARIA ANGELA MAGGIOLO LANDAETA
VICEDECANA



DR. MANUEL KUKULJAN PADILLA
DECANO



DISTRIBUCIÓN:

- IDIMI.
- Dirección de Investigación
- Dirección Jurídica
- Oficina de Partes.



